

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ

ГП «Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта
МЗ Украины»

На правах рукописи

КУЗНЕЦОВА ЕКАТЕРИНА СЕРГЕЕВНА

УДК 612.466.21+616.61-008.6

**РОЛЬ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ПОЧЕЧНОГО РЕЗЕРВА
В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК
У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ I И II ТИПА**

14.03.04 – патологическая физиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание научной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

заслуженный деятель науки и техники Украины,

доктор медицинских наук, профессор

ГОЖЕНКО АНАТОЛИЙ ИВАНОВИЧ

Одесса- 2016

СОДЕРЖАНИЕ

Список условных сокращений.....	4
Введение.....	5
Раздел 1. Обзор литературы.....	13
1.1. Сахарный диабет – актуальная проблема современной медицины.....	13
1.2. Современные представления о диабетической нефропатии....	15
1.3. Концепция хронической болезни почек и современные подходы к диагностике	18
1.4. Современные представления о патогенезе повреждений почек у больных с сахарным диабетом.....	22
1.5. Патофизиологическое значение определения функционального почечного резерва при помощи водно-солевой пробы в дополнении к комплексу необходимых диагностических мероприятий при хронической болезни почек.....	26
Раздел 2. Материалы и методы исследования.....	30
2.1. Методы исследования.....	30
2.2. Клиническая характеристика испытуемых.....	34
2.2.1. Характеристика нефрологически здоровых людей.....	34
2.2.2. Характеристика больных с сахарным диабетом II типа.....	35
2.2.3. Характеристика больных с сахарным диабетом I типа.....	40
Раздел 3. Мочевой синдром у больных с сахарным диабетом.....	44
3.1. Скрининговое исследование почек у больных с сахарным диабетом 2012 – 2013 г.....	45
3.2. Мочевой синдром в патогенезе хронической болезни почек у больных с сахарным диабетом 2013 – 2015 г.....	49
3.2.1. Характеристика состава мочи у нефрологически здоровых людей.....	49
3.2.2. Мочевой синдром у больных с сахарным диабетом II типа.....	54

3.2.3. Мочевой синдром у больных с сахарным диабетом I типа.....	73
Раздел 4. Особенности осморегулирующей функции почек у больных с сахарным диабетом	84
4.1. Осморегулирующая функция почек у нефрологически здоровых людей.....	84
4.2. Особенности осморегулирующей функции почек у больных с СД II типа.....	85
4.3. Особенности осморегулирующей функции почек у больных с СД I типа.....	92
Раздел 5. Особенности волюмо- и ионорегулирующей функции почек у больных с сахарным диабетом.....	98
5.1. Показатели волюмо- и ионорегулирующей функции почек у нефрологически здоровых людей.....	98
5.2. Особенности волюмо- и ионорегулирующей функции почек у больных с сахарным диабетом II типа.....	100
5.3. Особенности волюмо- и ионорегулирующей функции почек у больных с сахарным диабетом I типа.....	111
Раздел 6. Функциональный почечный резерв у больных с сахарным диабетом.....	118
6.1. Функциональный почечный резерв у нефрологически здоровых людей.....	118
6.2. Функциональный почечный резерв у больных с СД II типа.....	119
6.3. Функциональный почечный резерв у больных с СД I типа.....	128
Раздел 7. Анализ и обобщение результатов.....	134
Выводы	148
Список литературы.....	150

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

ГБ - гипертоническая болезнь

HBA_{1c} - гликозилированный гемоглобин

ДН - диабетическая нефропатия

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ЛПНП - липопротеиды низкой плотности

ОАВ - осмотически активные вещества

РААС - ренин-ангиотензин-альдостероновая система

САК - альбумин-креатининовое соотношение

СД - сахарный диабет

ХБП - хроническая болезнь почек

ХПН – хроническая почечная недостаточность

ADVANCE - The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and

Diamicron Modified Release Controlled Evaluation

DCCT - Diabetes Control and Complication Study

KDIGO - Kidney Disease: Improving Global Outcomes

UKPDS - United Kingdom Prospective Diabetes Study

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы

По состоянию на 1 января 2015 г. в Украине зарегистрировано 1 миллион 198,5 тысяч больных с сахарным диабетом (СД), а по данным ВОЗ в мире - около 347 миллионов, и предполагается, что в последующие 15 лет число заболевших достигнет 600 миллионов [1,2,3]. Патология почек у больных с СД является одной из основных проблем современной диабетологии и нефрологии, а стремительный рост заболеваемости СД во всем мире и в Украине, наряду с последствиями прогрессирования повреждений почек, связанными с угрозой для жизни, инвалидизацией и огромными экономическими затратами на лечение, создают необходимость в постоянном качественном мониторинге патологического процесса и патогенетически обоснованной нефропротекции [4,5,6,7]. Диабетическая нефропатия (ДН) характеризуется специфическим поражением почечной паренхимы, приводящим к формированию узелкового или диффузного гломерулосклероза [8,9,10]. Вместе с тем, рядом исследований установлено, что недиабетические повреждения почек встречаются у 20-30% больных СД II типа, и у 10-15 % больных с СД I типа [11,12,13]. Это обусловлено сопутствующей патологией, среди которой чаще всего наблюдается гипертоническая болезнь (ГБ), атеросклероз, ишемическая болезнь сердца (ИБС), хронические воспалительные почечные заболевания, поэтому концепция хронической болезни почек (ХБП) была использована в рамках настоящего исследования [14,15,16,17].

Развитие ХБП сопряжено со структурными и функциональными изменениями, вызываемыми метаболическими и гемодинамическими факторами, которые могут приводить к необратимым жизнеугрожающим исходам [18,19,20,21].

Стоит отметить, что повреждения почек могут долгое время не проявляться за счёт компенсаторных реакций с включением почечного резерва, в результате чего, прогрессирующая гибель нефронов может протекать бессимптомно или малосимптомно [22,23,24]. «Наблюдения показали, что у 10-15% больных с сахарным диабетом выраженное нарушение функции почек, требующее специализированного лечения, может развиваться на фоне полного отсутствия микро- или макроальбуминурии» [25,26,27]. И, тем не менее, «золотым стандартом» диагностики ХБП по-прежнему является оценка альбуминурии и других изменений в мочевом осадке, а также уровень скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [28,29,30]. Хотя известно, что СКФ может варьироваться под воздействием температуры, физической активности, поступления пищи и жидкости, благодаря сопряжённой работе гуморальных и эндокринных систем, в том числе, с участием механизма обратной канальцево-клубочковой связи, осуществляя налаженную работу 2 фаз мочеобразования – клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции и секреции, как единого механизма, обеспечивающего поддержание основных гомеостатических функций [31,32,33,34]. Известно, что СКФ может значительно возрастать в ответ на различные стимулы, в результате запуска резервных механизмов, которые служат количественным показателем массы функционирующей паренхимы [35,36,37,38]. В лаборатории, возглавляемой А.И. Гоженко на протяжении 1990-2015 годов, было установлено, что непосредственно изменение водно-солевого баланса в организме является основной физиологической причиной возрастания СКФ и, соответственно, включения функционального почечного резерва (ФПР), поэтому в качестве стимуляции ФПР была предложена водно-солевая проба [39,40,41,42].

Таким образом, в борьбе с поражениями почек у врача возрастает арсенал методов диагностики и мониторинга за патологическим процессом, и благодаря выдающимся достижениям науки за последнее время патогенетически обоснованная терапия назначается в соответствии с

пониманием основных механизмов повреждения почек. Определение ФПР может дать возможность индивидуально оценить степень гломерулосклероза, т.е. наряду с диагностическим «золотым стандартом» сопоставить выявленные нарушения с массой функционирующей паренхимы [43, 44, 45, 46]. В связи с недостаточной изученностью данного вопроса у больных с СД I и II типа на разных стадиях развития ХБП, в диссертационном исследовании были поставлены соответствующие цель и задачи.

Связь работы с научными программами, планами, темами.

Диссертационная работа является фрагментом научно-исследовательских работ, которые выполнялись в Государственном предприятии Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта Министерства здравоохранения Украины: «Обоснование и разработка комплекса гигиенических мероприятий по профилактике отравлений и сохранения здоровья работников транспорта при перевозке опасных грузов» (№ государственной регистрации 0112U007439) и «Физиологические основы гигиены водоснабжения человека» (№ государственной регистрации 0115U001320). Фрагменты этих работ посвящены выяснению состояния и роли функционального почечного резерва у больных сахарным диабетом I и II типа в патогенезе хронической болезни почек для осуществления осмо-, ионо- и волюморегулирующей функции почек.

Цель исследования. Выяснение состояния и роли функционального почечного резерва у больных с сахарным диабетом I и II типа в патогенезе хронической болезни почек для осуществления осмо-, ионо- и волюморегулирующей функции почек.

Задачи исследования. Для достижения цели выполнялись следующие задачи:

1. Изучить патологию почек по данным мочевого синдрома, в частности, альбуминурии, лейкоцитурии, эритроцитурии у больных с сахарным диабетом I и II типа в динамике хронической болезни почек.

2. Сравнить диагностические возможности пробы по Нечипоренко и Гоженко после водно-солевой нагрузки с 0,5 % раствором хлорида натрия в объёме 0,5 % от массы тела.
3. Изучить особенности осморегулирующей функции почек в условиях индуцированного водно-солевого диуреза у больных с сахарным диабетом I и II типа при развитии хронической болезни почек.
4. Изучить особенности волюморегулирующей функции почек в условиях водно-солевой нагрузки у больных с сахарным диабетом I и II типа в патогенезе хронической болезни почек.
5. Изучить особенности ионорегулирующей функции почек в условиях водно-солевой нагрузки у больных с сахарным диабетом I и II типа в патогенезе хронической болезни почек.
6. Изучить состояние и особенности функционального почечного резерва у больных с сахарным диабетом I и II типа при развитии хронической болезни почек и оценить массу функционирующей паренхимы в зависимости от выявленных нарушений.

Объект исследования: особенности нарушения основных почечных функций в патогенезе хронической болезни почек в условиях водно-солевого индуцированного диуреза.

Предмет исследования: состояние и роль функционального почечного резерва в патогенезе хронической болезни почек у больных с сахарным диабетом I и II типа.

Методы исследования:

1. Общеклинические.
2. Лабораторные (общепринятые при обследовании больных эндокринологического профиля: общий анализ крови, общий анализ мочи с микроскопией мочевого осадка, биохимический анализ крови с определением уровня креатинина и мочевины, а также анализ мочи с определением содержания Na, K и осмоляльности).

3. Физиологические и патофизиологические (экскреция, с последующим перерасчётом на 1 ммоль креатинина и 1 мл клубочкового фильтрата, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), скорость мочевыведения, % выведенной жидкости и её реабсорбция, определение ФПР).
4. Инструментальные (электрокардиография, ультразвуковое исследование почек и др.)
5. Статистические (расчёт средних арифметических переменных, стандартных ошибок, средних квадратических отклонений, коэффициентов корреляции, при этом критический уровень достоверности различий между средними значениями в группах определяли по t-критерию Стьюдента, оценивая вероятность полученных результатов на уровне значимости не менее 95% ($p < 0,05$)).

Научная новизна полученных результатов. Впервые в условиях водно-солевой нагрузки с пероральным приёмом 0,5 % раствора хлорида натрия в количестве 0,5 % от массы тела у больных с тяжёлым течением СД I и II типа была оценена масса функционирующей паренхимы почек при одновременном изучении основных гомеостатических функций – осмо-, ионо- и волюмореглирующей и патологических изменений в мочевом осадке в виде мочевого синдрома, и установлено, что, несмотря на выявленные нарушения, резервные возможности почек у большинства испытуемых были сохранены.

Доказано, что диагностические возможности пробы по Гоженко после водно-солевой нагрузки с 0,5 % раствором хлорида натрия в объёме 0,5 % от массы тела по сравнению с пробой по Нечипоренко позволяют более точно оценить потери альбумина, лейкоцитов и эритроцитов с мочой и рассчитать экскрецию за единицу времени, на 1 ммоль креатинина или 1 мл клубочкового фильтрата, при сохранении изначально стандартизированного и точного режима и термина сбора мочи, что позволяет изучить состояние функционирующих нефронов.

Впервые показано, что ФНР у большинства больных СД I и II типа сохраняется даже при уменьшении СКФ на поздних стадиях развития ХБП, что позволяет обоснованно назначать нефропротекторную терапию.

Доказано, что исследование параметров мочевого синдрома при помощи водно-солевой пробы с 0,5 % раствором натрия хлорида позволяют определить скрытую альбуминурию, лейкоцитурию и эритроцитурию, которая выявляется в условиях его функциональной провокации.

Доказано, что выраженность гломерулосклероза в действующих нефронах со снижением массы функционирующей паренхимы у больных с сахарным диабетом не всегда коррелирует со стадией ХБП, выраженностью альбуминурии и изменениями волюмо-, ионо- и осморегулирующих функций почек, что обусловлено наличием ФНР, а значит при правильной и своевременной нефропротекции сохраняется возможность восстановления почечной функции.

Практическое значение полученных результатов. На основании результатов проведенных исследований предложено использовать оценку функционального состояния почек в условиях водно-солевой нагрузки по методу Гоженко для количественной оценки мочевого синдрома, функционального почечного резерва и мониторинга динамики развития ХБП у больных с СД.

Возможность оценить массу функционирующей паренхимы и степень гломерулосклероза при начальных стадиях развития ХБП в условиях внутриклубочковой гипертензии и гиперфльтрации при клиническом и лабораторном благополучии и мониторинг патологического процесса при выраженных нарушениях почечной функции на начальных стадиях ХБП представляется возможным благодаря физиологически обоснованной, точной и легко применимой пробой с 0,5 % раствором хлорида натрия в объёме 0,5 % от массы тела

Материалы диссертационной работы внедрены в лекционный курс и практические занятия для студентов на кафедрах патологической физиологии

Одесского национального медицинского университета, Тернопольского государственного медицинского университета им. И.Я. Горбачевского, Буковинского государственного медицинского университета, Львовского национального медицинского университета, медицинского института Сумского государственного университета, Ивано-Франковского национального медицинского университета, Киевского национального медицинского университета им. О.О. Богомольца, лабораториях ГП «Украинский научно-исследовательского института медицины транспорта» МЗ Украины, Одесском областном клиническом медицинском центре.

Личный вклад соискателя. Все сформулированные в диссертации положения и выводы являются результатом личных исследований автора, полученных после самостоятельного проведения клинических наблюдений и функциональных проб у 98 испытуемых, статистической обработки и анализа литературы. Используются идеи и разработки клинически апробированной и физиологически обоснованной методики водно-солевой пробы, с 0,5 % раствором хлорида натрия в размере 0,5 % от массы тела, совместно с научным руководителем Гоженко А.И.

В 8 научных статьях, опубликованных в соавторстве, автору принадлежат данные экспериментальных исследований, их статистическая обработка, формулирование основных выводов и анализ литературы.

Апробация результатов диссертации. Все основные научные положения и выводы диссертации докладывались и обсуждались на заседаниях научной конференции «XIII-го чтения В.В. Подвысоцкого» (Одесса, 19-20 июня 2014 г.), III-го Международного конгресса «Медицина транспорта – 2015» (Одесса, 9 апреля 2015 г.), X-го юбилейной южно-украинской научно-практической конференции «Высшей школы в решении проблем внутренней медицины» (Одесса, 15 – 17 сентября 2015 г.).

Публикации. Основные научные положения диссертационной работы опубликованы в 12-ти научных работах, из которых 8 – статьи в специализированных научных изданиях, рекомендованных ВАК Украины, из

которых 3 статьи – в зарубежных научных периодических изданиях медицинской направленности Польши и России, 4 - тезисы в материалах и сборниках конференций и конгрессов.

Структура и объем работы. Диссертация изложена на русском языке на 174 страницах компьютерного набора. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, четырёх глав результатов собственных исследований, анализа и обобщения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций. Список литературы содержит 230 источников (объемом 24 страницы), из них 115 кириллицей и 115 латиницей. Работа иллюстрирована 61 таблицей и 30 рисунками.

РАЗДЕЛ 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Сахарный диабет – актуальная проблема современной медицины

Сахарный диабет является одной из главных медико-социальных проблем 21 века, по значимости занимающей приоритетные позиции для систем здравоохранения всех стран мира. Так, в 2006 г. организацией объединенных наций, было принято постановление, согласно которому сахарный диабет - хроническое, прогрессирующее, сопровождающееся тяжелыми осложнениями заболевание, требующее больших финансовых затрат и создающее большую угрозу для людей во всём мире [47].

Эксперты всемирной организации здравоохранения и международной диабетической федерации утверждают, что распространенность сахарного диабета приобрела характер неинфекционной эпидемии, в виду прогрессивно возрастающей заболеваемости, преимущественно за счёт СД II типа, и на сегодняшний день насчитывается более 347 миллионов больных во всём мире, при этом предполагается, что в последующие 15 лет число заболевших достигнет 600 миллионов [48, 49].

СД опасен не только острыми состояниями, требующими незамедлительных мероприятий по нормализации гликемии и обменных процессов, но и часто сопряжен с формированием микро- и макрососудистых осложнений, затрагивающих все органы, в связи с чем увеличивается вероятность инвалидизации, вплоть до ухудшения качества и сокращения продолжительности жизни больного. Как отмечает председатель Комитета Верховной Рады по вопросам здравоохранения О.В. Богомолец, каждые 7 секунд в мире регистрируется 2 новых случая заболевания СД и каждые 7 секунд один человек умирает от его осложнений.

Проблема сахарного диабета актуальна и для Украины: по состоянию на 1 января 2015 г. зарегистрирован 1 миллион 198 тысяч больных. Примечательно, что только 10 - 15 % всех заболевших имеют инсулинозависимую форму диабета (СД I тип), в то время как у большей части больных – СД приобретенный, как правило, вследствие нездорового образа жизни, обусловленного избыточным несбалансированным питанием и гиподинамией. Следовательно, проблема СД – это медикосоциальная проблема, которую необходимо решать комплексно, учитывая принципы реабилитации и адаптации больных в нашем обществе. Так как ни выдающиеся достижения медицины, ни высокий профессионализм врачей, ни широкомасштабная работа школ СД в большинстве лечебных учреждений не помогут в случае низкой комплаентности пациента, т.е. приверженности к соблюдению врачебных рекомендаций. А, как показывают многочисленные исследования, решающая роль в сохранении трудоспособности и предотвращении тяжелых осложнений, принадлежит непосредственно действиям самого больного, от которого требуется ответственное отношение к своему здоровью, модификация образа жизни и соблюдение определенного индивидуального лечебно-профилактического режима [50, 51].

Самостоятельное прекращение лечения, нерегулярные визиты к врачу, недостаточный контроль за развитием патологического процесса вносит львиную долю в неутешительную статистику в структуре инвалидизации и смертности больных с СД, в результате чего, по-прежнему наблюдается неуклонный рост пациентов с тяжелыми осложнениями, в том числе терминальными стадиями хронической почечной недостаточности и летальными исходами. Поэтому в основе подхода по контролю повреждений почек у всех больных с СД в первую очередь лежит ранняя диагностика и патогенетически обоснованное своевременно назначенное лечение, проводимое в соответствии с выраженностью и характером патологического процесса на определённой стадии заболевания.

1.2. Современные представления о диабетической нефропатии

Хорошо известно, что у больных с СД I и II типа часто развивается ДН, причём согласно данным доказательной медицины, в среднем, этим осложнением страдает каждый второй больной с СД II типа через 10-15 лет от начала заболевания, а при СД I типа нарушения регистрируются гораздо раньше [52]. Стоит заметить, что у пациентов с СД II типа момент постановки диагноза зачастую не совпадает с началом заболевания, так как долгое время СД может носить бессимптомный характер, поэтому скрининг диабетической нефропатии у таких больных необходимо проводить сразу с момента верификации диагноза сахарного диабета.

Диагностический алгоритм у больных с сахарным диабетом должен включать регулярное исследование HbA_{1c}, СКФ, мочевого осадка с вычислением альбуминурии, общего и биохимического анализа крови с определением содержания креатинина, мочевины и липидов сыворотки крови, измерение уровня артериального давления, электрокардиографию, ультразвуковое исследование почек, и консультации специалистов, в том числе невропатолога и окулиста с осмотром глазного дна, а при прогрессировании диабетической нефропатии с развитием почечной недостаточности дополнительно необходимо определять общий и ионизированный кальций, фосфор и уровень паратгормона в сыворотке крови [53]. Регулярность диагностических мероприятий определяется эндокринологом и нефрологом индивидуально, в зависимости от тяжести состояния больного и стадии диабетической нефропатии.

ДН долгое время может не проявляться клинически, и лишь при декомпенсации СД может наблюдаться полиурия и глюкозурия. Основным диагностическим критерием развития патологического процесса в почках при сохранении почечных функций может служить мочево́й синдром с выявлением бактериальной лейкоцитурии, эритроцитурии, цилиндрурии и, наконец, альбуминурии - главного маркера повреждения почек. Установлено,

что уровень экскреции альбумина с мочой отражает как состояние проницаемости гломерулярного барьера и эндотелия сосудов, так и реабсорбционную способность проксимальных канальцев. И, вместе с тем, появление альбуминурии не должно расцениваться в качестве начала патологического процесса, как считалось ранее, так как выраженные повреждения почек могут происходить на фоне отсутствия альбуминурии и протеинурии [3].

Основные причины самостоятельного обращения к врачу больных с диабетической нефропатией нередко являются присоединение отёков, резистентных к диуретикам, и повышение уровня артериального давления, помимо классических симптомов жажды, полиурии и полидипсии. При проведении обследования у таких больных могут выявлять функциональные нарушения в виде снижения СКФ, различные формы мочевого синдрома, анемию, гипопроотеинемию, повышение СОЭ, гиперхолестеринемию, гиперкреатининемию. При этом, по мере прогрессирования диабетической нефропатии может даже наблюдаться симптом Дана-Зуброда: снижение уровня гликемии и, соответственно, снижение потребности в экзогенном инсулине, наряду с аглюкозурией (в тяжелых случаях), что обусловлено уменьшением скорости деградации инсулина за счёт снижения инсулиназы почек и печени и уменьшения экскреции инсулина с мочой, и связывания с альбумином [54].

При развитии далеко зашедших стадий диабетической нефропатии, вплоть до почечной недостаточности, у пациентов могут проявляться сухость кожных покровов и кожный зуд, снижение аппетита, полиурия, которая может сменяться олигурией с гипергидратацией и отеками внутренних органов, никтурия, патологические переломы наряду с кальцификацией сосудов, нарушения гемокоагуляции с образованием гематом и возможностью развития кровотечений из внутренних органов, прогрессирующая анемия, нарастание общемозговой симптоматики: вялость, сонливость, апатия, нарушения ритма сна.

Терминальная стадия ДН усугубляет и так тяжелое общее состояние уремической интоксикацией и азотемией, при которых могут формироваться уремический полисерозит и «терминальный нефротический синдром». Единственным способом сохранения жизни таких пациентов становится заместительная почечная терапия гемодиализом, перитонеальным диализом или проведение трансплантации почки.

Если рассматривать факторы риска, способствующие развитию диабетической нефропатии, и не зависящие непосредственно от самого больного с сахарным диабетом, то стоит выделить биологические, - возраст, вес, низкую массу тела при рождении или недоношенность (формирование и созревание функционирующих нефронов происходит на 38 неделе внутриутробного развития), уменьшенные размеры почек, отягощённый семейный анамнез и, соответственно, патогенетическая предрасположенность, а также экологические и социальные факторы, - курение, употребление алкоголя, низкий материальный доход, частые стрессы. Однако на факторы, инициирующие развитие диабетической нефропатии, - наличие СД I и II типа, артериальной гипертензии, инфекций и обструкций мочевых путей, мочекаменной болезни, токсичных лекарственных препаратов, и, соответственно, факторы прогрессирования диабетической нефропатии – гипергликемия, дислипидемия, артериальная гипертензия, протеинурия и анемия, повлиять можно [55]. Проведенные крупные исследования среди больных с СД I типа - DCCT (Diabetes Control and Complication Study), и среди больных СД II типа - UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) и ADVANCE (The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation) подтверждают возможность предотвращения развития диабетической нефропатии у больных с СД при нормализации гликемического контроля и устранении факторов инициации и прогрессирования [56,57,58].

1.3. Концепция хронической болезни почек и современные подходы к диагностике

Впервые детальная классификация нефропатии, развивающейся при сахарном диабете, была разработана датским исследователем Mogensen в 1983 г., где выделялись доклинические стадии, характеризующиеся функциональными и структурными изменениями почек наряду с отсутствием клинико-лабораторных признаков почечной патологии, и клинические стадии развития, характеризующиеся прогрессирующей потерей белка и нарушениями почечной функции, вплоть до развития почечной недостаточности.

С 2007 года развитие диабетической нефропатии, которая является основной причиной терминальной стадии хронической болезни почек, принято согласовывать с концепцией диабетической болезни почек. Стоит отметить, что у больных с сахарным диабетом типа 2 может развиваться поражение почек недиабетического генеза из-за сопутствующей патологии в виде хронического пиелонефрита, артериальной гипертензии и развития ишемической нефропатии, мочекаменной болезни, хронического гломерулонефрита и т.д., кроме того возможно воздействие нескольких этиологических факторов у одного и того же человека. Таким образом, концепция ХБП, предложенная американскими нефрологами в 2002 году, объединяющая любое структурное и/или функциональное повреждение почек, независимо от нозологии, получила наибольшее признание и применение в диабетологии и нефрологии [59, 60, 61, 62]. Универсальная терминология выбрана потому, что, несмотря на многообразие этиологических механизмов, характерных для отдельных заболеваний, последствия всех этих процессов базируются на едином патогенезе, приводящему к общему итогу - формированию нефросклероза [63, 64, 65, 66].

Общепризнанная трактовка тяжести поражения почек основана на следующих критериях диагностики ХБП:

1. Стойкие патологические изменения в мочевом осадке, в частности, альбуминурии ≥ 30 мг/сут или альбумин-креатининового соотношения ≥ 30 мг/г или 3 мг/ммоль в течение > 3 месяцев.
2. Стойкие изменения электролитного состава крови и мочи, обусловленные канальцевыми нарушениями.
3. Структурные нарушения в виде аномалий, изменений размеров и формы почек, кист и т.д.
4. Патологические изменения ткани почек, обнаруженные при биопсии.
5. Снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² с наличием или без признаков повреждения почек.

Под значением «стойкости» принимают термин 3 месяца потому, что в данные сроки острые варианты повреждений почек либо завершаются выздоровлением, либо приводят к хронизации процесса и, вместе с тем, ХБП может устанавливаться и после однократного исследования при выявлении необратимых структурных изменений почек или снижении СКФ менее 60 мл/мин [67,68,69,70].

Появление повышенной экскреции альбумина с мочой является важным диагностическим и прогностическим показателем ХБП, определяемым в суточной моче и/или по альбумин-креатининовое соотношению (САК) [71,72,73]. Исследования показывают, что наличие альбуминурии тесно ассоциируется с риском прогрессирования поражения почек и экскреции альбумина с мочой может нарастать на 15% в год, что в конечном итоге может закончиться протеинурией через 8-10 лет. Однако темпы прогрессирования альбуминурии индивидуальны и зависят от многих факторов. У нефрологически здоровых людей экскреция альбумина с мочой варьирует до 30 мг/сутки, составляя в среднем 6,5 мкг/мин; у больных с СД также могут присутствовать ежедневные колебания альбуминурии, в связи с этим, для выявления истинной альбуминурии необходимо 3-х кратное

подтверждение. Прогрессирование альбуминурии коррелирует с повышением уровня АД и развитием диабетической ретинопатии, и в настоящее время уже не требует доказательств тот факт, что альбуминурия связана с высоким риском развития сердечно-сосудистых и почечных осложнений [74].

СКФ является главным критерием для определения конкретных стадий ХБП, и этот важнейший показатель функционального состояния нефрона выбран потому, что от него зависит выполнение почками всех гомеостатических функций, в том числе и основной функции мочеобразования. Исследования показывают, что степень снижения СКФ прямо коррелирует с различными клиническими и метаболическими изменениями, возникающими по мере прогрессирования ХБП [75].

Современные рекомендации национального почечного фонда (KDOQI) рекомендуют для скрининга ХБП оценивать СКФ либо по клиренсу креатинина, либо по формулам MDRD или СКД - EPI, как наиболее оптимальный вариант из непрямых методов диагностики [76, 77, 78]. В настоящее время выделяют 5 стадий ХБП, однако с учетом почечного и сердечно-сосудистого прогнозов, 3 стадию предложено разделять на две подстадии: III а (при СКФ от 59 до 45 мл/мин), для которой более характерно прогрессирование сердечно-сосудистой патологии, нежели ХБП, и III б стадию (при СКФ от 44 до 30 мл/мин), когда риск прогрессирования ХБП выше, чем риск сердечно-сосудистых осложнений, хотя допустимо использование современной классификации и без такого подразделения [79, 80, 81].

Прогрессирование ХБП обусловлено темпами гибели нефронов, но на первых порах, когда масса функционирующей паренхимы достаточна, непоражённые нефроны компенсируют нарушения за счёт адаптивных механизмов путём внутриклубочковой гипертензии с последующей гиперфилтратацией и гипертрофией нефронов [82, 83, 84]. Однако изначально необходимые и полезные адаптационные реакции, направленные на

компенсацию жизненно важных функций, в какой-то момент сами становятся факторами прогрессирования ХБП и ХПН, и приводят к целой цепи событий, усугубляющих структурные и функциональные изменения в почечной ткани.

III стадию ХБП принято считать началом развития хронической почечной недостаточности, по мере прогрессирования которой происходит нарушение работы основных гомеостатических функций почек, отвечающих за регуляцию водно-солевого и кислотно-щелочного баланса, что сопровождается повреждением всех органов и тканей, создавая угрозу для жизни [85, 86]. Признаки, связанные с развитием ХПН, начинают выявляться с третьей стадии ХБП, когда падение СКФ сочетается с появлением симптомов уремической интоксикации, максимально нарастая к пятой стадии, когда присоединяются анемия преимущественно из-за уменьшения продукции эритропоэтина, нарушения фосфорно-кальциевого обмена с формированием вторичного гиперпаратиреоза из-за уменьшения внутрипочечного синтеза 1,25-дигидрокси-холекальциферола и развитие метаболического ацидоза [87].

До последнего времени хроническую почечную недостаточность определяли как клинико-биохимический синдром, обусловленный необратимой потерей функционирующих нефронов с ведущими патогенетическими звеньями в виде гемодинамических изменений (внутригломерулярной гипертензии и гиперфльтрации в клубочке) и нефротоксическим действием белка и связанных с ним молекул, постепенно приводящих к утрате экскреторной и эндокринной функций почки.

Длительное время обсуждался вопрос специфичности проявления почечных повреждений в зависимости от типа сахарного диабета, однако в настоящее время принято считать, что основные патофизиологические механизмы, ведущие к развитию и прогрессированию ХБП у больных с СД 1 и 2 типа, едины.

1.4.Современные представления о патогенезе повреждений почек у больных с сахарным диабетом

ДН в виде узелкового гломерулосклероза была впервые описана в 1936 г американскими патологоанатомами Р. Kimmelstiel и С. Wilson, и в течение длительного времени это поражение рассматривалось в качестве главного проявления диабетической нефропатии [88, 89, 90].

На сегодняшний день существенно расширились представления о развитии повреждений почек на фоне сахарного диабета и ведущие факторы прогрессирования патологии почек представлены в виде метаболических (гипергликемия, дислипидемия), гемодинамических (повышение внутриклубочкового и артериального давления), генетически детерминированных и приобретённых факторов [91, 92, 93].

Гипергликемия является основным инициирующим метаболическим фактором в развитии нефропатии на фоне сахарного диабета, оказывающим повреждающее действие на все почечные структуры – подоциты, мезангиальные и эндотелиальные клетки, базальную мембрану клубочка, эпителий канальцев и сосудистый эпителий, а также на фибробласты интерстиция [94, 95, 96, 97]. В условиях гипергликемии, глюкоза самоокисляется до диацилглицерола – мощного стимулятора активности протеинкиназы С, которая участвует в активации провоспалительных и профиброзных цитокинов, факторов роста, с последующей стимуляцией секреции вазоактивных простаноидов, что способствует развитию нефросклероза [98, 99, 100, 101].

Помимо прямого глюкотоксического действия, связанного с активацией фермента протеинкиназы-С, в условиях гипергликемии происходит неферментное гликозилирование белков с образованием необратимых конечных продуктов гликозилирования [102, 103, 104, 105]. Образование конечных продуктов гликозилирования на белках базальной

мембраны клубочка приводит к её утолщению и повреждению, а также потере размеро- и зарядо-селективности. Существенная роль в потере отрицательного заряда мембраны и в повышении ее проницаемости для альбумина и других белков отводится снижению уровня гепарансульфата [106, 107, 108].

Важная роль в патогенезе повреждения почек принадлежит поражению подоцитов, мезангиальных клеток, а также эндотелия микрососудов [109, 110, 111]. Причём, функциональное состояние эндотелия, участвующего в продукции вазоактивных факторов и биологически активных веществ, играет одну из решающих ролей в развитии нефросклероза [112, 113, 114]. Глюкоза и конечные продукты гликозилирования беспрепятственно проникают в инсулиннезависимые эндотелиальные клетки, повышая проницаемость эндотелиального барьера и усиливают выброс биологически активных веществ и вазоактивных факторов, что приводит в конечном итоге к воспалению и склерозированию функционирующих нефронов [115, 116].

Так, в условиях гипергликемии в почках наблюдается активация синтеза фиброгенных факторов роста (трансформирующий фактор роста β , фактор некроза опухолей α , фактор роста фибробластов, фактор роста соединительной ткани, фактор роста эндотелия сосудов) при одновременном подавлении продукции антифиброгенных факторов роста (костный морфогенетический протеин 7, фактор роста гепатоцитов) [116, 118, 119, 120]. Этот дисбаланс приводит к формированию гломерулярного и интерстициального фиброза [121, 122, 123].

Гиперлипидемия - другой метаболический фактор прогрессирования диабетической болезни почек. Была установлена полная аналогия между процессом формирования диабетического гломерулосклероза и механизмом развития атеросклероза сосудов из-за структурного сходства мезангиальных клеток клубочков и гладкомышечных клеток артерий [124, 125, 126]. Конечные продукты гликозилирования, избыточная продукция свободных

радикалов кислорода способствуют также перекисному окислению липидов, в частности, ЛПНП [127, 128, 129]. Повреждая эндотелий капилляров клубочков и откладываясь в мезангиуме, клетки которого связывают и окисляют липидов низкой плотности (ЛПНП), происходит инфильтрация мезангиума моноцитами и макрофагами, продуцирующими цитокины и ростовые факторы с последующей пролиферацией и развитием гломерулосклероза [130, 131, 132]. Так запускаются процессы тубулоинтерстициального повреждения с последующим склерозом и развитием ХПН [133, 134, 135]. В то же время патология почек сама способствует развитию дислипидемии посредством увеличения синтеза ЛПНП и потери с мочой ферментов, расщепляющих липопротеиды, таким образом, дислипидемия подтверждается сниженным уровнем липидов высокой плотности, повышенным уровнем триглицеридов и ЛПНП.

Среди гемодинамических факторов, повреждающих почки на фоне сахарного диабета, выделяют внутриклубочковую гипертензию, развивающуюся преимущественно из-за дисбаланса в регуляции тонуса приносящей (афферентной) и выносящей (эфферентной) артериолы клубочков [136, 137, 138]. Решающую роль в этом дисбалансе играет повреждённый эндотелий и, как следствие, нарушение в соотношении между вазоконстрикторами, такими как эндотелин-1, ангиотензин II и тромбоксан A₂, и вазодилататорами, наиболее известные из которых простациклин и оксид азота [139, 140, 141]. Ранние исследования N.Bank и соавторов, проведенные на крысах со стрептозотоциновым сахарным диабетом, и клинические исследования M. Rein у больных сахарным диабетом 1 типа свидетельствуют о гиперпродукции эндотелиального фактора релаксации NO на ранних стадиях сахарного диабета, что приводит к увеличению клубочкового кровотока и повышению СКФ [142, 143, 144].

По мере прогрессирования повреждений почек, нарастает влияние ренин-ангиотензиновой системы, способствующей трансмиссии артериального давления на сосуды почек, а также запускающей процессы

склерозирования посредством активации медиаторов воспаления, что на сегодняшний день активно купируется ингибиторами АПФ или антагонистами рецепторов ангиотензина II [145, 146, 147]. Высокое давление в клубочках способствует усилению продукции коллагена и нарушению проницаемости базальной мембраны, что увеличивает проникновение через почечный фильтр белков, липидов и других компонентов плазмы, которые, откладываясь в мезангии, оказывают нефротоксическое действие и приводят к интерстициальному воспалению и фиброзу [148, 149, 150].

Расширение афферентных артериол клубочков приводит к передаче (трансмиссия) высокого системного артериального давления на сосуды клубочков и артериальная гипертензия, возникшая вторично, превращается в мощный фактор прогрессирования почечной патологии, по силе своего повреждающего воздействия во много раз превосходящего влияние метаболических факторов [151, 152, 153]. Нередко гипертоническая болезнь присутствует в виде сопутствующей патологии, особенно у больных с СД 2 типа, и вышеперечисленные изменения происходят значительно раньше [154, 155, 156]. К слову, недиабетические повреждения почек встречаются у 20-30% больных СД II типом, и у 10-15 % больных с СД I типа. Таким образом, АГ может быть как независимым фактором прогрессирования почечной патологии, так и развиваться вторично, оказывая затем патогенное воздействие.

За последние годы было установлено, что патологические изменения касаются не только почечных клубочков, но и тубулоинтерстициальной ткани [157, 158, 159]. Более того, некоторые исследователи считают, что тубулоинтерстициальные нарушения предшествуют развитию гломерулярных повреждений [160, 161, 162].

Патогенез тубулоинтерстициальных повреждений при первичной гломерулярной патологии вызван в большей мере токсическим эффектом фильтрующихся белков плазмы и связанных с ними макромолекул через гломерулярные капилляры, что активирует продукцию цитокинов и факторов

роста в клетках проксимальных канальцев, секретируемых в клубочках, с последующим снижением перитубулярного кровотока, приводящим к нарастающей ишемии тубулоинтерстиция и перегрузке функционирующих канальцев [163, 164, 165]. Облитерация микрососудов может также индуцировать ишемическую нефропатию [166]. Вместе с тем, прогрессирующий канальцевый стеноз усиливает внутриканальцевое давление, что в конечном итоге характеризуется снижением СКФ, а последствия обструкции приводят к снижению числа функционирующих нефронов [167, 168, 169].

1.5. Патофизиологическое значение определения функционального почечного резерва при помощи водно-солевой пробы в дополнении к комплексу необходимых диагностических мероприятий при хронической болезни почек

Гибель нефронов может наступать вследствие разных причин, рассмотренных выше, однако следует заметить, что в некоторых случаях спазм сосудов, играющий ведущую роль в патогенезе ХБП, может носить первоначально адаптивный характер и регулироваться различными механизмами (клубочково-канальцевой обратной связью, предсердным натриуретическим пептидом, ренин-ангиотензин-альдостероновой системой, простогландами, оксидом азота и др.) для сохранения в организме жизненно важных элементов в условиях повреждения канальцевого аппарата почки [170, 171, 172].

Канальцево-клубочковая обратная связь, регулирующая скорость фильтрации и кровотока, при повреждении канальцев, путём активации юкта-гломерулярного аппарата и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, способствует спазму приводящей артериолы клубочка и снижению клубочковой фильтрации до тех величин, при которых могут быть реабсорбированы из первичного ультрафильтрата необходимые организму ионы, вода и органические вещества [173, 174, 175]. Однако остро

возникающее падение клубочковой фильтрации вследствие прямого повреждения, спазма почечных сосудов или повышения давления в капсуле Боумена-Шумлянскогo может стать причиной развития почечной недостаточности и, таким образом, изначально полезные и необходимые для организма процессы адаптации могут приводить к необратимым последствиям [176, 177, 178]. Тем не менее, понимание, что часть не функционирующих вследствие сосудистого спазма нефронов способна к восстановлению, открывает новые горизонты для создания нефропротекторной терапии у больных с сахарным диабетом для предотвращения прогрессирования ХБП и перехода в ХПН [179, 180, 181, 182].

Диагностическим критерием, определяющим массу функционирующих нефронов и степень гломерулосклероза на любой стадии ХПБ, служит функциональный почечный резерв, и данный подход вызывает интерес с 1983 года, когда J. Bosh и соавторами была открыта способность почек повышать скорость клубочковой фильтрации в ответ на стимуляцию [183, 184, 185]. В настоящее время существуют разные виды нагрузок – белком, аминокислотами, допамином, блокаторами кальциевых каналов, 0,5 % раствором натрия хлорида [186, 187, 188]. Таким образом, не требует доказательств тот факт, что в физиологических условиях основного обмена, СКФ не является максимальной и ФПР проявляется при различных адаптивных ответах организма (физическая работа, избыточное потребление натрия и воды). Соответственно, начали накапливаться данные, что при развитии ХБП любой этиологии, в основе которой находится прогрессирующее уменьшение количества функционирующих нефронов, уменьшение СКФ происходит лишь тогда, когда полностью исчезает ФПР, т.е. количество функционирующих нефронов уменьшается в 2 раза. ФПР определяется как разница между уровнем клубочковой фильтрацией исходной и стимулированной, что даёт возможность количественно оценить долю незадействованных функционирующих нефронов [189, 190].

Таким образом, дифференциальная роль функционального почечного резерва в патогенезе ХБП у больных с сахарным диабетом неоспорима, а применение водно-солевой нагрузки с 0,5 % хлоридом натрия в объёме 0,5 % от массы тела имеет ряд преимуществ при сохранении высокой информативности из-за возможности снять спазм сосудов (одного из ведущих механизмов патогенеза ХБП) и непосредственно оценить состояние нефронов [191, 192, 193]. Это представляется возможным благодаря воздействию механизмов, среди которых наиболее изучено увеличение секреции глюкагона, инсулина, гормона роста, повышение секреции простагландинов, обладающих сосудорасширяющим эффектом, влияние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), а также участие вазопрессина, которые приводят к дилатации приводящей почечной артериолы, не изменяя тонус отводящей, и другие [194,195,196,197,198]. Такое изменение тонуса почечных артериол приводит к возрастанию внутриклубочкового кровотока и гидростатического фильтрационного давления, что характеризуется увеличением СКФ функционирующими нефронами [199, 200, 201, 202].

Физиологическое значение ФПР состоит в возможности увеличения не только СКФ, но и основных гомеостатических функций : экскреторной, волюморегулирующей и осморегулирующей за счёт увеличения поступления жидкости и соли в дистальный отдел нефрона и регулируемой интенсивности канальцевого транспорта [203, 204, 205, 206].

Определение осморегулирующей функции почек в дополнении к «золотому стандарту» диагностики патологии почек, важно, ведь способность влиять на транспорт жидкости и солей, в зависимости от потребности организма и поступления с пищей, в диапазоне от гиперосмоляльности мочи до гипоосмоляльности, обеспечивает поддержание постоянства водно-солевого баланса в организме [207, 208, 209]. Известно, что может развиваться нарушение осморегулирующей функции почек в виде изогипостенурии вследствие склеротических изменений почечного сосочка,

который не является изолированным и охватывает мозговое и корковое вещество почек, а значит, характеризуется сочетанной патологией почечных канальцев и интерстиция [210, 211, 212, 213].

Не менее важной для изучения и, вместе с тем, наименее изученной функцией почек, является волюморегулирующая, регулирующая экскрецию натрия в ответ на гиперволемию или гиповолемию с последующей нормализацией объема циркулирующей крови [214, 215, 216]. Ранее считалось, что изменение выделения натрия происходит за счет регуляции, в основном, его канальцевой реабсорбции [217, 218, 219].

При уменьшении объема циркулирующей крови выделения натрия почками уменьшается путём увеличения реабсорбции в канальцах под действием РААС, оказывающей опосредованное влияние на конечные отделы дистальных канальцев и собирательные трубки [220, 221, 222].

С другой стороны, дисбаланс натрия в организме, в виде задержки (даже при сохраненной СКФ), приводит к увеличению объема плазмы. В ответ на перегрузку объёмом и растяжение правого предсердия срабатывает компенсаторный механизм в виде выработки предсердного натрийуретического пептида, который является антагонистом по отношению к РААС, симпатической нервной системы и эндотелина-1, а также стимулирует выведение натрия с мочой, повышая СКФ вследствие расслабления гладкомышечной мускулатуры приводящей артериолы, снижая АД и преднагрузку [223, 224, 225, 226].

Таким образом, мониторинг механизмов утраты почками функционирующей ткани путём изучения ФПР наряду с диагностикой нарушений основных почечных функций у больных с СД позволят индивидуально прогнозировать течение ХБП, опережая наступление необратимых процессов, и формируя правильный терапевтический подход в каждом конкретном случае [227, 228, 229, 230].

Недостаточная изученность этих вопросов и послужила обоснованием выполнения данной работы.

РАЗДЕЛ 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целевая направленность исследования – определение основных почечных функций в условиях водно-солевой нагрузки с 0,5 % NaCl с определением параметров экскреторной (объём мочи, % выделенной жидкости, минутный диурез), волюморегулирующей и оинорегулирующей (концентрация и экскреция K и Na, % выведения натрия и его перерасчёт на 1 мл клубочкового фильтрата), осморегулирующей функции (осмоляльность и экскреция осмотически активных веществ), с определением мочевого синдрома, в частности, альбуминурии, с перерасчётом на 1 ммоль креатинина и 1 мл клубочкового фильтрата, фильтрационной способности почек, анализируя по СКФ исходной и стимулированной, и ФПР.

2.1 Методы исследования

2.1.1. Общеклинические. Обследование больных начиналось после госпитализации и оформления истории болезни с изучением жалоб больного, его анамнеза и общего состояния организма путем исследования систем и органов. Измерения артериального давления производились механическим тонометром.

2.1.2. Лабораторные методы исследования. Для оценки состояния пациентов применялись клинические лабораторные методы исследования, общепринятые при обследовании больных эндокринологического профиля: общий анализ крови с определением гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, цветного показателя, СОЭ и лейкоцитарной формулы прибором Star Dust MC 15 (Германия) и общий анализ мочи с определением цвета, прозрачности, удельного веса, pH и микроскопии осадка. Биохимический анализ крови производился аппаратом Hematology Analyzer Sinnova HB-7021 (Китай) и включал в себя определение уровней общего белка, общего билирубина и

его фракций, трансаминаз – АлТ, АсТ, тимоловой пробы, а-амилазы, мочевины и креатинина.

Гликемический профиль включал в себя определение уровня гликозилированного гемоглобина НВА_{1с} турбидиметрическим методом, гликемии натощак и в динамике в 8.00-12.00-16.00-19.00, а также определение глюкозурии в суточной и разовой порции мочи.

Функции почек у испытуемых изучали в условиях спонтанного и водно-солевого индуцированного диуреза с определением показателей мочевого синдрома. Микроскопию мочевого осадка определяли по методу Нечипоренко по стандартной методике при помощи камеры Горяева, а также по усовершенствованной Гоженко А.И. методике с определением объема и термина сбора мочи, описание которой будет подробно изложено ниже.

Уровень альбуминурии определяли иммуноферментным методом при помощи аппарата Immunosem 2100 (США), оценивая по следующей шкале: оптимальная альбуминурия (< 29 мг/л), выраженное повышение (30-299 мг/л), очень высокий уровень альбуминурии (> 300 мг/л), нефротическая стадия альбуминурии ≥ 2000 мг/л.

В условиях водно-солевой нагрузки дополнительно измеряли объем мочи, относительную плотность с помощью урометра, рН, креатинин, осмоляльность криоскопическим методом на приборе osmomat 030-D производства фирмы «GONOTEC» (Германия), натрий и калий ионоселективным электродным методом аппаратом Electrolyte Analyzer Sino-005 (Китай).

2.1.3. Физиологические и патофизиологические методы исследования. Для проведения исследования ФПР нами был применен метод Гоженко А. И. (2001) с использованием водно-солевой нагрузки с 0,5 % NaCl в количестве 0,5 мл/кг массы тела. Суть его состоит в следующем: утром натощак, после опорожнения мочевого пузыря обследуемый выпивает 0,5% раствор натрия хлорида в количестве 0,5% от массы тела за 3 - 5 мин. Такого объема и концентрации раствора достаточно для

образования необходимого количества мочи и физиологического раздражения мочевого пузыря с последующим полным его опорожнением. После нагрузки, в течение одного часа, пациент находится в положении сидя или лёжа. Через час замеряется общий объем выделяемой мочи с последующим определением концентрации креатинина и других желаемых параметров. В данном исследовании в моче определяли концентрацию альбумина, лейкоцитов, эритроцитов, осмоляльность, К и Na с последующим расчётом их экскреции, в том числе и на 1 ммоль креатинина и 1 мл клубочкового фильтрата.

После определения концентрации креатинина в моче (пробы) и крови общепринятым методом с пикриновой кислотой, рассчитывали СКФ₆₀ по клиренсу креатинина, согласно формуле (ф.1):

$$\text{СКФ}_{60} = (\text{ЕК} / 60) / P_k, \text{ где} \quad (\text{ф.1.})$$

ЕК – экскреция креатинина, определяемая как $U_k \times D_{60}$;

D_{60} – количество мочи за час

U_k – концентрация креатинина в моче, собранной за час, ммоль/л;

P_k – концентрация креатинина в плазме крови, ммоль/л.

Кроме того, определяли СКФ исходную по формуле GFR-EPI (ф.2):

$$\text{СКФ} = 141 \times \min(S_{Cr}/k, I)^a \times \max(S_{Cr}/k, I) - 1,200 \times 0,993^{\text{возраст}} \times [1,018 \text{ для женщин}], \text{ где} \quad (\text{ф.2})$$

S_{Cr} – креатинин сыворотки (мг/дл);

k – 0,7 для женщин и 0,9 – для мужчин.

В дальнейшем рассчитывали величину ФПР в процентах, к данным СКФ, полученным по формуле GFR-EPI (ф.3.):

$$\text{ФПР} = (\text{СКФ}_{60} - \text{СКФ}) / \text{СКФ} \times 100, \text{ где} \quad (\text{ф.3.})$$

СКФ_{60} – скорость клубочковой фильтрации через час после проведения водно-солевой пробы, мл / мин.;

СКФ - исходная скорость клубочковой фильтрации, мл / мин.

Для проведения водно-солевой нагрузки мы использовали «Моршинскую» воду, как наиболее нейтральную, с точки зрения

электролитного состава, с добавлением натрия хлорида до концентрации 0,5 %. Процедура проводилась после письменного согласия пациента на проведение данной методики.

Канальцевую реабсорбцию рассчитывали по формуле (ф.4):

$$R = (C - V) / C \times 100, \text{ где} \quad (\text{ф.4})$$

C – величина клубочковой фильтрации, мл/мин;

V - минутный диурез, мл/мин.

Нормальным показателем канальцевой реабсорбции принимали значения 97 – 99 %.

2.1.4. Инструментальные методы исследования. Электрокардиография проводилась электрокардиографом «Кардиоспектр» (Украина).

Для подтверждения признаков структурного поражения почек всем испытуемым проводилось ультразвуковое исследование почек на аппарате ALOKA ECHO CAMERA SSD-650 (Япония). Также проводилось ультразвуковое исследование органов брюшной полости и по показаниям доплерография сосудов нижних конечностей, УЗИ органов малого таза, компьютерная томография, маммография, доплерография сосудов нижних конечностей и фиброгастродуоденоскопия с помощью OLYMPUS CLE-F-10.

2.1.5. Статистические методы. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакетов программ «Microsoft Excel-2010». При описании количественных переменных рассчитывали средние арифметические и их стандартные ошибки, среднее квадратическое отклонение. Для оценки взаимозависимости при нормальном распределении признаков использовали коэффициент корреляции Пирсона, при этом критический уровень достоверности различий между средними значениями в группах определяли по t-критерию Стьюдента, оценивая вероятность полученных результатов на уровне значимости не менее 95% ($p < 0,05$).

2.2. Клиническая характеристика испытуемых

В исследовании принимало участие 98 испытуемых: 56 пациентов с сахарным диабетом II типа, 28 пациентов с сахарным диабетом I типа и 14 нефрологически здоровых человека.

2.2.1. Характеристика нефрологически здоровых людей

Среди нефрологически здоровых испытуемых было 4 мужчины и 10 женщин в возрасте от 24 до 53 лет, в среднем $38,3 \pm 5,63$ года с ИМТ от 18,8 до 28,4 % в 71 % случаев и в 28,6 % случаев с ИМТ, достигающим 36,5 %. Уровень АД у всех испытуемых не превышал 140/90 мм.рт.ст., в том числе и после проведения водно-солевой пробы (Табл. 2.1.).

Таблица 2. 1.

Характеристика нефрологически здоровых людей

№	Пол	Возраст, лет	Рост, см	Вес, кг	ИМТ	АД, мм.рт.ст.
1	ж	40	156	79	32,5	140/90
2	м	39	178	71	22,4	110/80
3	ж	30	171	55	18,8	100/60
4	ж	44	154	86	36,3	140/80
5	ж	51	163	53	19,9	135/85
6	м	30	173	66	22,1	120/80
7	ж	24	180	88,6	27,3	110/80
8	м	42	187	95	27,2	110/80
9	ж	29	162	63	24	130/80
10	ж	42	160	70	27,3	140/90
11	ж	53	168	94	33,3	120/80
12	м	24	178	90	28,4	130/80
13	ж	42	162	60	22,9	100/80
14	ж	46	168	99	35,1	140/80
M ± m		$38,3 \pm 5,6$	$168,6 \pm 5,8$	$76,4 \pm 9,4$	$26,9 \pm 3,4$	

У 92,8 % испытуемых были нарушения работы щитовидной железы в виде хронического аутоиммунного тиреоидита (85,7 %) и гипотиреоза (42,8

%), которые сопровождались в 42,8 % случаев гипотиреоидной энцефалопатией. Также были зарегистрированы случаи гиперпролактинемии (7,2 %), вирусного гепатита «В» (7,2 %) и др. Все выявленные нарушения этой подгруппы людей были компенсированы или в стадии ремиссии, и на результаты исследований почечных функций они не влияли. СКФ исходная > 90 мл/мин была зарегистрирована у 4 человек и СКФ 60 - 89 мл/мин - у 10 человек.

2.2.2. Характеристика больных с сахарным диабетом II типа

Среди 56 пациентов с сахарным диабетом было 24 мужчины (42,9 %) и 32 женщины (57,1 %), в возрасте от 38 до 81 года. Средний возраст пациентов составил $61,3 \pm 2,65$ лет, а средняя продолжительность диабета - $15 \pm 2,43$ года. У пациентов было диагностировано тяжелое течение диабета с развитием диабетической нефропатии и переходом в ХБП, причём у 25 % пациентов с СД II типа регистрировались признаки хронической почечной недостаточности. В зависимости от СКФ все больные были распределены на группы по 14 человек.

Среди больных с ХБП 1 стадии была 1 женщина и 13 мужчин, в возрасте от 40 до 65 лет, в среднем $52 \pm 4,2$ года, в 57% случаев нормостенического телосложения и в 43 % случаев с ИМТ от 30,4 до 37,5 %. Уровень HbA_{1c} колебался в пределах 5,8 - 11,8 %, в среднем $8,6 \pm 1,2$ %, а уровень АД в 64 % случаев не превышал 140/90 мм.рт.ст и лишь в 5 случаях составил от 145/90 до 170/90 мм.рт.ст. (Табл. 2.2.).

Таблица 2.2

Характеристики больных с СД II типа при ХБП 1 стадии

№	Пол	Дата постановки и диагноза	Возраст, лет	Рост, см	Вес, кг	ИМТ	АД, мм.рт.ст.	HbA _{1c} , %
1	м	2010	58	164	82	30,4	170/90	7

Продолжение таблицы 2.2.

2	м	2003	51	173	83	27,7	145/90	6
3	м	2003	47	178	80	25	120/80	5,8
4	м	2015	40	170	91	32	140/80	7,8
5	м	2005	61	178	88	32,8	150/80	9
6	м	2008	52	164	83	34,5	120/75	9,1
7	м	2007	55	178	83	26	130/80	9
8	м	2005	47	176	78	25,2	140/90	8,2
9	м	2003	57	186	110	31,7	150/80	11,2
10	ж	1995	52	153	69	29,5	150/90	11,8
11	м	2000	41	175	115	37,5	140/80	6,6
12	м	2008	52	180	79	24	130/80	11,8
13	м	2011	50	175	80	26	130/80	8,7
14	м	2013	65	182	89	26,9	130/80	8,2
M ± m		2006 ± 3	52 ± 4	173,7 ± 5,1	86,4 ± 7,3	28,8 ± 2,3		8,6 ± 1,2

Среди пациентов с сахарным диабетом II типа с развитием ХБП II стадии было 9 женщин и 5 мужчин, в возрасте от 38 до 75 лет, в среднем $61 \pm 5,3$ года с преобладанием в 64 % случаев гиперстенического телосложения с ИМТ от 31,3 до 40,4 % и в 36 % случаев нормостенического. При этом уровень HbA_{1c} находился в пределах 5,8 - 12 %, в среднем составляя $9,1 \pm 1$ %, а уровень АД в 64 % случаев превышал 140/90 мм.рт.ст, достигая 220/110 мм.рт.ст. (Табл. 2.3.).

Таблица 2.3.

Характеристики больных с СД II типа при ХБП II стадии

№	Пол	Дата постановки диагноза	Возраст, лет	Рост, см	Вес, кг	ИМТ	АД, мм.рт.ст.	HbA _{1c} , %
1	ж	1998	59	173	120	40,1	160/90	11,8
2	ж	1999	54	163	78	29,3	140/80	9,9
3	ж	2000	68	164	85	31,6	160/90	7,8
4	ж	1998	38	165	110	40,4	150/70	10,1
5	м	1986	69	164	105	39,0	150/70	8,9
6	м	1991	67	175	84	27,4	140/80	10
7	ж	1975	60	174	86	27,7	160/90	8
8	ж	2000	66	160	95	37,1	150/80	7,4

Продолжение таблицы 2.3.

9	ж	2007	57	158	60	24	160/90	8,3
10	ж	2004	75	158	75	30	140/80	12
11	ж	1996	61	157	86	34,8	220/110	8,3
12	м	2004	65	188	113	31,9	140/80	9,9
13	м	2009	65	170	110	38	140/80	5,8
14	м	2012	56	175	96	31,3	150/80	9,5
М ± m		1999 ± 6	61 ± 5	167,4 ± 5,3	93 ± 10	31,9 ± 2,9		9,1 ± 1

Среди пациентов с ХБП III а стадией было 10 женщин и 4 мужчины, в возрасте от 49 до 75 лет, в среднем $63 \pm 4,4$ года, с преобладанием в 57 % случаев гиперстенического телосложения и ИМТ от 30,5 до 40,1 %. Уровень НВА_{1с} колебался в пределах 6,2 – 12,1 %, в среднем 9 ± 1 %, а уровень АД в 57 % случаев превышал 140/90 мм.рт.ст, достигая 180/110 мм.рт.ст. (Табл. 2.4).

Таблица 2.4.

Характеристики больных с СД II типа при ХБП III а стадии

№	Пол	Дата постановки и диагноза	Возраст, лет	Рост, см	Вес, кг	ИМТ	АД, мм.рт.ст.	НВА _{1с} , %
1	ж	2002	65	159	98	38,7	170/110	8,3
2	м	2002	58	176	108	34,8	140/80	9
3	ж	2000	67	162	87	33,1	150/80	6,3
4	ж	1990	72	162	74	28	160/90	11,5
5	ж	1995	63	162	76	28,9	150/90	12,1
6	м	2001	67	175	120	39,0	140/90	8,3
7	м	2010	49	188	130	40,1	180/110	8,9
8	ж	2006	60	160	60	23,4	140/80	6,2
9	м	1993	68	164	85	31,6	160/90	9,9
10	ж	2009	57	158	58	23	140/80	9,1
11	ж	2003	65	160	94	36,7	130/90	10,2
12	ж	1981	75	160	76	29,6	150/70	10
13	ж	2006	59	160	72	28,1	150/90	7,8
14	ж	2002	52	162	80	30,5	140/80	8,9
М ± m		2000 ± 5	63 ± 4	164,8 ± 5,2	87 ± 13	30,5 ± 3,3		9 ± 1

Среди пациентов с III б стадией ХБП было 12 женщин и 2 мужчины, в возрасте от 54 до 81 года, в среднем 69 ± 5 лет, в 50 % случаев гиперстенического телосложения с ИМТ от 30,8 до 57,3 %. Уровень НВА_{1с} составлял 6 – 15,2 %, в среднем $9,3 \pm 1,2$ %, а уровень АД в 57 % случаев превышал 140/90 мм.рт.ст, достигая 190/110 мм.рт.ст. (Табл. 2.5).

Таблица 2.5.

Характеристики больных СД II типа с развитием ХБП III б стадии

№	Пол	Дата постановки диагноза	Возраст, лет	Рост, см	Вес, кг	ИМТ	АД, мм.рт.ст.	НВА _{1с} , %
1	ж	1998	65	160	95	37.1	140/80	7,3
2	ж	1991	72	160	75	29,3	130/70	9,7
3	ж	2004	62	178	125	39.5	140/80	7,9
4	м	1995	64	173	64	21	150/90	8,7
5	ж	1980	78	170	75	25,9	165/70	9,6
6	ж	2009	71	155	60	24,9	120/80	8,4
7	ж	1980	73	156	68	27,9	140/80	8,2
8	ж	2000	76	156	64	26,3	120/80	9
9	ж	2003	58	167	160	57,3	190/110	15,2
10	ж	1995	81	160	85	33,2	150/90	9,4
11	ж	1980	62	175	98	32	190/110	11,7
12	ж	1998	78	168	78	27,6	170/70	8,8
13	ж	2004	76	164	83	30,8	150/90	9,9
14	м	2013	54	175	97	31,7	190/110	6
M ± m		1996 ± 6	69 ± 5	165,5 ± 4,7	88 ± 16	30,7 ± 5,4		9,3 ± 1,2

Для всех пациентов с СД II типа было характерным наличие множественных осложнений, и помимо ДН и ХБП, наблюдалась полинейропатия, диабетическая ангиопатия нижних конечностей, диабетическая ретинопатия, катаракта, диабетическая энцефалопатия. Наряду с микрососудистыми осложнениями, были и макрососудистые осложнения в виде инфаркта миокарда, инсульта и/ или ампутации нижних конечностей.

Сопутствующая патология присутствовала в виде ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, атеросклеротического кардиосклероза, сердечной недостаточности, хронического пиелонефрита, почечно-каменной болезни, вирусного гепатита «В» и «С», стеатогепатита, хронического гастрита, гастродуоденита, с развитием язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки, патологии щитовидной железы, надпочечников, гипофиза и другие (Табл. 2.6.).

Таблица 2.6.

**Распределение осложнений и сопутствующей патологии у
больных с СД II типа**

Осложнения СД :	СД 2 тип
Диабетическая нефропатия	100%
Хроническая болезнь почек	100%
Хроническая почечная недостаточность	25%
Диабетическая полинейропатия	100%
Диабетическая ангиопатия нижних конечностей	100 %
Диабетическая ретинопатия	
- непролиферативная	96,4 %
- препролиферативная	1,78
- катаракта	12,5 %
Ишемическая болезнь сердца	96,4 %
Атеросклеротический кардиосклероз	96,4 %
Гипертоническая болезнь	
- ГБ 2 ст	94,6 %
- ГБ 3 ст	5,4 %
Сердечная недостаточность	
- СН 1	23,2 %
- СН 2 а	5,4 %
Инфаркт миокарда	10,7 %
Инсульт	8,9 %
Ампутации нижних конечностей	1,8 %
Сопутствующая патология:	
Хронический пиелонефрит	56 %
Мочекаменная болезнь	14,2 %
Заболевания желудочно-кишечного тракта	19,6 %
Другая эндокринная патология (щитовидной железы, надпочечников, гипофиза)	23, 2 %
Гинекологическая / урологическая патология	10,7 %
Системные заболевания	8,9 %

Все пациенты с СД II типа принимали инсулинотерапию, а дополнительно были назначены препараты группы глимепирида и метформина. Проводилось этиологическое и/или симптоматическое лечение сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта, органов дыхания, моче-половой системы и других. В частности, сердечно – сосудистая патология лечилась в первую очередь препаратами группы ингибиторов АПФ или блокаторами рецепторов ангиотензина- 2, а также антагонистами кальция, селективными бета-блокаторами, центральными альфа блокаторами. Диуретики для лечения артериальной гипертензии у больных с сахарным диабетом не назначались, а лишь в отдельных случаях, где имели место генерализованные отёки. Лечение патологии почек включало в себя компенсацию показателей углеводного обмена, нормализацию артериального давления, назначение антиоксидантной и метаболической терапии, в качестве нефропротекторов индивидуально назначались препараты группы ингибиторов АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина- 2, а также препараты антикоагулянтных, антитромботических, антиадгезивных и ангиопротекторных свойств.

Во время проведения экспериментальной части исследования у больных с сахарным диабетом не было ни гипогликемий, ни гипертонических кризов либо повышения АД по сравнению с исходным, несмотря на приём жидкости с 0,5 % NaCl в объёме 0,5 % от массы тела и наличие гипертонической болезни в анамнезе у большинства пациентов. Пациенты были ознакомлены с возможными рисками и все испытуемые дали согласие на проведение водно-солевой пробы, которую перенесли хорошо.

2.2.3. Характеристика больных с сахарным диабетом I типа

Среди пациентов с СД I типа было 16 мужчин и 12 женщин в возрасте от 19 до 55 лет. Средний возраст пациентов составил $38,5 \pm 3,87$ лет, а стаж диабета - $12 \pm 3,74$ года. У пациентов развилось тяжелое течение

диабета, со склонностью к гипогликемиям и кетоацидозу, и диабетической нефропатией, с последующим переходом в хроническую болезнь почек, причём у 35,7% пациентов на фоне хронической болезни почек развивалась вторичная артериальная гипертензия. Пациенты были распределены на 2 группы по 14 человек, в зависимости от СКФ.

Первую группу составили пациенты с сахарным диабетом, у которых была диагностирована ХБП I стадии и среди пациентов было 3 женщины и 11 мужчин, в возрасте от 19 до 54 лет, в среднем 57 ± 3 года. В 85,7 % случаев эту группу составляли люди нормостенического телосложения и в 14,3 % случаев ИМТ достигал 42,7 %. Уровень HbA1c колебался в пределах 6,6 - 12,2 %, в среднем составляя $9,7 \pm 1,2$, а уровень АД в 85,7 % случаев не превышал 130/80 мм.рт.ст и лишь в 2 случаях составил от 160/90 до 179/90 мм.рт.ст. (Табл. 2.7.).

Таблица 2.7.

**Характеристики больных с СД I типа с развитием ХБП I
стадии**

№	Пол	Дата постановки диагноза	Возраст, лет	Рост, см	Вес, кг	ИМТ	АД, мм.рт.ст.	HbA1c, %
1	м	2015	19	169	60	18	120/80	9
2	м	2007	29	189	68	19	120/80	9
3	м	2009	22	174	68	22,5	120/80	11,6
4	м	2004	28	162	71	27	130/80	9,7
5	м	2007	36	178	62	20	120/80	10,8
6	м	2006	40	170	72	25	120/80	6,6
7	м	2013	47	180	63	19,4	120/80	8,9
8	м	2000	43	170	70	24,2	130/70	12,2
9	ж	2000	43	168	71	25,2	120/80	11,3
10	ж	1999	45	160	76	29,6	130/70	9
11	ж	1995	33	165	65	23,9	120/80	7
12	м	2011	42	195	94	25	120/80	11,8
13	м	2000	39	177	134	42,7	179/110	7,2
14	м	2001	48	175	120	42,4	160/90	12
M ± m		2005 ± 4	37 ± 6	173,7 ± 5,9	78 ± 13	25,9 ± 5		9,7 ± 1,2

Среди пациентов с ХБП II стадии было 9 женщин и 5 мужчин, в возрасте от 22 до 55 лет, в среднем $40 \pm 5,4$ года. В 100 % случаях эту группу составляли люди нормостенического телосложения с уровнем НВА_{1с} от 5,9 - 13,1 %, в среднем $8,8 \pm 1$, и уровнем АД в 78,6 % случаев не превышающим 140/90 мм.рт.ст и лишь в 21,4 % случаях составляющий от 160/90 до 180/60 мм.рт.ст. (Табл. 2.8.).

Таблица 2.8.

**Характеристики больных с СД I типа с развитием
ХБП II стадии**

№	Пол	Дата постановки диагноза	Возраст, лет	Рост, см	Вес, кг	ИМТ	АД, мм.рт.ст.	НВА _{1с} , %
1	ж	2000	55	155	65	27	130/80	9,4
2	ж	2000	22	160	55	21	100/70	8
3	ж	2004	37	164	70	26	140/70	8,1
4	ж	2002	33	178	74	23	150/90	13
5	ж	2005	33	165	62	23	140/70	8
6	ж	2010	42	163	75	28	130/80	13,1
7	м	2003	45	162	70	27	160/100	9
8	ж	2010	34	167	68	24,4	160/100	9,1
9	ж	1986	36	168	56	19,8	180/60	8,4
10	м	2003	53	180	82	25,3	130/70	9,9
11	м	2004	36	186	105	30,5	140/80	8,4
12	м	2011	46	167	70	26,7	140/80	5,9
13	ж	2015	38	165	53	23	120/80	9,9
14	м	1979	54	180	89	27	120/80	9
M ± m		2003 ± 4	39 ± 6	167,9 ± 5,4	71 ± 8	25,3 ± 2,3		8,8 ± 1

У пациентов с СД I типа развивались осложнения и сопутствующая патология, представленные в таблице 2.9. Из приведённых данных следует, что осложнения СД были обусловлены сосудистой патологией – диабетической нефропатией и ретинопатией, нефрологической гипертензией и поражением периферической нервной системы, что обусловлено патогенезом СД I типа.

Таблица 2.9.

**Распределение осложнений и сопутствующей патологии у
больных с СД I типа**

Осложнения СД :	СД I тип
Диабетическая нефропатия	100%
Хроническая болезнь почек	100%
Хроническая почечная недостаточность	-
Диабетическая полинейропатия	100%
Диабетическая ангиопатия нижних конечностей	100%
Диабетическая ретинопатия	92,9 %
- непролиферативная	92,9 %
- катаракта	3,6 %
Нефрогенная гипертензия	35,7 %
- ГБ 2 ст	35,7 %
Сердечная недостаточность	
- СН I	3,6 %
Ампутации нижних конечностей	3,6 %
Сопутствующая патология:	
Хронический пиелонефрит	42,8 %
Мочекаменная болезнь	10,7 %
Заболевания желудочно-кишечного тракта	21,4 %
Другая эндокринная патология (щитовидной железы, надпочечников, гипопифиза)	14,2 %
Гинекологическая / урологическая патология	10,7 %
Системные заболевания	3,6 %

РАЗДЕЛ 3

МОЧЕВОЙ СИНДРОМ У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Первоначально, собирая данные о ДН, на протяжении 2012 – 2013 г. были проанализированы 102 пациента с сахарным диабетом, которым оценивали мочевой синдром, судя по изменениям мочевого осадка, количественно определяя концентрацию белка, лейкоцитов и эритроцитов, плотность мочи, сопоставляя выявленные изменения с длительностью СД и степенью его компенсации, руководствуясь данными уровня гликозилированного гемоглобина при поступлении. По сути, это обзорное исследование, дало нам понимание того, что диабетическая нефропатия развивалась достаточно часто у больных с СД, причём развиваясь и прогрессируя по-разному, не всегда завися ни от длительности заболевания, ни от показателей гликемического контроля. И, анализируя полученные данные, мы так и не смогли ответить на вопрос, как понять по выраженности мочевого синдрома, насколько повреждены нефроны и возможно ли, хотя бы теоретически, их восстановление, т. е. в какой момент происходит гибель нефронов и как осуществить подобную диагностику простыми клиническими методами, не прибегая к дорогостоящим и специальным процедурам. Поэтому, прибегнув к методике А.И. Гоженко и соавторов, во втором исследовании, мы сумели ответить на вышеперечисленные вопросы, а также получить принципиально новое понимание характера повреждений почек у больных с сахарным диабетом II типа, проанализировав данные усовершенствованной методики диагностики повреждений почек по Гоженко, определяя не только концентрацию альбумина, лейкоцитов и эритроцитов, но и рассчитывая их экскрецию на 1 ммоль креатинина и на 1 мл клубочкового фильтрата, т.е. отнести к количеству функционирующих

нефронов. Полученные результаты имели важное и практическое значение, что и послужило причиной написания диссертации.

3.1. Скрининговое исследование почек у больных с сахарным диабетом 2012 – 2013 г.

На протяжении 2012 – 2013 гг., нами были проанализированы нарушения со стороны почек у 102 больных с СД I и II типа. Из изучаемой группы, 30 пациентов (29 %) болели СД I типа, из них – 20 мужчин и 10 женщин, и 72 пациента (71 %) - СД II типа, из них - 38 мужчин и 34 женщины. Возраст испытуемых варьировал от 18 до 82 лет, в среднем составляя $51,34 \pm 5,3$ лет. Диагноз сахарный диабет был верифицирован в промежутке с 1983 по 2013 г.

Все пациенты с СД, как I, так и II типа получали инсулинотерапию, а 70 пациентов с СД II типа получали дополнительно сахароснижающие таблетированные препараты группы метформина, сульфонилмочевины, ингибиторов ДПП – 4, также проводилось симптоматическое лечение в зависимости от сопутствующей патологии. Так, для гипотензивной терапии использовались ингибиторы АПФ либо блокаторы рецепторов ангиотензина 2, а также антагонисты кальция, селективные бета-блокаторы, блокаторы постсинаптических альфа 1-адренергических рецепторов и препараты, улучшающие реологические свойства крови.

Для пациентов было характерно наличие тяжелого течения диабета с развитием многочисленных осложнений. Так, диабетическую нефропатию II ст. выявили у 3 пациентов (3%), диабетическую нефропатию III ст. - у 67 пациентов (66 %), диабетическую нефропатию III-IV ст. - у 26 пациентов (25%), диабетическую нефропатию IV-V ст. - у 6 пациентов (6%). Сопутствующая патология в виде хронического пиелонефрита наблюдалась у 52 % пациентов, мочекаменная болезнь - у 4 % пациентов, хронический стеатогепатит - у 41 % пациентов, вирусные гепатиты «В» и «С» у 8 % и 2 %

пациентов соответственно. Осложнения в виде диабетической полинейропатии, ангиопатии нижних конечностей, диабетической ретинопатии были выявлены у всех пациентов с сахарным диабетом, при этом, непролиферативная ретинопатия наблюдалась у 87 % пациентов, препролиферативная и пролиферативная ретинопатия - у 13 %, катаракта - у 7 %. Сердечно - сосудистые осложнения наблюдались у 92 % больных сахарным диабетом, и нефрогенная гипертензия была выявлена у 9 % пациентов, а состояния после перенесенных инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения были у 8 % пациентов.

Степень компенсации сахарного диабета изучали по уровню HbA_{1c} , гликемии натощак и в динамике в 8.00-12.00-16.00-19.00, глюкозурии и ацетонурии суточной и разовой мочи. И из 102 пациентов только 4 имели относительно оптимальные показатели гликемии с уровнем $HbA_{1c} < 7,5$ % при поступлении, у остальных же этот показатель достигал значений 14,4 %. И, хотя, нет условного деления по уровню HbA_{1c} выше 7,5 % на степени ухудшения и так декомпенсированного диабета, мы для наглядности разделили данные пациентов: HbA_{1c} 7.5 - 8.0 % - у 11 человек (11%), $HbA_{1c} > 8$ % наблюдался у 87 человек (85 %), причём HbA_{1c} 8,1 - 9 % - у 13 % больных, HbA_{1c} 9,1 -10 % - у 15 % больных, HbA_{1c} 10,1 - 11 % - у 11 % больных, HbA_{1c} 11,1- 12 % - у 16 % больных, HbA_{1c} 12,1 – 14,4 % - у 15 % больных. Полученные данные свидетельствуют не только о хронической гипергликемии, но и о предполагаемой выраженной глюкозотоксичности, которая лабораторно отражалась колебанием уровня гликемии от 2,8 до 26,5 ммоль/л, глюкозурии - от 0 до 40 г/л, ацетонурии от 0 до +++.

Основываясь на лабораторно-инструментальных исследованиях, почечные нарушения изучали по мочевому осадку в общем анализе мочи, уровню протеинурии, креатинина в плазме крови и ультразвуковому исследованию почек.

Наиболее частым признаком диабетической нефропатии было появление белка в моче и протеинурия, которая отмечалась у 90 человек,

составляла от 0,033 до 1,32 г/л. При этом, эритроцитурия, достигающая 4 в п.зр., наблюдалась у 2 человек, лейкоцитурия, достигающая 120 в п.зр., - у 20 человек, глюкозурия, достигающая 416 ммоль/л (40 г/л), - у 80 человек. Креатинин в плазме крови был повышен у 10 пациентов, достигая величины от 107 – 190 мкмоль/л. УЗИ признаки поражения почек были зарегистрированы у 17 пациентов.

Стоит заметить, что у 69 пациентов (76%) наблюдалась изолированная протеинурия, которая составляла от 0,033 до 0,336 г/л, и у 3 пациентов (2,9 %) наблюдалась изолированная лейкоцитурия, достигая от 7-20 в п.зр. Из 20 пациентов (22 %), у которых отмечалась лейкоцитурия, у 19 был диагностирован хронический пиелонефрит, т.е в 95 % случаев, и у 1 – хронический простато-уретрит.

Повышение уровня креатинина в крови от 107 до 190 мкмоль/л, наблюдалось у 10 пациентов, причём зависимость между выраженностью мочевого синдрома и уровнем креатинина в крови была следующей: наиболее высокий уровень креатинина, достигающий 186 – 190 мкмоль/л, сочетался с наиболее выраженной протеинурией 0,264 – 0,58 г/л, но вместе с тем, нормальбуминурия 0,028 – 0,033 г/л наблюдалась у 4 пациентов при гиперкреатинемии 118 - 137 мкмоль/л. В остальных случаях, повышение уровня креатинина в крови до 100-111 мкмоль/л сопровождалось протеинурией 0,066 – 0,66 г/л.

Диагноз СД пациентам был верифицирован в промежуток с 1983 по 2014 г. Наиболее продолжительный период болезни до 30 лет, с постановкой диагноза с 1983 – 1998 г, был у 12 больных с СД II типа, при этом диабетическая нефропатия III степени наблюдалась у 8 человек, а диабетическая нефропатия III-IV степени - у 4 человек. У пациентов изменения со стороны лабораторных показателей были следующие: HbA1c колебался в пределах 8 % - 13,8 % , альбуминурия была в пределах 0,033 г/л – 0,099 г/л, лейкоцитурия – составила от 0 до 10 в п.зр., эритроцитурия и

цилиндрурия не наблюдалась, и уровень креатинина в плазме крови варьировал от 76 до 137 мкмоль/л.

Верификация диагноза в промежуток с 1998 – 2003 г. с длительностью сахарного диабета 10 – 15 лет, была у 39 человек, из которых 28 % (11 человек) составили больные СД I типа и 72 % (28 человек) – СД II типа. Диабетическая нефропатия II степени наблюдалась у 1 пациента, диабетическая нефропатия III ст. – у 29 пациентов, 3- 4 степени – у 7 пациентов, диабетическая нефропатия IV-V ст. - у 2 пациентов. НВА_{1с} был в пределах от 6,0 до 12,7 %, протеинурия составила 0,033 – 0,336 г/л, лейкоцитурия - от 1 до 120 в п.зр, эритроцитурия - от 0 - 1 в п.зр., цилиндрурия 10 - 20 в п.зр, при этом уровень креатинина в крови варьировал от 82 - 137 мкмоль/л.

Длительность СД менее 10 лет был у 51 человек (50%), 19 из них болели СД I типа (38 %) и 32 - СД II типа (62%). Диабетическая нефропатия II ст. наблюдалась у 2 пациентов, диабетическая нефропатия III ст – у 30 пациентов, диабетическая нефропатия III-IV ст- у 15 пациентов и диабетическая нефропатия IV-V стадии – у 4 пациентов. Уровень НВА_{1с} находился в пределах 7,0 % - 14,6%, протеинурия составляла 0,033 – 1,32 г/л, лейкоцитурия - 2 - 70 в п.зр., эритроцитурия –0 - 4 в п.зр. Уровень креатинина в крови определялся в пределах 78 - 190 мкмоль/л.

При сопоставлении длительности заболевания и выраженности мочевого синдрома, как критерия тяжести диабетической нефропатии, не было обнаружено закономерности, позволяющей судить о том, что с увеличением продолжительности сахарного диабета у больных пропорционально ухудшаются клиничко - лабораторные показатели функционирования почек по изменению состава мочи. Также, сопоставляя данные по уровню НВА_{1с}, который у большинства пациентов (98 человек) был более 7,5 % и степенью повреждения почек, судя по мочевому синдрому, не удалось найти чёткой взаимосвязи и взаимозависимости между ними.

3.2. Мочевой синдром в патогенезе хронической болезни почек у больных с сахарным диабетом 2013 – 2015 г.

Нами был применён классический способ изучения данных по методу Нечипоренко с определением альбуминурии, лейкоцитурии и эритроцитурии и по методу Гоженко после водно-солевой нагрузки с 0,5 % NaCl в размере 0,5 % от массы тела у испытуемых, среди которых - 14 нефрологически здоровых человек, 56 больных с СД II типа и 28 больных СД I типа с ХБП, установленной по критериям консорциума Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO).

Статистическому и патофизиологическому анализу подвергались результаты собранной за час в лабораторных условиях мочи с определением её объёма, концентрации и экскреции креатинина, альбумина, лейкоцитов, эритроцитов, с последующим расчётом показателей на 1 мл креатинина и на 1 мл клубочковой фильтрации.

3.2.1. Характеристика состава мочи у нефрологически здоровых людей

У 14 нефрологически здоровых человек во время водно-солевой пробы концентрация альбумина находилась в пределах от 0,01 до 0,02 г/л, при этом экскреция альбумина варьировала от 0,0125 до 0,0723, в среднем составляя $0,04 \pm 0,01$ мг/мин. При перерасчёте на 1 ммоль креатинина, экскреция альбумина находилась в пределах 0,813 - 7,333, в среднем $3,08 \pm 1,18$ мг/ммоль креатинина, и только у 4 человек были обнаружены умеренно повышенные уровни САК со значениями 4,706 – 7,333 мг/ммоль, т.е. была выявлена скрытая альбуминурия. При расчёте на 1 мл клубочкового фильтрата значения достигали от 0,000109 до 0,001033, в среднем составляя $0,0007 \pm 0,0002$ (Табл. 3.1).

Таблица 3.1.

Показатели альбуминурии при водно-солевой пробе и при исследовании по Нечипоренко у нефрологически здоровых людей

№	Водно-солевая проба					Проба по Нечипоренко
	U альбумина, г/л	Є альбумина, мг/час	Є альбумина, мг/мин	Є альбумина на 1 ммоль креатинина	Є альбумина на 1 мл клубочкового фильтрата	U альбумина, г/л
1	0,02	4,4	0,0733	7,333	0,000806	0,01
2	0,015	1,5	0,025	0,926	0,000255	0,015
3	0,01	2,2	0,0367	2,74	0,00047	0,01
4	0,015	3,3	0,055	5	0,000696	0,01
5	0,01	0,4	0,0067	0,813	0,000109	0,01
6	0,02	1,8	0,03	1,695	0,000316	0,02
7	0,02	1	0,0167	1,083	0,000203	0,02
8	0,01	2,7	0,045	2,899	0,000511	0,01
9	0,02	2,2	0,0367	2,247	0,000547	0,015
10	0,015	0,75	0,0125	1,145	0,000169	0,01
11	0,02	4,4	0,0733	4,706	0,001033	0,02
12	0,01	3	0,05	2,941	0,000442	0,01
13	0,01	2,8	0,0467	4,762	0,000676	0,01
14	0,02	4,4	0,0733	4,762	0,000873	0,02
M ± m	0,015 ± 0,003	2,49 ± 0,8	0,04 ± 0,01	3,08 ± 1,18	0,0007 ± 0,0002	0,0136 ± 0

Примечания:

1. U – концентрация
2. Є- экскреция

Необходимо отметить, что при проведении исследования после водно-солевой нагрузки и по методу Нечипоренко концентрация альбумина в моче мало изменялась, однако при расчёте экскреции за час в первой пробе установлено, что выведение белка изменялось в пределах 10-ти раз – от 0,4 до 4,4 мг за час. Столь значимые различия в первую очередь обусловлены тем, что каждый из действующих нефронов значительно отличался по

уровню выделения креатинина, судя по данным перерасчёта экскреции альбумина на 1 ммоль креатинина и на 1 мл клубочкового фильтрата.

При сравнении альбуминурии после водно-солевой пробы и со сбором по Нечипоренко, можно заметить, что в 29 % случаев альбуминурия возрастала (рис. 3.1).

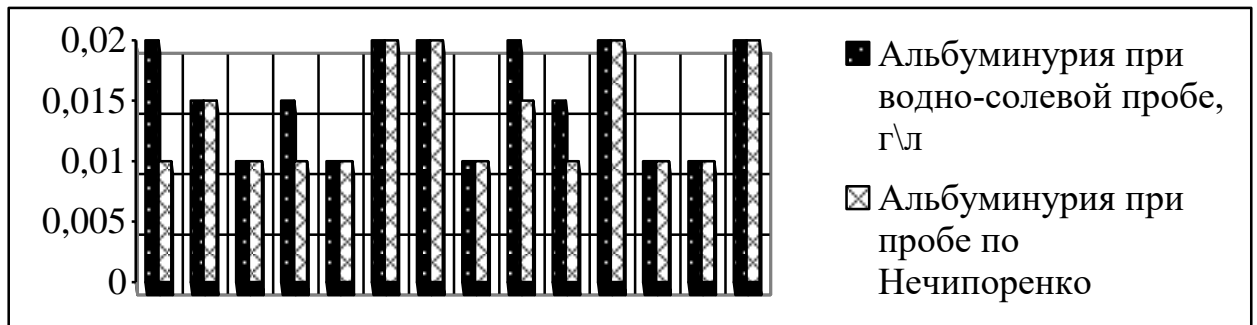


Рисунок 3.1. Альбуминурия при водно-солевой и со сбором по Нечипоренко у нефрологически здоровых людей

При изучении лейкоцитурии во время водно-солевой пробы, концентрация лейкоцитов колебалась в пределах 250 – 2500 / мл, в среднем составляя $804 \pm 399,2$, при этом экскреция лейкоцитов варьировала от 0,208 до 5,833 /мл за мин, в среднем $2 \pm 1,02$. На 1 ммоль креатинина экскреция лейкоцитов возрастала от 56,18 до 595,24, в среднем $401 \pm 375,8$, а на 1 мл клубочкового фильтрата удельная лейкоцитурия составляла от 0,0028 до 0,0845, в среднем $0,03 \pm 0,01$ (Табл. 3.2.).

Таблица 3.2.

Показатели лейкоцитурии со сбором по Нечипоренко и после водно-солевой пробы у нефрологически здоровых людей

№	Водно-солевая проба					Проба по Нечипоренко
	U лейкоцитов, / мл	Є лейкоцитов, /мл за час	Є лейкоцитов, /мл за мин	Є лейкоцитов, /мл в мин, на 1 ммоль креатинина	Є лейкоцитов, на 1 мл клубочкового фильтрата	U лейкоцитов, / мл

Продолжение таблицы 3.2.

1	750	165	2,75	192,31	0,0302	250
2	2500	250	4,167	154,32	0,0425	2000
3	250	55	0,917	68,493	0,0118	250
4	500	110	1,833	166,67	0,0232	500
5	1750	70	1,167	142,28	0,0191	1750
6	750	67,5	1,125	63,559	0,0118	750
7	500	25	0,417	27,086	0,0051	500
8	250	67,5	1,125	72,464	0,0128	250
9	500	55	0,917	56,18	0,0137	500
10	250	12,5	0,208	19,084	0,0028	250
11	1250	275	4,583	294,12	0,0646	1000
12	250	75	1,25	73,529	0,0111	250
13	1250	350	5,833	595,24	0,0845	1000
14	500	110	1,833	119,05	0,0218	500
M ± m	804 ± 399,2	120,5 ± 61,1	2 ± 1,02	401 ± 375,8	0,03 ± 0,01	696,4 ± 338,4

Примечания:

1. U – концентрация
2. Є - экскреция

При сравнении лейкоцитурии со сбором по Нечипоренко и при усовершенствованной пробе по оженко после водно-солевой нагрузки, можно заметить, что концентрация лейкоцитов в моче увеличилась с $696,4 \pm 338,4$ до $804 \pm 399,2$ /мл (Рис. 3.2.).

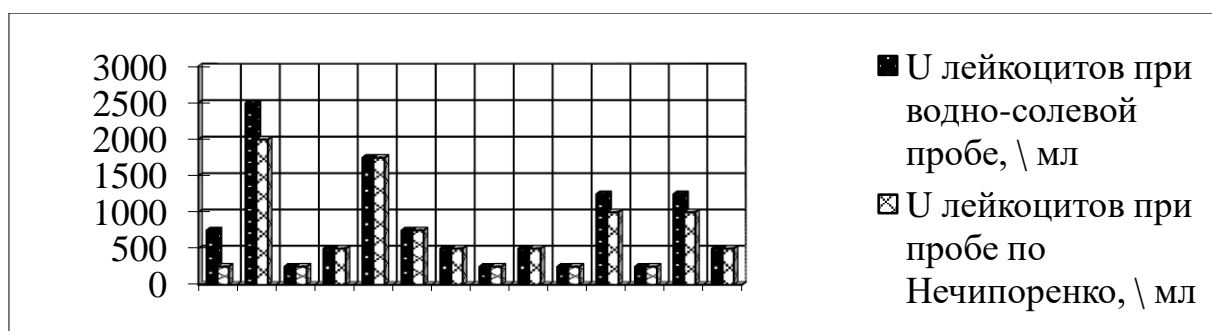


Рисунок 3.2. Лейкоцитурия при водно-солевой и при пробе по Нечипоренко у нефрологически здоровых людей

При изучении эритроцитурии, во время водно-солевой пробы концентрация эритроцитов колебалась от 0 до 1000 / мл, в среднем составляя $393 \pm 225,3$, при этом экскреция эритроцитов варьировала от 0 до 2,75 /мл за мин, в среднем $0,9 \pm 0,6$. На 1 ммоль креатинина экскреция эритроцитов возрастала от 0 до 250, в среднем $67,8 \pm 51,3$, а на 1 мл клубочкового фильтрата удельная эритроцитурия составляла от 0 до 0,035, в среднем $0,01 \pm 0,008$ (Табл. 3.3).

Таблица 3.3.

Показатели эритроцитурии со сбором по Нечипоренко водно-солевой и разовой пробы у нефрологически здоровых людей

№	Водно-солевая проба					Проба по Нечипоренко
	U эритроцитов, /мл	Є эритроцитов, /мл за час	Є эритроцитов, /мл за мин	Є эритроцитов, /мл в мин, на 1 ммоль креатинина	Є эритроцитов, на 1 мл клубочкового фильтрата	U эритроцитов, /мл
1	0	0	0	0	0	0
2	1000	100	1,667	61,73	0,017	500
3	0	0	0	0	0	0
4	750	165	2,75	250	0,035	250
5	500	20	0,333	40,65	0,005	0
6	1000	90	1,5	84,75	0,016	500
7	250	12,5	0,208	13,54	0,003	0
8	500	135	2,25	144,9	0,026	0
9	0	0	0	0	0	0
10	750	37,5	0,625	57,25	0,008	250
11	250	55	0,917	58,82	0,013	250
12	0	0	0	0	0	0
13	500	140	2,333	238,1	0,034	250
14	0	0	0	0	0	0
M ± m	$393 \pm 225,3$	$53,93 \pm 36,18$	$0,9 \pm 0,6$	$67,8 \pm 51,3$	$0,01 \pm 0,008$	$143 \pm 113,2$

Примечания:

1. U – концентрация
2. Є - экскреция

При сравнении эритроцитурии по методике Нечипоренко и Гоженко после водно-солевой нагрузки, можно заметить, что концентрация эритроцитов в моче у нефрологически здоровых людей увеличилась с $143 \pm 113,2$ /мл до $393 \pm 225,3$ /мл (Рис. 3.3.).

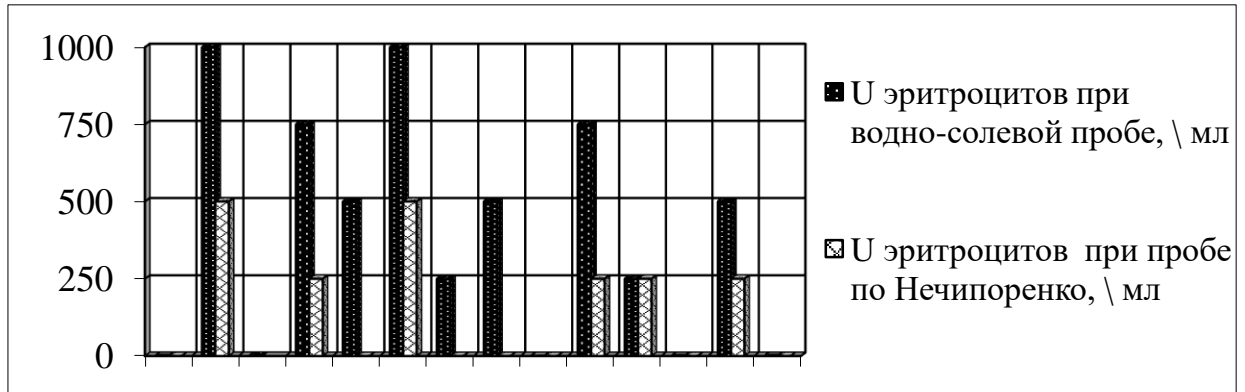


Рисунок 3.3. Эритроцитурия при водно-солевой и при пробе по Нечипоренко у нефрологически здоровых людей

Следовательно, стабилизация условий мочеобразования при проведении пробы по методике Гоженко позволяет повысить точность исследования, причём даже у нефрологически здоровых людей выявляются значимые различия в выделении альбумина, лейкоцитов и эритроцитов, что указывает на более высокие диагностические возможности новой водно-солевой пробы как за счёт стабилизации диуреза ультрафильтрации, так за счёт учёта времени сбора мочи.

3.2.2. Мочевой синдром у больных с сахарным диабетом II типа

У больных с СД 2 типа при ХБП 1 стадии, во время водно-солевой пробы концентрация альбумина в моче колебалась от 0,01 до 0,08 г/л, в среднем $0,027 \pm 0,01$, при этом экскреция альбумина варьировала от 0,05 до 0,1933, в среднем составляя $0,11 \pm 0,06$ мг/мин. При перерасчёте на 1 ммоль креатинина, экскреция альбумина находилась в пределах 2 - 26,36 мг, в среднем $7,96 \pm 4,87$, т.е. в 11 из 14 случаев наблюдалась умеренно

повышенная мочевая экскреция альбумина. При расчёте на 1 мл клубочкового фильтрата значения достигали от 0,000378 до 0,004255, в среднем составляя $0,0007 \pm 0,0002$ (Табл. 3.4.).

Таблица 3.4.

Показатели альбуминурии при водно-солевой и пробе по Нечипоренко у больных с СД 2 типа при ХБП 1 стадии

№	Водно-солевая проба по методу Гоженко					Проба по Нечипоренко
	U альбумина, г/л	Є альбумина, мг/час	Є альбумина, мг/мин	Є альбумина на 1 ммоль креатинина, мг/ммоль	Є альбумина на 1 мл клубочкового фильтрата	U альбумина, г/л
1	0,04	10,8	0,18	26,34	0,001856	0,02
2	0,04	11,6	0,1933	26,36	0,002035	0,02
3	0,02	7,2	0,12	7,66	0,001263	0,02
4	0,02	2,2	0,0367	2,222	0,000378	0,02
5	0,02	2,8	0,0467	2,333	0,000496	0,02
6	0,01	4,8	0,08	3,582	0,00086	0,01
7	0,02	4,8	0,08	4	0,000889	0,02
8	0,03	6,3	0,105	6	0,00104	0,02
9	0,08	24	0,4	10,53	0,004255	0,03
10	0,015	3	0,05	5	0,000532	0,02
11	0,02	3,6	0,06	2	0,000625	0,02
12	0,02	4,4	0,0733	3,259	0,000764	0,02
13	0,02	5	0,0833	5,618	0,000926	0,02
14	0,02	4,6	0,0767	6,479	0,000767	0,02
M ± m	0,027 ± 0,01	6,793 ± 3,4	0,11 ± 0,06	7,96 ± 4,87	0,0012 ± 0,0006	0,02 ± 0,002

Примечания:

1. U – концентрация
2. Є - экскреция

При сравнении концентрации альбумина в моче в пробе по Нечипоренко и после водно-солевой нагрузки можно обнаружить тенденцию к увеличению альбуминурии с $0,02 \pm 0,002$ г/л до $0,027 \pm 0,01$ г/л (Рис. 3.4.).

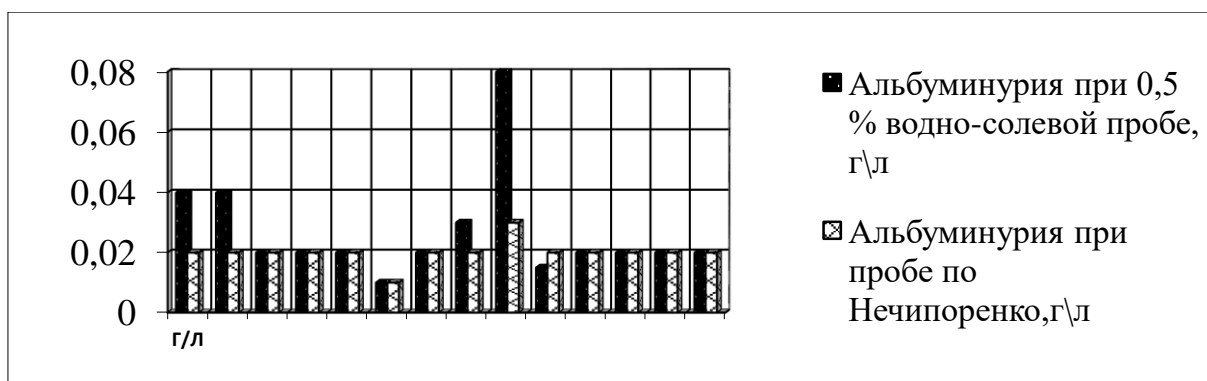


Рисунок 3.4. Альбуминурия при водно-солевой и пробе по Нечипоренко у больных с СД 2 типа при ХБП 1 стадии

При изучении лейкоцитурии во время водно-солевой пробы у больных с СД 2 типа при ХБП 1 стадии, концентрация лейкоцитов в моче находилась в пределах 250 – 3750 /мл, в среднем составляя $1304 \pm 670,2$, при этом экскреция лейкоцитов варьировала от 1,75 до 17,5 /мл за мин, в среднем $4,99 \pm 2,74$. На 1 ммоль креатинина экскреция лейкоцитов возрастала от 100 до 1317,1 / мл, в среднем 325 ± 199 , а на 1 мл клубочкового фильтрата удельная лейкоцитурия составляла от 0,0173 до 0,1862, в среднем $0,05 \pm 0,03$ (Табл. 3.5.).

Таблица 3.5.

Показатели лейкоцитурии со сбором по Нечипоренко и при водно-солевой пробе у больных с СД 2 типа при ХБП 1 стадии

№	Водно-солевая проба по методу Гоженко					Проба по Нечипоренко
	U лейкоцитов, / мл	€ лейкоцитов, /мл за час	€ лейкоцитов, /мл за мин	€ лейкоцитов, /мл в мин на 1 мл креатинина	€ лейкоцитов на 1 мл клубочкового фильтрата	U лейкоцитов, / мл
1	2000	540	9	1317,1	0,0928	1000
2	1000	290	4,833	659,09	0,0509	500
3	500	180	3	191,49	0,0316	250
4	1000	110	1,833	111,11	0,0189	500
5	2000	280	4,667	233,33	0,0496	1250

Продолжение таблицы 3.5.

6	250	120	2	89,552	0,0215	500
7	500	120	2	100	0,0222	250
8	500	105	1,75	100	0,0173	500
9	3500	1050	17,5	460,53	0,1862	2000
10	1250	250	4,167	416,67	0,0443	1000
11	3750	675	11,25	375	0,1172	9750
12	750	165	2,75	122,22	0,0286	750
13	750	187,5	3,125	210,67	0,0347	1500
14	500	115	1,917	161,97	0,0192	250

Примечания:

1. U – концентрация
2. € - экскреция

При сравнении лейкоцитурии при пробе по Нечипоренко и по Гоженко после водно-солевой нагрузки, можно заметить, что концентрация лейкоцитов в моче в 57 % случаев увеличивалась, а в 21 % случаев уменьшалась (Рис. 3.5.).

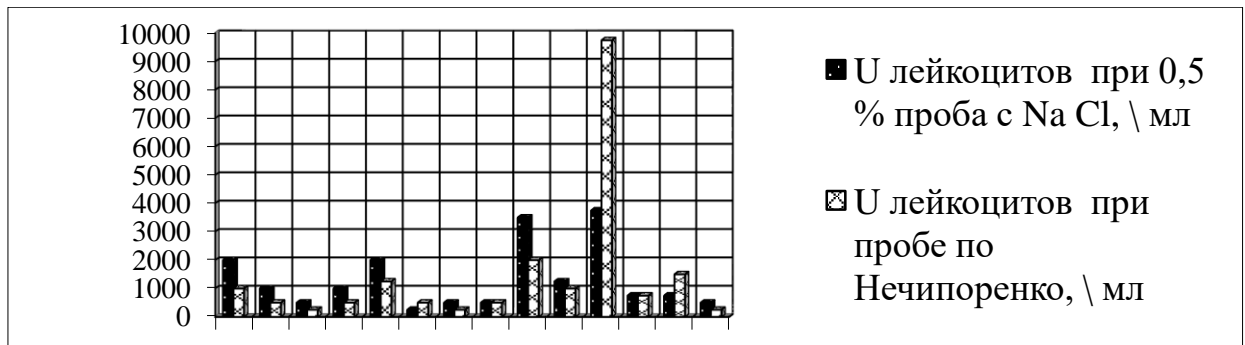


Рисунок 3.5. Лейкоцитурия при водно-солевой и пробе по Нечипоренко у больных с СД II типа при ХБП I стадии

При изучении эритроцитурии у больных с СД II типа при ХБП I стадии, во время водно-солевой пробы концентрация эритроцитов в моче колебалась от 0 до 1300 / мл, в среднем составляя $393 \pm 225,3$, при этом экскреция эритроцитов варьировала от 0 до 2,75 /мл за мин, в среднем $0,9 \pm 0,6$. На 1 ммоль креатинина экскреция эритроцитов возрастала от 0 до 250, в

среднем $67,8 \pm 51,3$, а на 1 мл клубочкового фильтрата удельная эритроцитурия составляла от 0 до 0,035, в среднем $0,01 \pm 0,008$ (Табл. 3.6.).

Таблица 3.6.

Показатели эритроцитурии со сбором по Нечипоренко и при водно-солевой пробе у больных с СД 2 типа при ХБП 1 стадии

№	Водно-солевая проба по методу Гоженко					Проба по Нечипоренко
	U эритроцитов, /мл	Є эритроцитов, /мл за час	Є эритроцитов, /мл за мин	Є эритроцитов, /мл в мин на 1 ммоль креатинина	Є эритроцитов, на 1 мл клубочкового фильтрата	U эритроцитов, /мл
1	1300	351	5,85	856,1	0,06	0
2	1250	362,5	6,042	823,9	0,064	0
3	0	0	0	0	0	0
4	250	27,5	0,458	27,78	0,005	250
5	0	0	0	0	0	0
6	0	0	0	0	0	0
7	0	0	0	0	0	0
8	250	52,5	0,875	50	0,009	0
9	0	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0	250
11	250	45	0,75	25	0,008	4250
12	0	0	0	0	0	0
13	0	0	0	0	0	500
14	0	0	0	0	0	0

Примечания:

1. U – концентрация
2. Є – экскреция

При сравнении эритроцитурии при пробе по Нечипоренко и по Гоженко после водно-солевой нагрузки, можно заметить, что концентрация эритроцитов в моче в 21, 4 % случаев увеличивалась в обоих пробах (Рис. 3.6.).

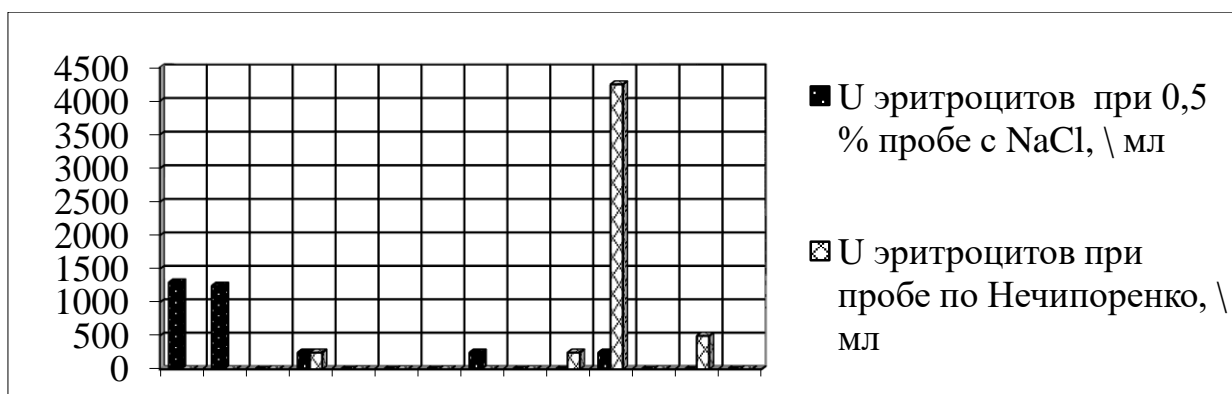


Рисунок 3.6. Эритроцитурия при водно-солевой и пробе по Нечипоренко у больных с СД II типа при ХБП I стадии

У больных с СД II типа при ХБП II стадии, во время водно-солевой пробы концентрация альбумина в моче колебалась от 0,01 до 0,15 г/л, в среднем $0,033 \pm 0,021$, при этом экскреция альбумина варьировала от 0,0267 до 0,15, в среднем составляя $0,08 \pm 0,03$ мг/мин. При перерасчёте на 1 ммоль креатинина, экскреция альбумина находилась в пределах 1,548 - 13,04 мг/ммоль, в среднем $6,54 \pm 2,54$, и в 10 из 14 случаев наблюдалась умеренно повышенная мочевая экскреция альбумина. При расчёте на 1 мл клубочкового фильтрата значения достигали от 338×10^{-6} до 2312×10^{-6} , в среднем составляя $0,0011 \pm 0,0004$ (Табл. 3.7.).

Таблица 3.7.

Показатели альбуминурии при водно-солевой и пробе по Нечипоренко у больных с СД II типа при ХБП II стадии

№	Водно-солевая проба по методу Гоженко					Проба по Нечипоренко
	U альбумина, г/л	€ альбумина, мг/час	€ альбумина, мг/мин	€ альбумина на 1 ммоль креатинина, мг/ммоль	€ альбумина на 1 мл клубочкового фильтрата	U альбумина, г/л
1	0,15	3	0,05	12	0,000676	0,02
2	0,02	1,6	0,0267	3,265	0,000338	0,02
3	0,03	3,6	0,06	3,6	0,000833	0,02
4	0,03	9	0,15	13,04	0,001974	0,02

Продолжение таблицы 3.7.

5	0,02	6	0,1	8,746	0,001282	0,02
6	0,02	8,6	0,1433	12,11	0,002312	0,02
7	0,02	2,4	0,04	5,106	0,000667	0,02
8	0,02	2,2	0,0367	2,785	0,000502	0,02
9	0,02	2,6	0,0433	2,921	0,000556	0,02
10	0,05	6,5	0,1083	11,61	0,001776	0,02
11	0,02	9	0,15	8,333	0,002113	0,02
12	0,02	2,4	0,04	1,548	0,000476	0,02
13	0,03	5,1	0,085	2,476	0,001269	0,02
14	0,01	6	0,1	4	0,001266	0,02
M ± m	0,033 ± 0,021	4,857 ± 1,61	0,08 ± 0,03	6,54 ± 2,54	0,0011 ± 0,0004	0,02 ± 0

Примечания:

1. U – концентрация
2. E – экскреция

При сравнении альбуминурии со сбором мочи по Нечипоренко и по Гоженко после водно-солевой нагрузки, можно заметить, что концентрация альбумина в моче в 35,7 % случаев увеличивалась, а в 57,1 % случаев не изменялась, но в целом, средние показатели возрастали с $0,02 \pm 0$ до $0,033 \pm 0,021$, т.е. возрастала на 70 % (Рис. 3.7.).

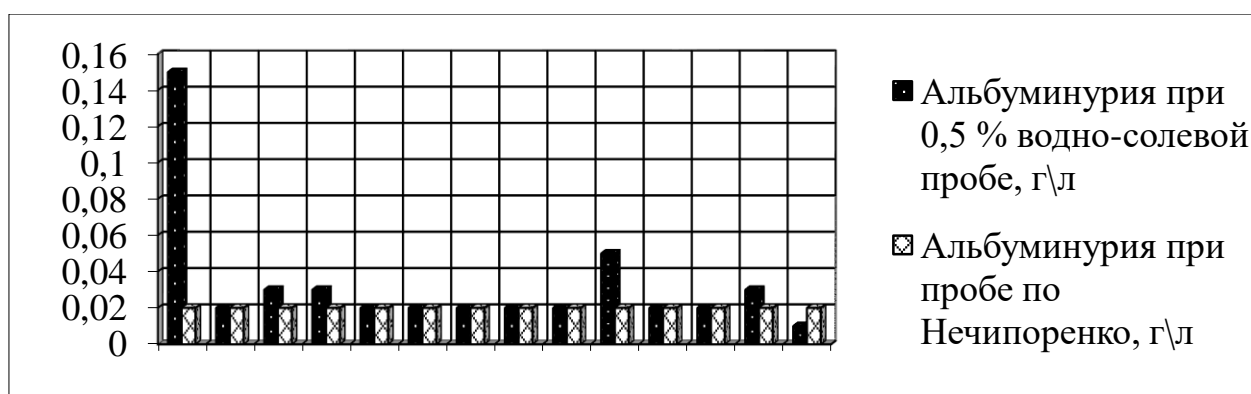


Рисунок 3.7. Альбуминурия при водно-солевой и со сбором по Нечипоренко у больных с СД II типа при ХБП II стадии

При изучении лейкоцитурии у больных с СД II типа при ХБП II стадии, во время водно-солевой пробы концентрация лейкоцитов в моче колебалась

от 250 до 18750 / мл, при этом экскреция лейкоцитов составляла от 0,333 до 40,63 /мл за мин. На 1 ммоль креатинина экскреция лейкоцитов возрастала от 20,631 до 2738,8 /мл, в среднем 519 ± 486 , а на 1 мл клубочкового фильтрата удельная лейкоцитурия составляла от 0,0045 до 0,5208, в среднем $0,09 \pm 0,089$ (Табл. 3.8.).

Таблица 3.8.

Показатели лейкоцитурии со сбором по Нечипоренко и при водно-солевой пробе у больных с СД 2 типа при ХБП 2 стадии

№	Водно-солевая проба по методу Гоженко					Проба по Нечипоренко
	U лейкоцитов, / мл	Є лейкоцитов, /мл за час	Є лейкоцитов, /мл за мин	Є лейкоцитов, /мл в мин на 1 ммоль креатинина	Є лейкоцитов на 1 мл клубочкового фильтрата	U лейкоцитов, / мл
1	1000	20	0,333	80	0,0045	500
2	750	60	1	122,45	0,0127	1750
3	1750	210	3,5	210	0,0486	1280
4	4500	1350	22,5	1956,5	0,2961	3250
5	1500	450	7,5	655,98	0,0962	500
6	250	107,5	1,792	151,41	0,0289	500
7	750	90	1,5	191,49	0,025	500
8	750	82,5	1,375	104,43	0,0188	750
9	18750	2437,5	40,63	2738,8	0,5208	13125
10	2500	325	5,417	580,36	0,0888	2500
11	500	225	3,75	208,33	0,0528	750
12	500	60	1	38,71	0,0119	250
13	250	42,5	0,708	20,631	0,0106	500
14	500	300	5	200	0,0633	500

Примечания:

1. U – концентрация
2. Є - экскреция

При сравнении лейкоцитурии при пробе по Нечипоренко и после водно-солевой нагрузки по Гоженко, можно заметить, что концентрация лейкоцитов в моче в 50 % случаев увеличивалась, в 21,4 % случаев

уменьшалась, и, вместе с тем, сохранялась тенденция к увеличению лейкоцитурии при водно-солевой нагрузке (Рис. 3.8.).



Рисунок 3.8. Лейкоцитурия при водно-солевой и пробе по Нечипоренко у больных с СД II типа при ХБП II стадии

При изучении эритроцитурии у больных с СД II типа при ХБП II стадии, во время водно-солевой пробы концентрация эритроцитов в моче колебалась от 0 до 1500 / мл, в среднем составляя 411 ± 325 , при этом экскреция эритроцитов варьировала от 0 до 2,708 /мл за мин, в среднем $1,15 \pm 1,12$. На 1 ммоль креатинина экскреция эритроцитов колебалась в пределах от 0 до 652,2 /мл, в среднем 104 ± 87 , а на 1 мл клубочкового фильтрата удельная эритроцитурия составляла от 0 до 0,099, в среднем $0,02 \pm 0,002$ (Табл. 3.9.).

Таблица 3.9.

Показатели эритроцитурии со сбором по Нечипоренко и при водно-солевой пробе у больных с СД II типа при ХБП II стадии

№	Водно-солевая проба по методу Гоженко					Проба по Нечипоренко
	U эритроцитов, /мл	€ эритроцитов, /мл за час	€ эритроцитов, /мл за мин	€ эритроцитов, /мл в мин на 1 ммоль креатинина	€ эритроцитов на 1 мл клубочкового фильтрата	U эритроцитов, /мл
1	500	10	0,167	40	0,002	0
2	1000	80	1,333	163,3	0,017	1250
3	250	30	0,5	30	0,007	0
4	1500	450	7,5	652,2	0,099	750

Продолжение таблицы 3.9.

5	0	0	0	0	0	0
6	250	107,5	1,792	151,4	0,029	0
7	0	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0	0
9	1250	162,5	2,708	182,6	0,035	1250
10	1000	130	2,167	232,1	0,036	750
11	0	0	0	0	0	0
12	0	0	0	0	0	500
13	0	0	0	0	0	250
14	0	0	0	0	0	0

Примечания:

1. U – концентрация
2. € - экскреция

При сравнении эритроцитурии при классической пробе по Нечипоренко и после водно-солевой нагрузки, можно заметить, что концентрация эритроцитов в моче в 35,7 % случаев увеличивалась, и в 21,4 % - уменьшалась, и, вместе с тем, прослеживалась тенденция к нарастанию эритроцитурии при водно-солевой нагрузке с 339 ± 285 до 411 ± 325 (Рис. 3.9.).

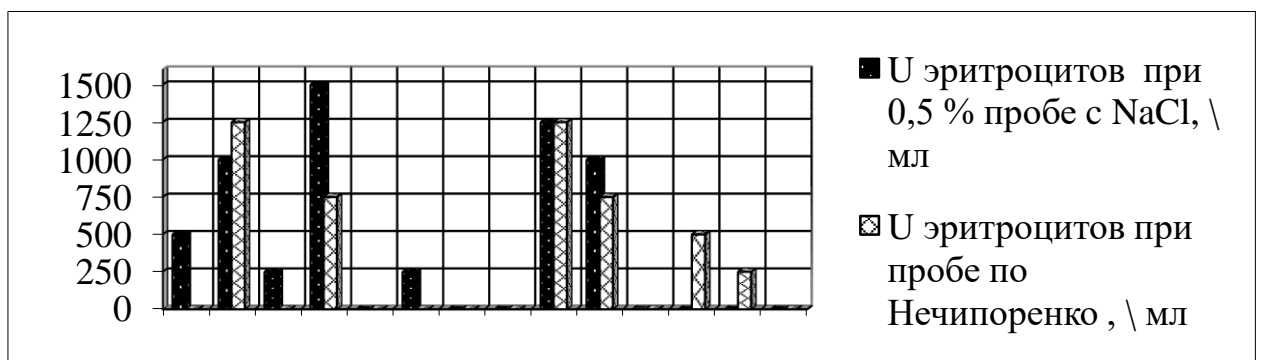


Рисунок 3.9. Эритроцитурия при водно-солевой и пробе по Нечипоренко у больных с СД II типа при ХБП II стадии

У больных с СД II типа при ХБП III а стадии, во время водно-солевой пробы концентрация альбумина в моче колебалась от 0,02 до 0,05 г/л, в среднем $0,024 \pm 0,005$, при этом экскреция альбумина варьировала от 0,0333

до 0,155, в среднем составляя $0,07 \pm 0,02$ мг/мин. При перерасчёте на 1 ммоль креатинина, экскреция альбумина находилась в пределах 1,919 - 11,76 мг, в среднем $4,63 \pm 1,98$, что означает, что в 8 из 14 случаев наблюдалась умеренно повышенная мочевая экскреция альбумина. При расчёте на 1 мл клубочкового фильтрата её значения достигали от 452×10^{-6} до 2685×10^{-6} , в среднем составляя $0,0013 \pm 0,0004$ (Табл. 3.10.).

Таблица 3.10.

Показатели альбуминурии при водно-солевой и пробе у больных с СД II типа при ХБП III а стадии

№	Водно-солевая проба по методу Гоженко					Проба по Нечипоренко
	U альбумина, г/л	Є альбумина, мг/ час	Є альбумина, мг/ мин	Є альбумина на 1 ммоль креатинина	Є альбумина на 1 мл клубочкового фильтрата	U альбумина, г/л
1	0,05	6	0,1	5,217	0,001724	0,02
2	0,03	8,7	0,145	11,76	0,002685	0,02
3	0,02	4	0,0667	3,252	0,001333	0,02
4	0,03	3,3	0,055	4,925	0,000932	0,02
5	0,02	3,8	0,0633	2,734	0,001111	0,02
6	0,02	1,9	0,0317	1,919	0,000537	0,02
7	0,02	1,6	0,0267	1,928	0,000452	0,02
8	0,02	2	0,0333	2,703	0,000709	0,02
9	0,03	9,3	0,155	7,5	0,002627	0,02
10	0,02	2	0,0333	1,923	0,000585	0,08
11	0,02	4,2	0,07	2,727	0,001186	0,02
12	0,02	6	0,1	11,32	0,002	0,02
13	0,02	3,6	0,06	3,303	0,001132	0,02
14	0,02	4,4	0,0733	3,548	0,001243	0,02
M ± m	0,024 ± 0,005	4,343 ± 1,445	0,07 ± 0,02	4,63 ± 1,98	0,0013 ± 0,0004	0,024 ± 0,009

Примечания:

1. U – концентрация
2. Є - экскреция

При сравнении альбуминурии со сбором мочи по Нечипоренко и после водно-солевой нагрузки, можно заметить, что концентрация альбумина в моче в 28,5% случаев увеличивалась, а в 7,1 % случаев уменьшалась, и, в целом, средние показатели не особо отличались, составляя при водно-солевой нагрузке $0,024 \pm 0,005$, а при разовой порции $0,024 \pm 0,009$ (Рис. 3.10.).

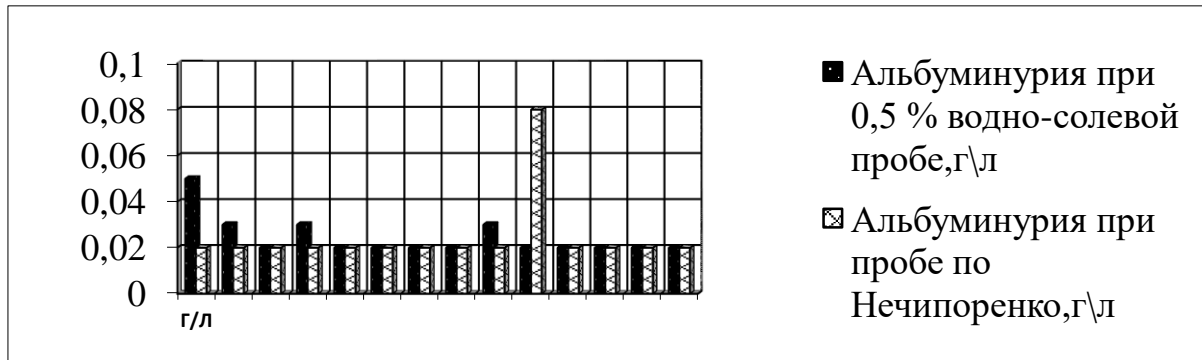


Рисунок 3.10. Альбуминурия при водно-солевой и пробе по Нечипоренко у больных с СД II типа при ХБП III а стадии

При изучении лейкоцитурии у больных с СД II типа при ХБП III а стадии, во время водно-солевой пробы концентрация лейкоцитов в моче колебалась от 250 до 22 250 / мл, в среднем составляя 5920 ± 4560 , при этом экскреция лейкоцитов варьировала от 0,792 до 37,5 /мл за мин, в среднем $12,8 \pm 7,92$. На 1 ммоль креатинина экскреция лейкоцитов возрастала от 47,98 до 3006,8 /мл, в среднем 884 ± 603 , а на 1 мл клубочкового фильтрата удельная лейкоцитурия составляла от 0,0134 до 0,789, в среднем $0,24 \pm 0,15$ (Табл. 3.11.).

Таблица 3.11.

Показатели лейкоцитурии со сбором по Нечипоренко и при водно-солевой пробе у больных с СД 2 типа при ХБП 3а стадии

№	Водно-солевая проба по методу Гоженко					Проба по Нечипоренко
	U лейкоцитов, / мл	Є лейкоцитов, / мл за час	Є лейкоцитов, / мл за	Є лейкоцитов, / мл в мин на 1 ммоль	Є лейкоцитов на 1 мл клубочкового	U лейкоцитов, / мл

			мин	креатинина	о фильтрата	
1	18750	2250	37,5	1956,5	0,6466	4500
2	250	72,5	1,208	97,973	0,0224	250
3	1250	250	4,167	203,25	0,0833	250
4	9375	1031,25	17,19	1539,2	0,2913	16750
5	3750	712,5	11,88	512,59	0,2083	1000
6	500	47,5	0,792	47,98	0,0134	250
7	750	60	1	72,289	0,0169	500
8	22 250	2225	37,08	3006,8	0,789	4250
9	500	155	2,583	125	0,0438	250
10	16250	1625	27,08	1562,5	0,4751	2750
11	500	105	1,75	68,182	0,0297	750
12	4250	1275	21,25	2405,7	0,425	1250
13	2000	360	6	330,28	0,1132	500
14	2500	550	9,167	443,55	0,1554	2000

Примечания:

1. U – концентрация
2. Є - экскреция

При сравнении лейкоцитурии при пробе по Нечипоренко и после водно-солевой нагрузки, можно заметить, что концентрация лейкоцитов в моче в 78,6 % случаев увеличивалась, в 14,3 % случаев уменьшалась, но, в целом, лейкоцитурия возрастала (Рис. 3.11.).

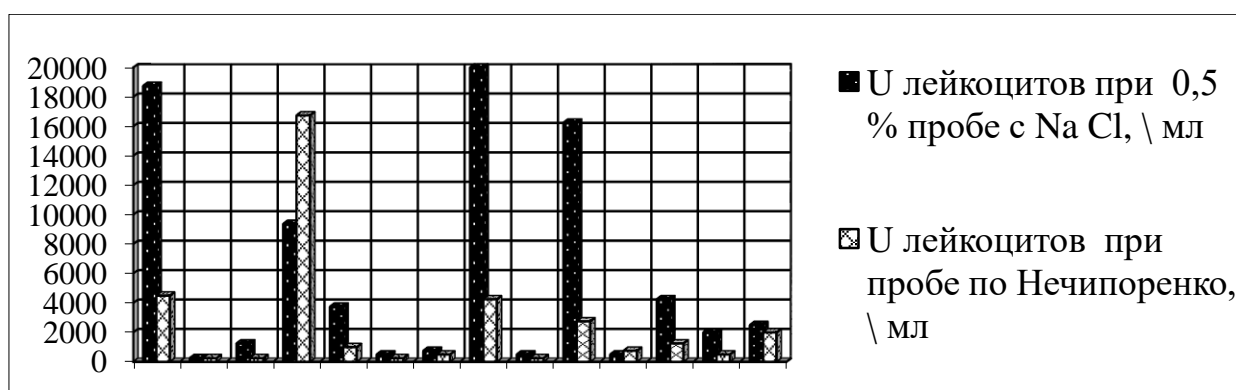


Рисунок 3.11. Лейкоцитурия при водно-солевой и пробе по Нечипоренко у больных с СД II типа при ХБП III а стадии

При изучении эритроцитурии у больных с СД II типа при ХБП III а стадии, во время водно-солевой пробы концентрация эритроцитов в моче колебалась от 0 до 1750 / мл, в среднем составляя 536 ± 332 , при этом

экскреция эритроцитов варьировала от 0 до 8,75 /мл за мин, в среднем $1,7 \pm 1,42$. На 1 ммоль креатинина экскреция эритроцитов колебалась в пределах от 0 до 990,6 /мл, а на 1 мл клубочкового фильтрата удельная эритроцитурия составляла от 0 до 0,175, в среднем $0,03 \pm 0,029$ (Табл. 3.12.).

Таблица 3.12.

Показатели эритроцитурии со сбором по Нечипоренко и при водно-солевой пробе у больных с СД II типа при ХБП III а стадии

№	Водно-солевая проба по методу Гоженко					Проба по Нечипоренко
	U эритроцитов, /мл	Є эритроцитов, /мл за час	Є эритроцитов, /мл за мин	Є эритроцитов, /мл в мин на 1 ммоль креатинина	Є эритроцитов на 1 мл клубочкового фильтрата	U эритроцитов, /мл
1	500	60	1	52,17	0,017	1250
2	0	0	0	0	0	0
3	250	50	0,833	40,65	0,017	250
4	1250	137,5	2,292	205,2	0,039	250
5	250	47,5	0,792	34,17	0,014	250
6	0	0	0	0	0	250
7	0	0	0	0	0	0
8	750	75	1,25	101,4	0,027	0
9	0	0	0	0	0	0
10	250	25	0,417	24,04	0,007	500
11	1250	262,5	4,375	170,5	0,074	0
12	1750	525	8,75	990,6	0,175	0
13	750	135	2,25	123,9	0,042	500
14	500	110	1,833	88,71	0,031	250

Примечания:

1. U – концентрация
2. Є - экскреция

При сравнении эритроцитурии при пробе по Нечипоренко и после водно-солевой нагрузки, можно заметить, что концентрация эритроцитов в моче в 42,9 % случаев увеличивалась, и в 21,4 % - уменьшалась, и вместе с

тем, отмечалось нарастание эритроцитурии при водно-солевой нагрузке с 250 ± 203 до 536 ± 332 (Рис. 3.12.).

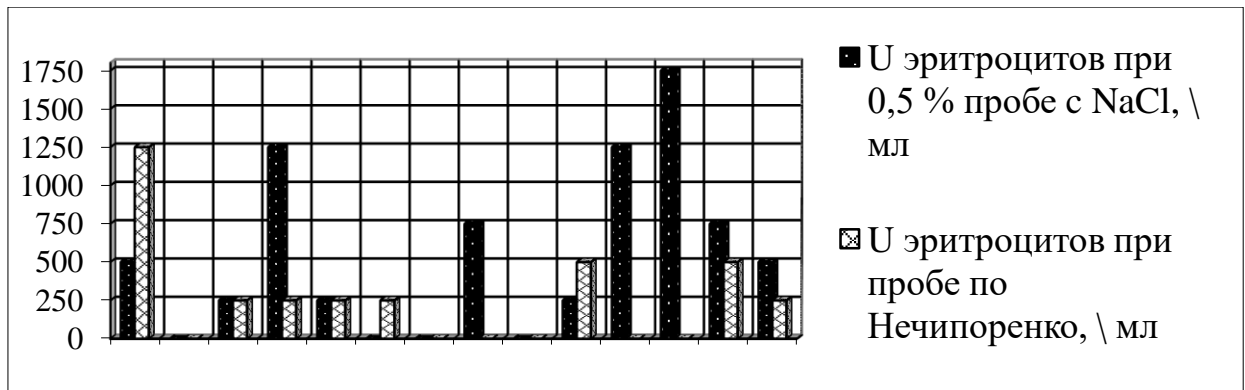


Рисунок 3.12. Эритроцитурия при водно-солевой и пробе по Нечипоренко у больных с СД II типа при ХБП III а стадии

У больных с СД II типа при ХБП III б стадии во время водно-солевой пробы концентрация альбумина колебалась в пределах от 0,02 до 1,8 г/л, в среднем $0,2 \pm 0,06$ г/л, при этом экскреция альбумина варьировала от 0,0233 до 7,5, в среднем составляя $0,73 \pm 0,2$ мг/мин. При перерасчёте на 1 ммоль креатинина, экскреция альбумина находилась в пределах 1,217 - 252,8, в среднем $30,8 \pm 12,5$ мг/ммоль креатинина, а это означает, что у 7 из 14 человек были обнаружены умеренно повышенные уровни САК, а у 3 – высокие уровни экскреции альбумина. При расчёте на 1 мл клубочкового фильтрата значения альбуминурии достигали от 606×10^{-6} до $214\,286 \times 10^{-6}$, в среднем составляя $0,0201 \pm 0,004$ (Табл. 3.13.).

Таблица 3.13.

Показатели альбуминурии при водно-солевой и со сбором по Нечипоренко у больных с СД II типа при ХБП III б стадии

№	Водно-солевая проба по методу Гоженко					Проба по Нечипоренко
	U альбумина, г/л	Є альбумина, мг/час	Є альбумина, мг/мин	Є альбумина на 1 ммоль креатинина	Є альбумина на 1 мл клубочкового фильтрата	U альбумина, г/л

Продолжение таблицы 3.13.

1	0,02	1,7	0,0283	4,722	0,000644	0,02
2	0,02	2,4	0,04	2,034	0,00093	0,02
3	0,02	1,6	0,0267	2,712	0,000606	0,02
4	0,3	60	1	46,15	0,02381	0,28
5	0,05	11,5	0,1917	9,746	0,00599	0,03
6	0,03	5,4	0,09	3,6	0,002093	0,02
7	0,32	48	0,8	67,61	0,02	0,11
8	0,06	8,4	0,14	12,54	0,003182	0,03
9	0,02	1,4	0,0233	1,217	0,000614	0,02
10	0,06	7,2	0,12	15,65	0,002857	0,03
11	0,03	3,3	0,055	3,402	0,001279	0,02
12	0,05	9,5	0,1583	7,308	0,003598	0,04
13	0,02	3	0,05	2,273	0,001136	0,02
14	1,8	450	7,5	252,8	0,214286	1,3
М ± m	0,2 ± 0,06	43,81 ± 20,87	0,73 ± 1,2	30,8 ± 12,5	0,0201 ± 0,004	0,14 ± 0,04

Примечания:

1. U – концентрация
2. Є - экскреция

При сравнении альбуминурии при пробе по Нечипоренко и после водно-солевой нагрузки, можно заметить, что концентрация альбумина в моче в 64,3% случаев увеличивалась, и средние показатели альбуминурии возрастали с $0,14 \pm 0,04$ г/л до $0,2 \pm 0,06$ г/л (Рис. 3.13.).

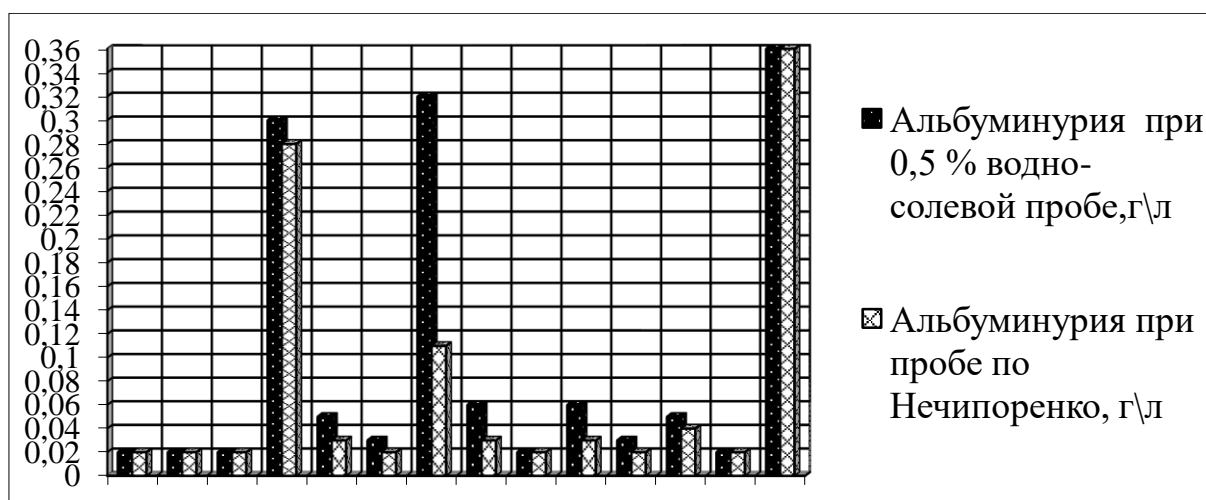


Рисунок 3.13. Альбуминурия при водно-солевой и со сбором по Нечипоренко у больных с СД II типа при ХБП III б стадии

При изучении лейкоцитурии у больных с СД II типа при ХБП III б стадии, во время водно-солевой пробы концентрация лейкоцитов в моче колебалась от 750 до 37500 / мл, в среднем составляя 6882 ± 6080 , при этом экскреция лейкоцитов варьировала от 4 до 34,8 /мл за мин, в среднем $12,5 \pm 8,01$. На 1 ммоль креатинина экскреция лейкоцитов колебалась в пределах от 115,38 до 2640,8/мл, в среднем 848 ± 528 , а на 1 мл клубочкового фильтрата удельная лейкоцитурия составляла от 0,0595 до 1,1513, в среднем $0,31 \pm 0,2$ (Табл. 3.14.).

Таблица 3.14.

Показатели лейкоцитурии со сбором по Нечипоренко и при водно-солевой пробе у больных с СД 2 типа при ХБП 3 б стадии

№	Водно-солевая проба по методу Гоженко					Проба по Нечипоренко
	U лейкоцитов, / мл	Є лейкоцитов, /мл за час	Є лейкоцитов, /мл за мин	Є лейкоцитов, /мл в мин на 1 ммоль креатинина	Є лейкоцитов на 1 мл клубочкового фильтрата	U лейкоцитов, / мл
1	6250	531,25	8,854	1475,7	0,2012	3800
2	2250	270	4,5	228,81	0,1047	500
3	3000	240	4	406,78	0,0909	2500
4	750	150	2,5	115,38	0,0595	250
5	2000	460	7,667	389,83	0,2396	1250
6	2500	450	7,5	300	0,1744	500
7	12500	1875	31,25	2640,8	0,7813	45250
8	2150	301	5,017	449,25	0,114	1750
9	37500	2625	43,75	2282,6	1,1513	17500
10	2250	270	4,5	586,96	0,1071	1750
11	18750	2062,5	34,38	2126,3	0,7994	1500
12	2700	513	8,55	394,62	0,1943	2000
13	1750	262,5	4,375	198,86	0,0994	1500
14	2000	500	8,333	280,9	0,2381	500

Примечания:

1. U – концентрация
2. Є - экскреция

При сравнении лейкоцитурии при пробе по Нечипоренко и по Гоженко после водно-солевой нагрузки, можно заметить, что концентрация лейкоцитов в моче в 92,9 % случаев увеличивалась и в 7,1 % случаев - уменьшалась (Рис. 3.14.).

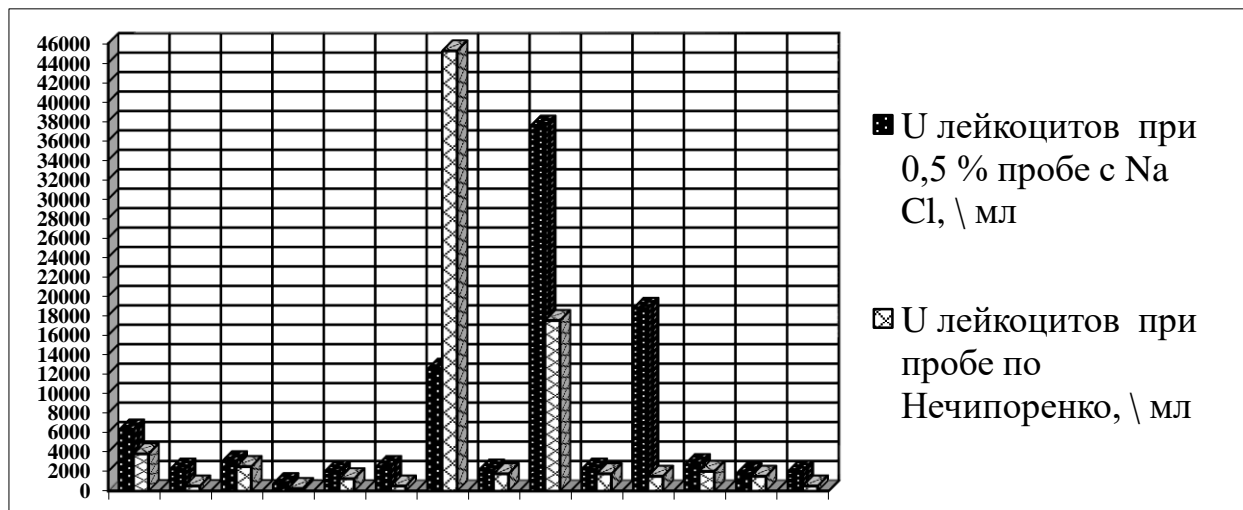


Рисунок 3.14. Лейкоцитурия водно-солевой и разовой пробы у больных с СД II типа при ХБП III б стадии

При изучении эритроцитурии у больных с СД II типа при ХБП III б стадии, во время водно-солевой пробы концентрация эритроцитов в моче колебалась от 0 до 9375 / мл, при этом экскреция эритроцитов варьировала от 0 до 937,5 /мл за мин, в среднем $190,29 \pm 167,1$. На 1 ммоль креатинина экскреция эритроцитов возрастала от 0 до 570,7 / мл, в среднем 222 ± 210 , а на 1 мл клубочкового фильтрата удельная эритроцитурия составляла от 0 до 0,391, в среднем $0,08 \pm 0,07$ (Табл. 3.15.).

Таблица 3.15.

Показатели эритроцитурии со сбором по Нечипоренко и при водно-солевой пробе у больных с СД II типа при ХБП III б стадии

№	Водно-солевая проба по методу Гоженко					Проба по Нечипоренко
	U эритроцитов, /мл	Є эритроцитов, /мл за час	Є эритроцитов, /мл за мин	Є эритроцитов, /мл в мин на 1 ммоль креатинина	Є эритроцитов на 1 мл клубочкового фильтрата	U эритроцитов, /мл

Продолжение таблицы 3.15.

1	750	63,75	1,063	177,1	0,024	500
2	500	60	1	50,85	0,023	0
3	250	20	0,333	33,9	0,008	500
4	1750	350	5,833	269,2	0,139	500
5	0	0	0	0	0	250
6	250	45	0,75	30	0,017	2000
7	6250	937,5	15,63	1320	0,391	750
8	1000	140	2,333	209	0,053	0
9	9375	656,25	10,94	570,7	0,288	1250
10	750	90	1,5	195,7	0,036	0
11	500	55	0,917	56,7	0,021	0
12	1100	209	3,483	160,8	0,079	750
13	250	37,5	0,625	28,41	0,014	250
14	0	0	0	0	0	0

Примечания:

1. U – концентрация
2. € - экскреция

При сравнении эритроцитурии при пробе по Нечипоренко и после водно-солевой нагрузки, можно заметить, что концентрация эритроцитов в моче в 64,3 % случаев увеличивалась, и в 21,4 % - уменьшалась, и вместе с тем, отмечалось нарастание эритроцитурии при водно-солевой нагрузке (Рис. 3.15.).

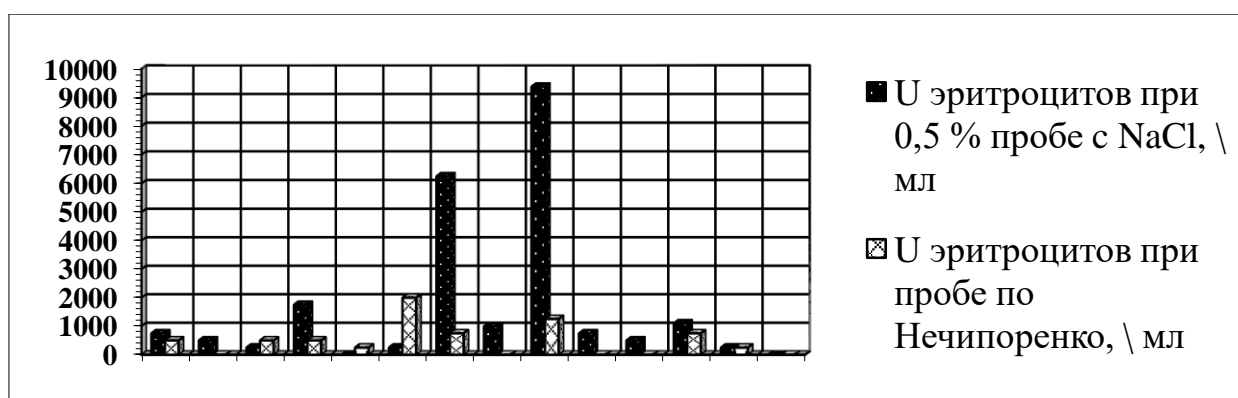


Рисунок 3.15. Эритроцитурия при водно-солевой и пробе по Нечипоренко у больных с СД II типа при ХБП III б стадии

3.2.3. Мочевой синдром у больных с сахарным диабетом I типа

У больных с СД I типа при ХБП I стадии во время водно-солевой пробы концентрация альбумина колебалась в пределах от 0,02 до 0,18 г/л, в среднем $0,03 \pm 0,01$, при этом экскреция альбумина варьировала от 0,02 до 0,54, в среднем составляя $0,1 \pm 0,03$ мг/мин. При перерасчёте на 1 ммоль креатинина, экскреция альбумина находилась в пределах 1,385 - 42,63, в среднем $6 \pm 3,18$ мг/ммоль креатинина, что означает, что у 6 из 14 человек были обнаружены умеренно повышенные уровни САК, а у 1 – высокие уровни экскреции альбумина. При расчёте на 1 мл клубочкового фильтрата значения альбуминурии достигали от 0,0002 до 0,0051, в среднем составляя $0,001 \pm 0,0004$ (Табл. 3.16.).

Таблица 3.16.

Показатели альбуминурии при водно-солевой и со сбором по Нечипоренко у больных с СД I типа при ХБП I стадии

№	Водно-солевая проба по методу Гоженко					Проба по Нечипоренко
	U альбумина, г/л	Є альбумина, мг/ час	Є альбумина, мг/ мин	Є альбумина на 1 ммоль креатинина	Є альбумина на 1 мл клубочкового фильтрата	U альбумина, г/л
1	0,02	7	0,117	7,143	0,0011	0,02
2	0,03	2,46	0,041	1,937	0,0003	0,02
3	0,02	1,8	0,03	1,385	0,0002	0,02
4	0,02	6,2	0,103	3,949	0,0009	0,02
5	0,05	3,5	0,058	3,271	0,0006	0,02
6	0,02	3,6	0,06	2,323	0,0006	0,02
7	0,02	1,2	0,02	1,935	0,0002	0,02
8	0,02	5,2	0,087	2,889	0,0009	0,02
9	0,02	3,2	0,053	3,265	0,0006	0,02
10	0,02	3	0,05	2,273	0,0005	0,02
11	0,02	1,2	0,02	1,463	0,0002	0,02
12	0,028	7	0,117	5,932	0,0012	0,02
13	0,02	5,2	0,087	3,537	0,001	0,02
14	0,18	32,4	0,54	42,63	0,0051	0,16

Продолжение таблицы 3.16.

M ±	0,03 ±	5,93 ±	0,1 ±		0,001 ±	0,03 ±
m	0,01	2,72	0,03	6 ± 3,18	0,0004	0,001

Примечания:

1. U – концентрация
2. E - экскреция

При сравнении альбуминурии при пробе по Нечипоренко и после водно-солевой нагрузки, можно заметить, что концентрация альбумина в моче в 28,6 % случаев увеличивалась, однако средние показатели альбуминурии не сильно отличались между группами, составляя $0,03 \pm 0,01$ и $0,03 \pm 0,011$, соответственно (Рис. 3.16.).

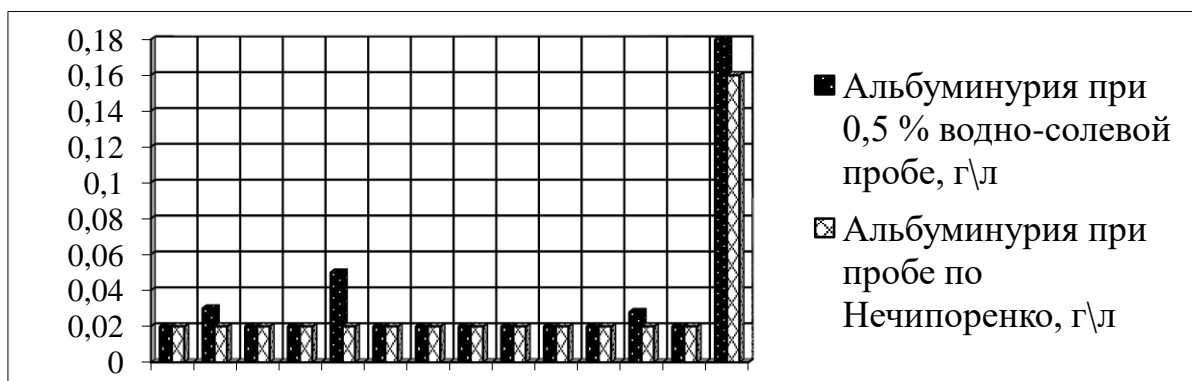


Рисунок 3.16. Альбуминурия при водно-солевой и со сбором по Нечипоренко у больных с СД I типа при ХБП I стадии

При изучении лейкоцитурии у больных с СД I типа при ХБП I стадии, во время водно-солевой пробы концентрация лейкоцитов в моче колебалась от 250 до 2000 / мл, в среднем составляя $842,9 \pm 344,3$, при этом экскреция лейкоцитов варьировала от 0,25 до 6,25 /мл за мин, в среднем $2,55 \pm 1,32$.

На 1 ммоль креатинина экскреция лейкоцитов возрастала от 18,293 до 473,68 /мл, в среднем $144 \pm 89,2$, а на 1 мл клубочкового фильтрата удельная лейкоцитурия составляла от 0,047 до 0,0619, в среднем $0,002 \pm 0,001$ (Табл. 3.17.).

Таблица 3.17.

Показатели лейкоцитурии со сбором по Нечипоренко и при водно-солевой пробе у больных с СД 1 типа при ХБП 1 стадии

№	Водно-солевая проба по методу Гоженко					Проба по Нечипоренко
	U лейкоцитов, /мл	€ лейкоцитов, /мл за час	€ лейкоцитов, /мл за мин	€ лейкоцитов, /мл в мин на 1 ммоль креатинина	€ лейкоцитов на 1 мл клубочкового фильтрата	U лейкоцитов, /мл
1	1000	350	5,833	357,14	0,0556	500
2	500	41	0,683	32,283	0,0058	250
3	500	45	0,75	34,615	0,0061	500
4	500	155	2,583	98,726	0,0215	250
5	1250	87,5	1,458	81,776	0,0155	750
6	500	90	1,5	58,065	0,0142	500
7	500	30	0,5	48,387	0,0047	250
8	500	130	2,167	72,222	0,0221	250
9	1800	288	4,8	293,88	0,0516	1000
10	750	112,5	1,875	85,227	0,0193	250
11	250	15	0,25	18,293	0,0027	500
12	1500	375	6,25	317,8	0,0619	250
13	250	65	1,083	44,218	0,0119	250
14	2000	360	6	473,68	0,0566	2000

Примечания:

1. U – концентрация
2. € – экскреция

При сравнении лейкоцитурии при классической пробе по Нечипоренко и при усовершенствованной пробе по Нечипоренко-Гоженко после водно-солевой нагрузки, можно заметить, что концентрация лейкоцитов в моче в 64,2 % случаев увеличивалась, в 7,1 % случаев - уменьшалась, и, в целом, лейкоцитурия возрастала при водно-солевой нагрузке с 536 ± 287 /мл до $842,9 \pm 344,3$ /мл (Рис. 3.17.).

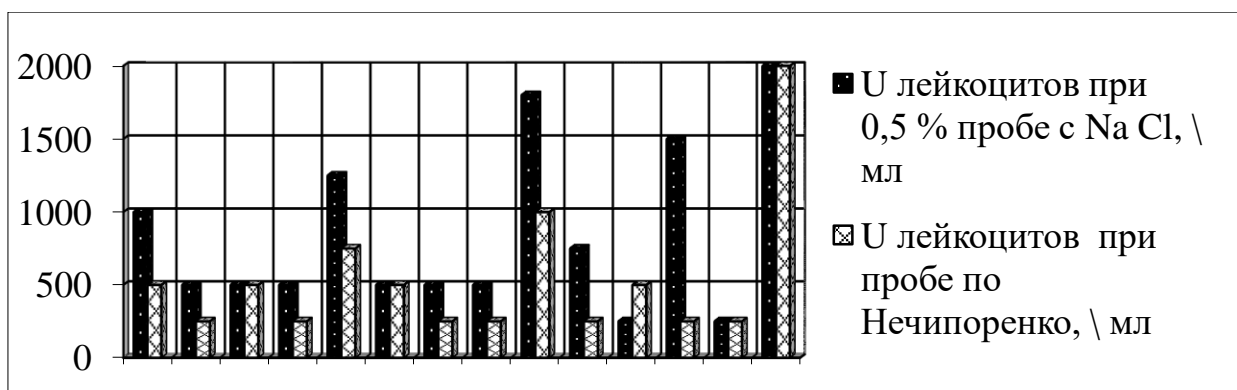


Рисунок 3.17. Лейкоцитурия при водно-солевой и пробе по Нечипоренко у больных с СД I типа при ХБП I стадии

При изучении эритроцитурии у больных с СД I типа при ХБП I стадии, во время водно-солевой пробы концентрация эритроцитов в моче колебалась от 0 до 3000 / мл, , при этом экскреция эритроцитов варьировала от 0 до 13 /мл за мин. На 1 ммоль креатинина экскреция эритроцитов возрастала от 0 до 532,9 /мл, а на 1 мл клубочкового фильтрата удельная эритроцитурия составляла от 0,03 до 0,143 (Табл. 3.18).

Таблица 3.18..

Показатели эритроцитурии со сбором по Нечипоренко и при водно-солевой пробе у больных с СД 1 типа при ХБП 1 стадии

№	Водно-солевая проба по методу Гоженко					Проба по Нечипоренко
	U эритроцитов, /мл	€ эритроцитов, /мл за час	€ эритроцитов, /мл за мин	€ эритроцитов, /мл в мин на 1 ммоль креатинина	€ эритроцитов на 1 мл клубочкового фильтрата	U эритроцитов, /мл
1	250	87,5	1,458	89,29	0,014	250
2	250	20,5	0,342	16,14	0,003	0
3	250	22,5	0,375	17,31	0,003	0
4	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	500
6	500	90	1,5	58,06	0,014	0
7	0	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0	0
9	0	0	0	0	0	0

Продолжение таблицы 3.18.

10	0	0	0	0	0	0
11	0	0	0	0	0	
12	500	125	2,083	105,9	0,021	250
13	3000	780	13	530,6	0,143	500
14	2250	405	6,75	532,9	0,064	1250

Примечания:

1. U – концентрация
2. € – экскреция

При сравнении эритроцитурии при пробе по Нечипоренко и после водно-солевой нагрузки, можно заметить, что концентрация эритроцитов в моче в 42,9 % случаев увеличивалась, и в 7,1 % - уменьшалась (Рис. 3.18.).

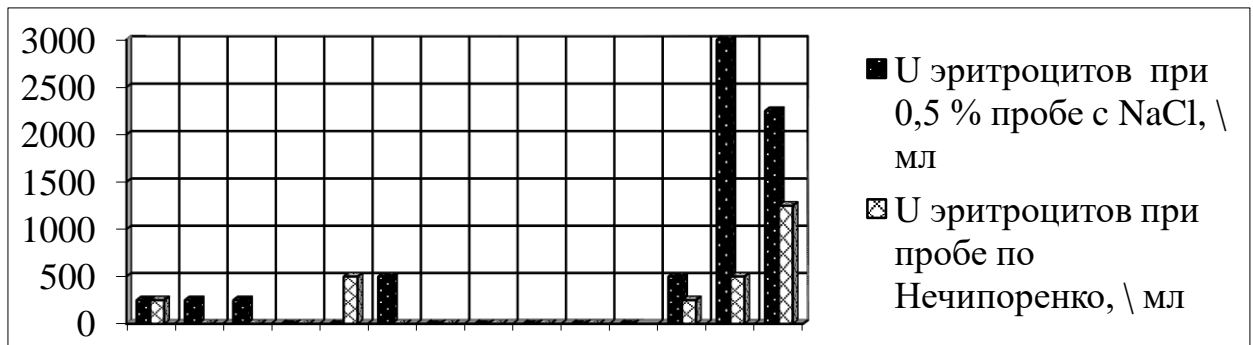


Рисунок 3.18. Эритроцитурия при водно-солевой и пробе по Нечипоренко у больных с СД I типа при ХБП I стадии

У больных с СД I типа при ХБП II стадии во время водно-солевой пробы концентрация альбумина колебалась в пределах от 0,02 до 0,52 г/л, в среднем $0,06 \pm 0,03$, при этом экскреция альбумина варьировала от 0,037 до 4,507, в среднем составляя $0,39 \pm 0,27$ мг/мин. При перерасчёте на 1 ммоль креатинина, экскреция альбумина находилась в пределах 1,622 – 216,3, в среднем $18,7 \pm 12,5$ мг/ммоль креатинина. Так, у 10 из 14 человек были обнаружены умеренно повышенные уровни САК, а у 1 – высокие. При расчёте на 1 мл клубочкового фильтрата значения альбуминурии достигали от 0,0005 до 0,057, в среднем составляя $0,005 \pm 0,004$ (Табл. 3.19.).

Таблица 3.19.

Показатели альбуминурии при водно-солевой и пробе по Нечипоренко у больных с СД I типа при ХБП II стадии

№	Водно-солевая проба по методу Гоженко					Проба по Нечипоренко
	U альбумина, г/л	Є альбумина, мг/ час	Є альбумина, мг/ мин	Є альбумина на 1 ммоль креатинина	Є альбумина на 1 мл клубочкового фильтрата	U альбумина, г/л
1	0,02	2,6	0,043	3,562	0,0005	0,02
2	0,02	5	0,083	3,268	0,0011	0,02
3	0,03	8,7	0,145	4,603	0,0021	0,02
4	0,52	270	4,507	216,3	0,057	0,42
5	0,02	2,8	0,047	3,889	0,0006	0,02
6	0,03	2,7	0,045	4,219	0,0006	0,02
7	0,02	2,2	0,037	2,2	0,0005	0,02
8	0,02	3,6	0,06	6,207	0,0008	0,02
9	0,02	3,6	0,06	3,214	0,0008	0,02
10	0,02	7,8	0,13	3,223	0,0017	0,02
11	0,02	3	0,05	1,622	0,0008	0,02
12	0,02	2,4	0,04	2,243	0,0005	0,02
13	0,02	2,3	0,038	3,485	0,0006	0,02
14	0,02	9	0,15	3,249	0,0018	0,02
M ± m	0,06 ± 0,03	23,3 ± 12,6	0,39 ± 0,27	18,7 ± 12,5	0,005 ± 0,004	0,049 ± 0,018

Примечания:

1. U – концентрация
2. Є - экскреция

При сравнении альбуминурии со сбором мочи по Нечипоренко и после водно-солевой нагрузки, можно заметить, что концентрация альбумина в моче в 21,4 % случаев увеличивалась, и отмечалась тенденция к нарастанию альбуминурии после водно-солевой пробы от $0,049 \pm 0,018$ до $0,06 \pm 0,03$ (Рис. 3.19.).

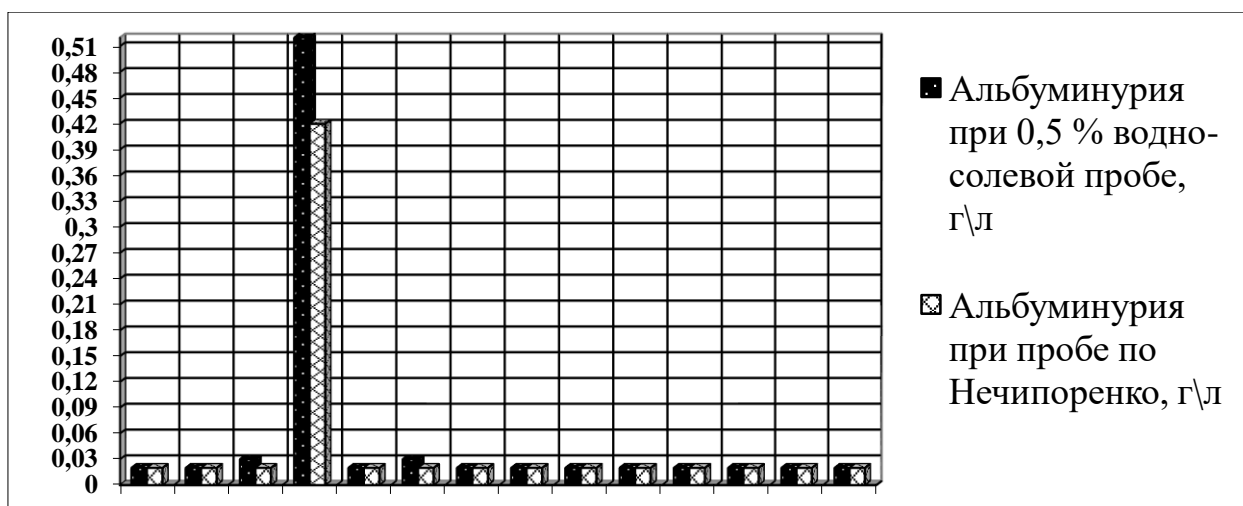


Рисунок 3.19. Альбуминурия при водно-солевой и пробе по Нечипоренко у больных с СД 1 типа при ХБП II стадии

При изучении лейкоцитурии у больных с СД 1 типа при ХБП II стадии, во время водно-солевой пробы концентрация лейкоцитов в моче колебалась от 250 до 3250 / мл, в среднем составляя 1429 ± 606 , при этом экскреция лейкоцитов варьировала от 0,75 до 21,67 /мл за мин, в среднем $5,56 \pm 3,48$. На 1 ммоль креатинина экскреция лейкоцитов возрастала от 40,179 до 1040 /мл, в среднем 283 ± 164 , а на 1 мл клубочкового фильтрата удельная лейкоцитурия составляла от 0,097 до 0,2743, в среднем $0,07 \pm 0,05$ (Табл. 3.20.).

Таблица 3.20.

Показатели лейкоцитурии со сбором по Нечипоренко и при водно-солевой пробе у больных с СД I типа при ХБП II стадии

№	Водно-солевая проба по методу Гоженко					Проба по Нечипоренко
	U лейкоцитов, / мл	Є лейкоцитов, /мл за час	Є лейкоцитов, /мл за мин	Є лейкоцитов, /мл в мин на 1 ммоль креатинина	Є лейкоцитов на 1 мл клубочкового фильтрата	U лейкоцитов, / мл
1	1250	162,5	2,708	222,6	0,0343	1250
2	2250	562,5	9,375	367,65	0,1267	2250
3	2500	725	12,08	383,6	0,1751	2000

Продолжение таблицы 3.20.

4	2500	1300	21,67	1040	0,2743	750
5	2750	385	6,417	534,72	0,0802	2000
6	3250	292,5	4,875	457,03	0,0617	1250
7	500	55	0,917	55	0,0137	500
8	1000	180	3	310,34	0,04	500
9	250	45	0,75	40,179	0,0097	250
10	1250	487,5	8,125	201,45	0,1055	750
11	500	75	1,25	40,541	0,0208	250
12	500	60	1	56,075	0,0127	500
13	1000	115	1,917	174,24	0,0278	250
14	500	225	3,75	81,227	0,0446	250

Примечания:

1. U – концентрация
2. Є - экскреция

При сравнении лейкоцитурии при пробе по Нечипоренко и после водно-солевой нагрузки, можно заметить, что концентрация лейкоцитов в моче в 64,3 % случаев увеличивалась и лейкоцитурия возрастала при водно-солевой нагрузке с 911 ± 430 /мл до 1429 ± 606 /мл (Рис. 3.20.).

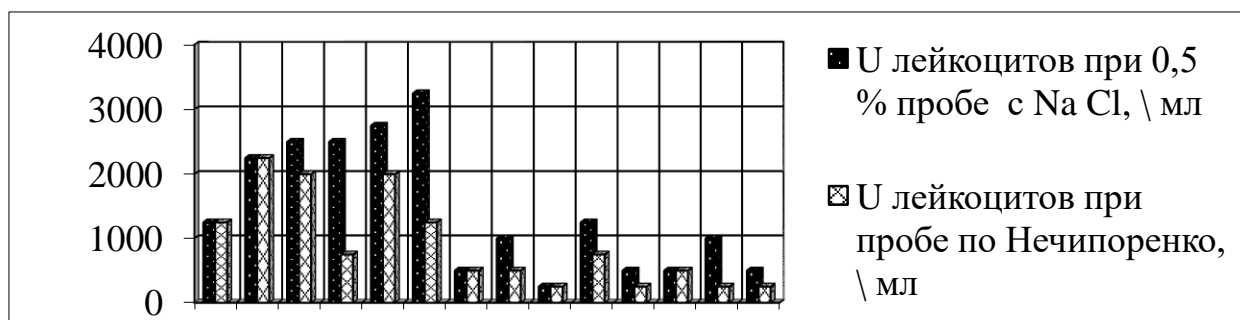


Рисунок 3.20. Лейкоцитурия при водно-солевой и пробе по Нечипоренко у больных с СД I типа при ХБП II стадии

При изучении эритроцитурии у больных с СД I типа при ХБП II стадии, во время водно-солевой пробы, отмечалась концентрация эритроцитов в моче от 0 до 12500 / мл, при этом экскреция эритроцитов варьировала от 0 до 108,3 /мл за мин. На 1 ммоль креатинина экскреция

эритроцитов находилась в пределах от 0 до 5200 /мл, а на 1 мл клубочкового фильтрата удельная эритроцитурия составляла от 0,03 до 1,371 (Табл. 3.21.).

Таблица 3.21.

Показатели эритроцитурии со сбором по Нечипоренко и при водно-солевой пробе у больных с СД I типа при ХБП II стадии

№	Водно-солевая проба по методу Гоженко					Проба по Нечипоренко
	U эритроцитов, /мл	€ эритроцитов, /мл за час	€ эритроцитов, /мл за мин	€ эритроцитов, /мл в мин на 1 ммоль креатинина	€ эритроцитов на 1 мл клубочкового фильтрата	U эритроцитов, /мл
1	750	97,5	1,625	133,6	0,021	0
2	250	62,5	1,042	40,85	0,014	500
3	0	0	0	0	0	0
4	12500	6500	108,3	5200	1,371	0
5	500	70	1,167	97,22	0,015	0
6	750	67,5	1,125	105,5	0,014	500
7	500	55	0,917	55	0,014	0
8	0	0	0	0	0	0
9	0	0	0	0	0	0
10	250	97,5	1,625	40,29	0,021	0
11	0	0	0	0	0	0
12	0	0	0	0	0	0
13	0	0	0	0	0	0
14	750	337,5	5,625	121,8	0,067	0
M ± m	1161 ± 1964	521 ± 1032	8,68 ± 17,2	414 ± 826	0,11 ± 0,22	71,4 ± 109

Примечания:

1. U – концентрация
2. € - экскреция

При сравнении эритроцитурии при пробе по Нечипоренко и после водно-солевой нагрузки, можно заметить, что концентрация эритроцитов в моче в 50 % случаев увеличивалась, в 7,1 % - уменьшалась (Рис. 3.21.).

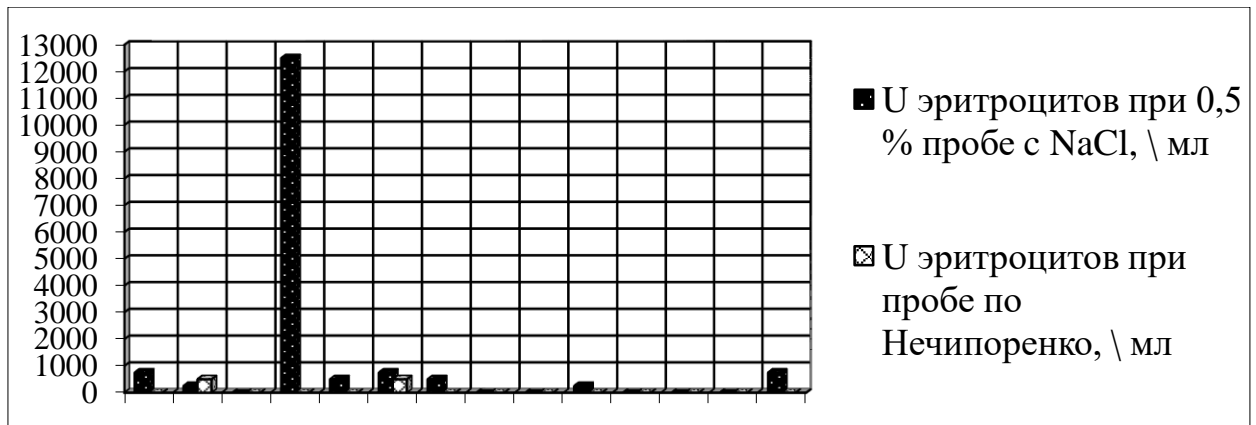


Рисунок 3.21. Эритроцитурия при водно-солевой и пробе по Нечипоренко у больных с СД I типа при ХБП II стадии

Таким образом, у 96,4 % больных с СД развивается мочевого синдрома, причём наиболее информативным показателем, свидетельствующим о вовлечении почек в патологический процесс с формированием ДН и ХБП является альбуминурия. Степень выраженности проявлений мочевого синдрома возрастает с прогрессированием ХБП, особенно у больных с СД I типа.

Надёжным способом выявления мочевого синдрома является проба Нечипоренко, однако предложенная проба А. Гоженко повышает диагностические возможности за счёт стабилизации диуреза и клубочковой фильтрации. К тому же, при данной пробе возможно определять также экскрецию всех компонентов мочевого синдрома, а не только концентрационные показатели, которые во многом зависят от величины диуреза и степени концентрации мочи.

В целом, можно рекомендовать пробу с 0,5 % хлоридом натрия как более точную диагностическую методику для выявления и мониторинга диабетической нефропатии и ХБП.

Выводы к разделу 3

1. Выраженность мочевого синдрома, главным образом альбуминурии, служащей основным диагностическим критерием при развитии и прогрессировании ХБП, значительно варьирует у больных с сахарным диабетом I и II типа, и при этом наблюдаются как изолированные формы мочевого синдрома, так и сочетанные.

2. По мере снижения СКФ у пациентов наблюдается тенденция к более выраженным потерям белка, лейкоцитов и эритроцитов, особенно резкое увеличение экскреции, как за единицу времени и на 1 ммоль креатинина, так и на 1 мл клубочкового фильтрата, наблюдается при ХБП III б стадии у больных с СД II типа и при ХБП II стадии у больных с СД I типа.

3. Водно-солевая проба по методу Гоженко с 0,5 % раствором хлорида натрия в объёме 0,5 % от массы тела обладает явными преимуществами по сравнению с классическими методиками (высокая информативность, стандартизованность, возможность оценить экскрецию за единицу времени с перерасчётом на 1 ммоль креатинина и 1 мл клубочкового фильтрата), что даёт более объективное представление об истинных потерях альбумина (главного диагностического критерия ХБП) и других элементов мочевого осадка.

РАЗДЕЛ 4

ОСОБЕННОСТИ ОСМОРЕГУЛИРУЮЩЕЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

4.1. Осморегулирующая функция почек у нефрологически здоровых людей

Напомним, что исследование ФПР и осморегулирующей функции почек проводилось в утренние часы, натощак, после опорожнения мочевого пузыря и употребления воды с концентрацией 0,5 % NaCl в объеме 0,5 мл/кг массы тела. Затем, в течение 60 мин, пациент принимал горизонтальное положение, после чего производился сбор мочи с определением её объёма, относительной плотности, креатинина и осмоляльности. На основании полученных данных вычисляли величину СКФ после водно-солевой нагрузки (СКФ₆₀) по данным клиренса креатинина, и в зависимости от степени увеличения СКФ₆₀ рассчитывали величину ФПР.

У нефрологически здоровых людей после потребления водно-солевого раствора в размере 361 ± 38 мл, средний диурез составил 171 ± 56 мл и осмоляльность мочи варьировала от 170 до 1072 мосмоль/кг, в среднем 514 ± 181 мосмоль/кг, а экскреция ОАВ находилась в пределах 22,4 – 156,42 мосмоль/час, в среднем составляя $68,76 \pm 20,3$ (Табл.4.1.)

Таблица 4.1.

Показатели осморегулирующей функции почек у нефрологически здоровых людей

№	Объём выпитой жидкости и	Объём выделенной мочи	Процент выведенной жидкости, %	Осмоляльность, осмоль/кг	Экскреция осмотически активных веществ, мосмоль/час	СКФ ₆₀ , мл/мин
1	395	220	55,7	0,711	156,42	198,6
2	345	100	28,99	0,996	99,6	313,9

Продолжение таблицы 4.1.

3	275	220	80	0,275	60,5	155,6
4	375	220	58,67	0,24	52,8	122,2
5	265	40	15,09	0,56	22,4	88,2
6	330	90	27,27	0,87	78,3	190,3
7	443	50	11,29	1,072	53,6	178,9
8	475	270	56,84	0,17	45,9	168,8
9	315	110	34,92	0,34	37,4	166,5
10	350	50	14,29	0,7	35	129,9
11	370	220	59,46	0,365	80,3	190
12	450	300	66,67	0,28	84	204,8
13	300	280	93,33	0,32	89,6	110,1
14	370	220	59,46	0,304	66,88	208,1
M ± m	361 ± 38	171 ± 56	47,3 ± 15,3	0,514 ± 0,181	68,76 ± 20,3	173,3 ± 32,9

Необходимо отметить, что в ответ на водно-солевую нагрузку почки эффективно выводят воду и ОАВ при достаточно высокой скорости клубочковой фильтрации, в среднем достигающей $173,3 \pm 32,9$ мл/мин.

4.2. Особенности осморегулирующей функции почек у больных с СД II типа

При исследовании осморегулирующей функции почек была учтена терапия, которую принимали пациенты с сахарным диабетом II типа, чтобы не было искажений при анализе результатов. Пациенты принимали инсулинотерапию, таблетированные сахароснижающие препараты группы глимепирида и метформина, сердечно – сосудистая патология лечилась в первую очередь препаратами группы ингибиторов АПФ или блокаторами рецепторов ангиотензина- 2, а также антагонистами кальция, селективными бета-блокаторами, центральными альфа блокаторами. Диуретики для лечения артериальной гипертензии у больных с сахарным диабетом не назначались. Лечение патологии почек включало в себя также компенсацию показателей углеводного обмена и нормализацию артериального давления. Накануне

проведения данной пробы пациенты были предупреждены о регламентируемом режиме питья и потреблении соли, а также о степени физической активности, кроме того принимаемые накануне медицинские препараты пациентов были проанализированы и не оказывали влияния на последующие этапы исследования.

По группам пациентов наблюдались следующие показатели: у пациентов с СД 2 типа с ХБП 1 стадии, после водно-солевой нагрузки в объеме от 232 до 550 мл, в среднем 435 ± 37 мл, количество мочи составило от 110 до 360 мл, в среднем $248,6 \pm 55,5$ мл, а осмоляльность находилась в пределах 232 - 953 мосмоль/л, в среднем 606 ± 120 мосмоль/кг, при этом экскреция ОАВ варьировала от 70,1 – 285,9 мосмоль/час, в среднем $147,18 \pm 42,7$ (Табл.4.2.). Полученные данные свидетельствуют о том, что у больных этой группы почки достаточно эффективно регулируют осмотический гомеостаз, удаляя воду и ОАВ, которые вводились при водно-солевой нагрузке в тех же количествах, что и у нефрологично здоровых людей.

Таблица 4.2.

Показатели осморегулирующей функции почек у больных с СД II типа при ХБП I стадии

№	Объем выпитой жидкости	Объем выделенной мочи	Процент выведенной жидкости, %	Осмоляльность, осмоль/кг	Экскреция осмотически активных веществ, мосмоль/час	СКФ ₆₀ , мл/мин
1	410	270	65,8	0,843	227,6	91,2
2	415	290	69,8	0,773	224,2	88,4
3	400	360	90	0,727	261,7	185,7
4	445	110	25	0,637	70,1	191,9
5	440	140	31,8	0,69	96,6	270,2
6	465	480	103	0,232	111,7	266,7
7	415	240	57,8	0,506	121,4	238,1
8	385	210	54,5	0,52	109,2	218,8
9	550	300	54,5	0,953	285,9	475
10	345	200	57,9	0,391	78,2	153,8
11	575	180	31,3	0,782	140,8	345,3

Продолжение таблицы 4.2.

12	397	220	55,7	0,407	89,5	275
13	400	250	62,5	0,496	124	171,9
14	445	230	51,7	0,52	119,6	194,8
M ± m	434, 8 ± 37	248,6 ± 55,5	57,95 ± 13	0,6055 ± 0,12	147,18 ± 42,7	226,2 ± 60,2

У пациентов в 21,4 % случаях преобладал осмотический диурез с экскрецией осмотически активных веществ от 140,8 до 285,9 мосмоль/ час, а в 57,1 % - водный с экскрецией ОАВ от 70,1 мосмоль/час до 89,5 мосмоль/час и зачастую наибольшее количество выведенной жидкости (69,8 - 90 %) соответствовало максимальной экскреции ОАВ (224,2 - 261,7 мосмоль/час), а наименьшее (25 %) – минимальной (70,1 мосмоль/час).

У больных с СД II типа и ХБП II стадии после водно- солевой нагрузки в объёме от 300 до 600 мл, в среднем 465 ± 50 мл, диурез составил от 20 до 600 мл, в среднем $220 \pm 101,7$ мл, а осмоляльность мочи варьировала от 127 до 1022 мосмоль/кг, в среднем составляя $623,3 \pm 169,5$ мосмоль/кг, при этом экскреция ОАВ находилась в пределах 20,44 – 248,7 мосмоль/час, в среднем $114,39 \pm 47,56$ (Табл.4.3.).

Таблица 4.3.

Показатели осморегулирующей функции почек у больных с СД II типа при ХБП II стадии

№	Объём выпитой жидкости	Объём выделенной мочи	Процент выведенной жидкости, %	Осмоляльность, осмоль/кг	Экскреция осмотически активных веществ, мосмоль/час	СКФ ₆₀ , мл/мин
1	600	20	3,3	1,022	20,44	53,9
2	390	80	20,5	0,675	54	109,9
3	425	120	28,2	0,895	107,4	225,7
4	550	300	54,5	0,829	248,7	132
5	503	300	59,6	0,791	237,3	118,4
6	430	430	100	0,54	232,2	115,9
7	430	120	27,9	0,242	29,4	86,7
8	475	110	23,2	0,592	65,1	178,4

Продолжение таблицы 4.3.

9	300	130	43,3	0,487	63,3	200,6
10	375	130	34,7	0,505	65,7	115
11	440	450	101	0,127	57,6	230,8
12	565	120	21,2	0,949	113,9	307,1
13	550	170	30,9	0,74	125,8	280,5
14	480	600	125	0,301	180,6	268,8
M ± m	465 ± 50	220 ± 101,7	48,1 ± 21,7	0,6233 ± 0,1695	114,39 ± 47,56	173 ± 47,7

У больных при ХБП II стадии в 35,7 % случаев наблюдался осмотический диурез с экскрецией ОАВ от 125,8 до 248,7 мосмоль/час, в 21,4 % случаев - снижение диуреза с осмоляльностью мочи 949 - 1022 и объёмом мочи 20 -120 мл, а у 14,2 % больных низкая осмоляльность мочи и низкая экскреция ОАВ сочетались с диурезом в пределах 80 - 130 мл (20,5 - 43,3 % от выделенной жидкости).

У больных с СД II типа при ХБП III а стадии после водно- солевой нагрузки, объёмом от 290 до 600 мл, в среднем 432 ± 59 мл, диурез колебался от 80 до 310 мл, в среднем $179 \pm 48,4$ мл, а осмоляльность мочи составляла 275 - 1038 мосмоль/л, в среднем 630 ± 124 мосмоль/кг при этом экскреция ОАВ находилась в пределах 56,1 – 218,6 мосмоль/час, в среднем $103,88 \pm 26,19$ (Табл. 4.4.).

Таблица 4.4.

Показатели осморегулирующей функции почек у больных с СД II типа при ХБП III а стадии

№	Объём выпитой жидкости	Объём выделенной мочи	Процент выведенной жидкости, %	Осмоляльность, осмоль/кг	Экскреция осмотически активных веществ, мосмоль/час	СКФ ₆₀ , мл/мин
1	490	120	24,5	0,567	68	213,3
2	504	290	53,7	0,558	161,8	97,8
3	435	200	45,9	0,447	89,4	202,9
4	360	110	30,5	0,56	61,6	143,4
5	380	190	50	0,555	105,5	248,5

Продолжение таблицы 4.4.

6	600	95	15,8	1,038	98,6	149,8
7	615	80	13	0,95	76	112,7
8	300	100	33,3	0,561	56,1	111,5
9	425	310	72,9	0,705	218,6	187,8
10	290	100	34,5	0,858	85,8	201,5
11	470	210	44,7	0,619	130	289
12	380	300	78,9	0,275	82,5	91,1
13	360	180	50	0,693	124,7	183
14	435	220	50,6	0,435	95,7	234,8
M ± m	432 ± 58,8	179 ± 48,4	42,7 ± 11,5	0,6301 ± 0,1235	103,88 ± 26,19	176 ± 36,3

У пациентов в равной мере (28,5%) наблюдался осмотический диурез с экскрецией ОАВ 124,7 – 218,6 мосмоль/час и водный диурез с экскрецией ОАВ 68 – 95,7 мосмоль/час, а в меньшей мере (14,2 %) - диурез с осмоляльностью мочи 1038 – 950 мосмоль/кг, случаи низкой экскреции ОАВ в сочетании с малым объёмом мочи и % от выделенной жидкости.

У больных с СД II типа при ХБП III б стадии после водно-солевой нагрузки, в объёме 300 - 800 мл, в среднем 443 ± 80 мл, диурез варьировал от 70 до 250 мл, в среднем $1535 \pm 32,5$ мл, а осмоляльность мочи колебалась в пределах от 301 до 1064 мосмоль/кг, в среднем составляя $674,9 \pm 119,1$ мосмоль/кг, при этом экскреция ОАВ находилась в пределах 36,1 – 212,8 мосмоль/час, в среднем $98,23 \pm 26,75$ (Табл. 4.5.).

Таблица 4.5.

Показатели осморегулирующей функции почек у больных с СД II типа при ХБП III б стадии

№	Объём выпитой жидкости	Объём выделенной мочи	Процент выведенной жидкости, %	Осмоляльность, осмоль/кг	Экскреция осмотически активных веществ, мосмоль/час	СКФ ₆₀ , мл/мин
1	475	85	17,9	0,813	69,1	115,3
2	375	120	32	0,58	69,6	177,5

Продолжение таблицы 4.5.

3	625	80	12,8	0,863	69	84,5
4	440	200	45,5	1,064	212,8	180,8
5	365	230	63	0,596	137,1	90,4
6	300	180	60	0,676	121,7	225,6
7	315	150	48	0,822	123,3	133,5
8	310	140	45,2	0,56	78,4	102,8
9	800	70	8,8	0,613	42,9	143,8
10	425	120	28,2	0,301	36,1	108,6
11	490	110	42,9	0,892	98,1	138,7
12	390	190	48,7	0,582	110,5	204,2
13	415	150	36,1	0,652	97,8	207,5
14	480	250	52	0,435	108,8	159,1
M ± m	443 ± 80,4	148 ± 33,4	38,7 ± 10,1	0,6749 ± 0,1191	98,23 ± 26,75	148 ± 27,4

При этом, в 42,8 % случаев наблюдался осмотический диурез с экскрецией ОАВ от 110,5 до 212,8 мосмоль/час, а в других случаях, при небольшом диурезе 70 – 85 мл (8,8 - 17,9 % от выделенной жидкости), осмоляльность составляла от 613 до 863 мосмоль/кг и экскреция ОАВ была 36,1 - 69,1 мосмоль/час.

Стоит отметить, что осмоляльность мочи в среднем не сильно отличалась у больных с СД II типа по мере снижения СКФ до 30 мл/мин, и хотя отмечалась тенденция к снижению экскреции осмотически активных веществ с 147 до 98,2 мосмоль/кг, в сравнении с группой контроля, у всех групп больных, в том числе при ХБП III а и III б стадии, почки довольно эффективно поддерживали осморегуляцию.

Сильная корреляция регистрировалась между осмоляльностью и относительной плотностью мочи, ослабевающая при СКФ 30 - 44 мл/мин. У пациентов со СКФ > 90 мл/мин, эти значения находились в пределах от 1003 г/мл и 232 мосмоль/кг до 1024 г/мл – 953 мосмоль/кг. У пациентов со СКФ 60-90 мл/мин, значения относительной плотности и осмолярности мочи варьировали от 1003 г/мл и 127 мосмоль/кг до 1020 г/мл и 1022 мосмоль/кг, а у пациентов со СКФ 45 -60 мл/мин - от 1008 г/мл и 275 мосмоль/кг до 1023

г/мл и 1038 мосмоль/кг, соответственно. Среди пациентов со СКФ 30 - 45 мл/мин, линейная связь между максимальными и минимальными значениями относительной плотности и осмоляльности мочи нарушалась. При этом, глюкозурия, наблюдаемая у отдельных пациентов не оказывала существенного влияния ни на осмоляльность, ни на относительную плотность мочи (Табл.4.6.).

Таблица 4.6.

Коэффициенты корреляции между основными показателями осморегулирующей функции у больных с СД II типа

Показатель	ХБП I стадии	ХБП II стадии	ХБП III а стадии	ХБП III б стадии
Осмоляльность и относительная плотность мочи	0,9	0,94	0,93	0,49
Экскреция ОАВ и относительная плотность мочи	0,43	0,42	-0,1	-0,14
Осмоляльность и диурез	- 0,19	- 0,54	- 0,57	- 0,09
Экскреция ОАВ и диурез	0,47	0,62	0,71	0,68
Осмоляльность и % выделенной жидкости	- 0,32	- 0,62	- 0,65	- 0,07
Экскреция ОАВ и % выделенной жидкости	0,38	0,54	0,57	0,66
Осмоляльность и креатинин мочи	0,25	0,64	0,63	0,11
Экскреция ОАВ и креатинин мочи	- 0,29	- 0,48	- 0,64	- 0,33

Сильной корреляцией у пациентов с СД II типа обладала взаимосвязь между диурезом и экскрецией ОАВ, причём между осмоляльностью и диурезом прослеживалась обратно-пропорциональная зависимость : так, при ХБП I стадии минимальное значение осмоляльности в 232 мосмоль соответствовало максимальному объёму мочи 480 мл, и коэффициент корреляции Пирсона между диурезом и осмоляльностью

составил - 0,19, а корреляция с % выделенной жидкости и осмоляльностью возрастала до - 0,32.

При ХБП II стадии минимальные значения диуреза 20 и 120 мл (3,3 – 21,2 % от выделенной жидкости) соответствовали максимальным значениям осмоляльности 1022 и 949 мосмоль/кг, а максимальные значения диуреза 450 и 600 мл (101 и 125 % от выделенной жидкости, соответственно), были при минимальных значениях осмоляльности 127 и 301 мосмоль/кг, при этом коэффициент корреляции Пирсона составил - 0,54, а корреляция с % выделенной жидкостью составила -0,62.

При ХБП III а стадии минимальные значения диуреза 80 и 95 мл (13 и 15,8 % от выделенной жидкости) соответствовали максимальной осмоляльности мочи в 1038 и 950 мосмоль/кг, при этом коэффициент корреляции Пирсона у этой группы пациентов составил - 0,57 (- 0,65 между % выделенной жидкостью и осмоляльностью).

При ХБП III б стадии взаимосвязи между осмоляльностью и объёмом мочи не наблюдалось и коэффициент корреляции Пирсона составил – 0,09 (- 0,07 с % выделенной жидкостью).

4.3. Особенности осморегулирующей функции почек у больных с СД I типа

Среди пациентов с СД I типа при ХБП I стадии, после водно-солевой нагрузки в объёме от 300 до 670 мл, в среднем $392 \pm 66,8$ мл, диурез составил от 60 до 350 мл, в среднем $176 \pm 58,3$ мл, а осмоляльность мочи находилась в пределах 345 - 1013 мосмоль/л, в среднем 718 ± 126 мосмоль/кг.

При этом экскреция ОАВ варьировала от 49,3 до 345,8, в среднем $118,03 \pm 45,41$ мосмоль/час. Прямой взаимосвязи между осмоляльностью мочи и ФПР (коэффициент корреляции – 0), как и между ФПР и экскрецией ОАВ (коэффициент корреляции - 0,37) не наблюдалось (Табл. 4.7.)

Таблица 4.7.

**Показатели осморегулирующей функции почек у больных с СД I типа
при ХБП I стадии**

№	Объём выпитой жидкости	Объём выделен ной мочи	Процент выведен ной жидко- сти, %	Осмоляль ность, осмоль/кг	Экскреция осмотически активных веществ, мосмоль/час	СКФ ₆₀ , мл/мин
1	300	350	116,7	0,988	345,8	179,5
2	340	82	24	0,713	58,5	286,3
3	340	90	26,5	0,841	75,69	294,1
4	345	310	89,9	0,345	106,9	357,4
5	310	70	23	0,951	66,6	198,3
6	360	180	50	0,767	138,1	322,5
7	330	60	18	0,822	49,3	145,1
8	350	260	74,3	0,454	118	361,1
9	360	160	44,4	0,523	83,68	235,7
10	390	150	38,6	1,013	151,9	333,3
11	325	60	18,5	0,865	51,9	183,8
12	470	250	53	0,675	168,8	235
13	670	260	38,8	0,503	130,8	269
14	600	180	30	0,591	106,4	180
М ± m	392 ± 67	176 ± 58,3	46,1 ± 17,5	0,7179 ± 0,126	118,03 ± 45,41	255,8 ± 43,2

У пациентов с ХБП II стадии, после водно-солевой нагрузки, объёмом от 270 до 503 мл, в среднем $353 \pm 38,6$ мл, диурез колебался от 90 до 520 мл, в среднем $213 \pm 77,8$ мл, а осмоляльность мочи составляла 362 – 929 мосмоль/л, в среднем 575 ± 84 мосмоль/кг, при этом экскреция ОАВ варьировала от 42,8 до 224,1, в среднем $112,98 \pm 31,35$ мосмоль/час (Табл. 4.8.)

Таблица 4.8.

**Показатели осморегулирующей функции почек у больных с СД I типа
при ХБП II стадии**

№	Объём выпитой жидкости	Объём выделенной мочи	Процент выведенной жидкости, %	Осмоляльность, осмоль/кг	Экскреция осмотически активных веществ, мосмоль/час	СКФ ₆₀ , мл/мин
1	325	130	40	0,489	63,6	147,5
2	270	250	73,8	0,601	150,3	68,1
3	350	290	82,9	0,647	187,6	344,1
4	370	520	140,5	0,431	224,1	247,6
5	310	140	45,2	0,549	76,9	143,1
6	375	90	24	0,929	83,6	133,1
7	350	110	31,4	0,594	65,3	147,6
8	340	180	52,9	0,538	96,8	110,3
9	280	180	64,3	0,531	95,6	221,4
10	410	390	95	0,372	145,1	415,5
11	503	150	29,8	0,672	100,8	236,5
12	350	120	34,3	0,551	66,1	181,6
13	315	115	36,5	0,372	42,8	121,1
14	445	450	101	0,362	162,9	518
М ± m	353 ± 37*	223 ± 83,1 *	59,5 ± 20,4	0,5753 ± 0,0837	112,98 ± 31,35	209,1± 72,73

Одной из наиболее сильных взаимосвязей среди показателей осморегулирующей функции почек была выявленная корреляция между диурезом и экскрецией осмотически активных веществ (Табл. 4.9.).

Таблица 4.9.

**Коэффициенты корреляции между основными показателями
осморегулирующей функции у больных с СД I типа**

Показатель	ХБП I стадии	ХБП II стадии
Осмоляльность и относительная плотность мочи	0,9	0,85
Экскреция ОАВ и относительная плотность мочи	0,29	0,24
Осмоляльность и диурез	- 0,43	- 0,51

Продолжение таблицы 4.9.

Экскреция ОАВ и диурез	0,76	0,91
Осмоляльность и % выделенной жидкости	- 0,2	- 0,51
Экскреция ОАВ и % выделенной жидкости	0,8	0,91
Осмоляльность и креатинин мочи	0,44	0,4
Экскреция ОАВ и креатинин мочи	- 0,6	- 0,4

Так, у больных с СД I типа при ХБП I стадии, коэффициент корреляции между экскрецией ОАВ и диурезом составлял 0,76, и в 8 из 14 случаев наблюдался осмотический диурез с объёмом мочи от 150 - 350 мл и экскрецией ОАВ от 106,4 до 345,8 мосмоль/час.

У больных с СД I типа при ХБП II стадии, коэффициент корреляции составлял 0,91, и в 6 из 14 случаев наблюдался осмотический диурез с объёмом мочи от 150 до 520 мл и экскрецией ОАВ от 100,8 до 224,1 мосмоль/час, а коэффициент корреляции между осмоляльностью и объёмом мочи составил - 0,51 (- 0,5 с % выделенной жидкости), при этом минимальный диурез в 90 мл соответствовал максимальным значениям осмоляльности мочи 929 мосмоль/кг, а максимальные значения диуреза 450 – 520 (101 и 141 % от выделенной жидкости) соответствовали осмолярности 929 и 431 мосмоль.

Стоит обратить внимание, что в 7 из 9 случаев прослеживалась прямо-пропорциональная связь между экскрецией осмотически активных веществ и глюкозурией: так, максимальная экскреция ОАВ 224,1 и 345 мосмоль/час наблюдалась при глюкозурии 210 и 220 ммоль/л. В то же время, глюкозурия 86 - 159 ммоль/л в 3 из 9 случаев сочеталась с максимальной осмолярностью 998 -1013 мосмоль/кг. В 4 из 9 случаев, глюкозурия от 154 до 240 ммоль/л сопровождалась обильным диурезом 290 - 520 мл, что соответствовало 82,9 - 141 % от выделенной жидкости, а в некоторых случаях, несмотря на высокую степень глюкозурии, к примеру, 159 ммоль/л, диурез составлял минимальное значение 90 мл.

В то же время, несмотря на глюкозурию у отдельных пациентов во время исследования, корреляция между относительной плотностью и осмоляльностью мочи наблюдалась практически у всех пациентов с сахарным диабетом I типа, составляя от 0,85 до 0,9. И у пациентов с СД I типа при ХБП I стадии, значения относительной плотности и осмоляльности мочи находились в пределах от 1010 г/мл и 345 мосмоль/кг до 1023 г/мл – 1013 мосмоль/кг, соответственно. А у пациентов при ХБП II стадии, минимальные значения относительной плотности и осмолярности мочи составляли 1008 г/мл и 362 мосмоль/кг, а максимальные – 1025 г/мл и 929 мосмоль/кг.

Взимосвязь между осмоляльностью и содержанием креатинина в моче у большинства пациентов прослеживалась слабо и коэффициент корреляции между этими показателями в обеих группах составил 0,4, в то время как между экскрецией осмотически активных веществ и креатинином в большинстве случаев наблюдалась обратно-пропорциональная зависимость и коэффициенты корреляции по мере снижения СКФ до 60 мл/мин составляли от -0,6 до -0,4.

Выводы к разделу 4

1. Осморегулирующая функция почек у больных с сахарным диабетом I и II типа на разных стадиях развития ХБП, вплоть до стадии III б, довольно эффективно участвовала в регуляции водно-солевого гомеостаза, и показатели осмоляльности мочи и экскреции осмотически активных веществ у пациентов, в целом, не значительно отличались от группы контроля.

2. У больных с СД I типа по мере снижения СКФ до 60 мл/мин, в среднем, диурез и % выделенной жидкости возрастали с 176 мл и 46,1 % до 213 мл и 59,5 %, относительная плотность мочи и осмоляльность, наоборот, снижались с 1017 г/мл и 718 мосмоль до 1015 г/мл и 575 мосмоль, экскреция

креатинина ($1,19 \pm 0,2$ и $1,23 \pm 0,35$ ммоль/час) и выведение осмотически активных веществ ($118 \pm 45,4$ и $113 \pm 31,3$ мосмоль/час) существенно не изменялись.

3. У больных с СД II типа по мере снижения СКФ до 30 мл/мин в большинстве случаев снижался объём мочи с $248,6 \pm 55,5$ мл до $153,5 \pm 32,5$ мл и % от выделенной жидкости с $57,95 \pm 12,7$ % до $38,65 \pm 10,1$ %, при этом возрастали относительная плотность мочи с $1011 \pm 3,6$ г/мл до $1015 \pm 3,2$ г/мл и креатинин с $5,32 \pm 1,72$ ммоль/л до $7,69 \pm 1,88$ ммоль/л. Осмоляльность мочи не сильно отличалась у пациентов по мере снижения СКФ до 30 мл/мин, составляя от 606 ± 120 до 675 ± 119 мосмоль/кг, а экскреция осмотически активных веществ имела тенденцию к снижению с $147 \pm 42,7$ до $98,2 \pm 26,7$ мосмоль/час.

РАЗДЕЛ 5

ОСОБЕННОСТИ ВОЛЮМО- И ИОНОРЕГУЛИРУЮЩЕЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

5.1. Показатели волюмо- и ионорегулирующей функции почек у нефрологически здоровых людей

При потреблении жидкости в размере 361 ± 38 мл, средний диурез после водно-солевой пробы составил от 40 мл (15,09 % от выпитой жидкости) до 300 мл (66,67% от выпитой жидкости), в среднем 171 ± 56 мл. Реабсорбция воды находилась в пределах от 93 до 99 %, в среднем составляя 97 ± 1 % (Табл. 5.1.).

Таблица 5.1.

Характеристики индуцированного водно-солевого диуреза у нефрологически здоровых людей

№	Объём выпитой жидкости	Объём выделенной мочи	Скорость мочевыведе ния, мл/мин	% выделенной жидкости	Реабсорбция воды, %
1	395	220	3,67	55,7	96
2	345	100	1,67	28,99	98
3	275	220	3,67	80	97
4	375	220	3,67	58,67	95
5	265	40	0,67	15,09	99
6	330	90	1,5	27,27	98
7	443	50	0,83	11,29	99
8	475	270	4,5	56,84	95
9	315	110	1,83	34,92	97
10	350	50	0,83	14,29	99
11	370	220	3,67	59,46	95
12	450	300	5	66,67	96
13	300	280	4,67	93,33	93
14	370	220	3,67	59,46	96
М ± m	361 ± 38	171 ± 56	$2,8 \pm 0,9$	$47,3 \pm 15,3$	97 ± 1

Содержание Na в водно-солевом растворе варьировало от 23 до 38 ммоль/л, в среднем 31 ± 3 ммоль/л, и у группы нефрологически здоровых людей концентрация Na в моче находилась в большинстве случаев (92,9 %) в пределах нормы, варьируя от 102,5 до 258 ммоль/л, в среднем $166,2 \pm 24,6$ ммоль/л, а концентрация K в большинстве случаев (57,1 %) находилась в диапазоне от 13 до 79 ммоль/л, в среднем $38,2 \pm 11,2$ (Табл. 5.2.).

Таблица 5. 2.

Взаимосвязь между показателями волюмо- и ионорегулирующей функции почек при водно-солевой пробе у нефрологически здоровых людей

№	Содержание Na в 0,5 % растворе NaCl	Концентрация Na в моче, ммоль/л	Экскреция Na, ммоль/час	Концентрация K в моче, ммоль/л	Экскреция K, ммоль/час	% выведенного Na	% выведенной жидкости
1	34	258	56,8	56	12,3	168,07	55,7
2	29	217	21,7	79	7,9	73,566	28,99
3	24	146	32,1	33	7,26	136,61	80
4	32	139	30,6	18,1	3,98	95,376	58,67
5	23	133	5,32	42,3	1,69	23,48	15,09
6	28	196,4	17,7	65,3	5,88	62,648	27,27
7	38	214	10,7	30,2	1,51	28,25	11,29
8	41	140	37,8	13	3,51	93,075	56,84
9	27	102,5	11,3	21,2	2,33	41,864	34,92
10	30	154,6	7,73	44,2	2,21	25,831	14,29
11	32	158,4	34,8	47,3	10,4	110,16	59,46
12	38	152,3	45,7	28,5	8,55	118,75	66,67
13	26	167,2	46,8	31	8,68	182,52	93,33
14	32	148	32,6	26,2	5,76	102,92	59,46
M ± m	31 ± 3	$166,2 \pm 24,6$	$28 \pm 9,6$	$38,2 \pm 11,2$	$5,86 \pm 2,07$	$90,22 \pm 30,6$	$47,3 \pm 15,3$

Из таблицы 5.2. видно, что экскреция Na находилась в пределах 5,32 - 56,8 ммоль/час, в среднем составляя $28 \pm 9,6$, а экскреция K – в промежутке

от 1,51 до 12,3 ммоль/час, в среднем $5,86 \pm 2,07$ (Рис. 5.1.).

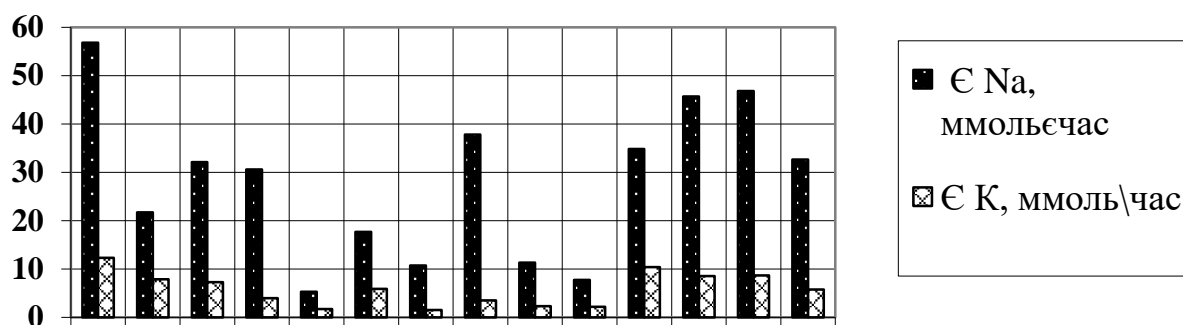


Рисунок 5.1. Мочевая экскреция электролитов у нефрологически здоровых людей

Таким образом, % выведенного Na составил от 23,48 до 182,52 %, в среднем $90,22 \pm 30,6$ %, что втрое больше среднего показателя содержания Na в 0,5 % растворе NaCl, в то время как % выведенной жидкости составил $47,3 \pm 15,3$.

Полученные данные о выведенной жидкости, представленные в таблице 5.1.2. демонстрируют, что количество выделенной мочи было меньше в процентном соотношении, чем выведение натрия, следовательно приоритетной задачей почек у здоровых лиц в осуществлении осмотического гомеостаза является выведение натрия.

5.2. Особенности волюмо- и ионорегулирующей функции почек у больных с сахарным диабетом II типа

При определении показателей диуреза у больных с СД II типа при ХБП I стадии после водно-солевого нагрузки с 0,5% NaCl в объеме 0,5 мл / кг массы тела, объем выпитой жидкости составлял от 290 до 800 мл, а объем выделенной жидкости – от 20 до 600 мл, при этом скорость мочеиспускания находилась в пределах от 0,33 мл / мин до 10 мл/мин (Табл. 5.3.)

Таблица 5.3.

Характеристики индуцированного водно-солевого диуреза у больных с СД I типа при ХБП I стадии

№	V выпитой жидкости	V выделенной мочи	Скорость мочевыведения, мл/мин	% выделенной жидкости	Реабсорбция воды, %
1	410	270	4,5	65,8	95
2	415	290	4,8	69,8	95
3	400	360	6	90	94
4	445	110	1,8	25	98
5	440	140	2,3	31,8	98
6	465	480	8	103	91
7	415	240	4	57,8	96
8	385	210	3,5	54,5	97
9	550	300	5	54,5	95
10	345	200	3,33	57,9	96
11	575	180	3	31,3	97
12	397	220	3,6	55,7	96
13	400	250	4,1	62,5	95
14	445	230	3,8	51,7	96
M ± m	434, 8 ± 37	248,6 ± 55,5	4,12 ± 0,93	57,95 ± 13	96 ± 1*

Примечание:

* $p \leq 0,05$ – достоверность различий по сравнению с контрольной группой

Можно отметить, что у данной группы пациентов почки достаточно эффективно регулировали водный гомеостаз, и минимальная величина индуцированного диуреза составила 110 мл (25 % от выпитой жидкости), а максимальная – 480 мл (103 %), в среднем составляя $248,6 \pm 55,5$ мл. Реабсорбция воды у пациентов находилась в пределах 91 – 99 %, в среднем составляя 96 ± 1 %.

После водно-солевой нагрузки с содержанием Na в водно-солевом растворе от 29 до 47 ммоль/л, в среднем 31 ± 3 ммоль/л, у группы больных с

СД II типа при ХБП I стадии концентрация Na в моче находилась в 50% случаев выше нормы, со значениями от 278 до 415 ммоль/л, в 4 случаях (28,6%) концентрация Na варьировала на верхней границе нормы со значениями 230 -250 ммоль/л и в 3 случаях (21,4 %) концентрация Na в моче была ниже нормы, составляя 65,7 - 90,9 ммоль/л. Концентрация K в 6 случаях (42,9 %) находилась в пределах нормы, варьируя от 41 до 58 ммоль/л, в 2 случаях – ниже нормы со значениями 16,1 -19,4 ммоль/л и в 6 случаях (42,9 %) была значительно выше нормы, составляя диапазон от 98 до 201 ммоль/л (Табл. 5.4.).

Таблица 5.4.

Взаимосвязь между показателями волюмо- и ионорегулирующей функции почек при водно-солевой пробе у больных с СД II типа при ХБП I стадии

№	Содержание Na в 0,5 % растворе NaCl	Концентрация Na в моче, ммоль/л	Экскреция Na, ммоль/час	Концентрация K в моче, ммоль/л	Экскреция K, ммоль/час	% выведенного Na	% выведенной жидкости
1	35	210	56,7	51	13,8	161,75	65,8
2	35	250	72,5	48	13,9	204,33	69,8
3	34	230	82,8	52	18,7	242,11	90
4	38	451	49,6	102	11,2	130,39	25
5	38	440	61,6	98	13,7	163,74	31,8
6	40	278	133	58	27,8	335,63	103
7	35	65,7	15,8	16,1	3,86	44,44	57,8
8	33	71,2	15	19,4	4,07	45,42	54,5
9	47	451	135	115	34,5	287,72	54,5
10	29	230	46	41	8,2	155,95	57,9
11	49	415	74,7	132	23,8	151,95	31,3
12	34	90,9	20	46,1	10,1	58,92	55,7
13	34	301	75,3	201	50,3	220,03	62,5
14	38	290	66,7	198	45,5	175,31	51,7
M ± m	37 ± 3*	269,6 ± 80,9	65 ± 22	84,1 ± 35,9	20 ± 8,8	169,8 ± 51,5	57,95 ± 13

Примечание:

* $p \leq 0,05$ – достоверность различий по сравнению с контрольной группой

Из таблицы 5.4. видно, что экскреция Na находилась в пределах 15 - 82,8 ммоль/час, в среднем составляя 65 ± 22 , что вдвое превышает аналогичный показатель у нефрологически здоровых людей. Экскреция K варьировала от 3,86 до 50,3 ммоль/час, в среднем составляя $20 \pm 8,8$ (Рис.5.2.).

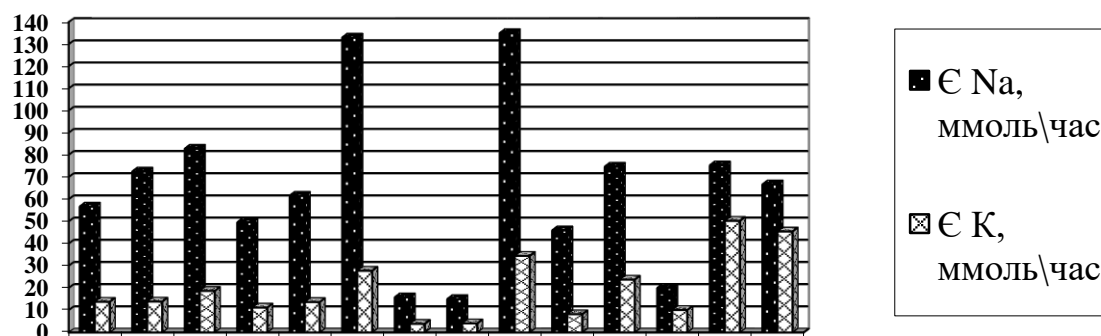


Рисунок 5.2. Мочевая экскреция электролитов Na и K у больных с СД II типа при ХБП I стадии

Таким образом, % выведенного Na составил от 44,44 до 287,72 %, в среднем $169,8 \pm 51,5$, что вчетверо больше среднего показателя содержания Na в выпитом водно-солевом растворе, в то время как % выведенной жидкости составил $57,95 \pm 13$ %.

У больных с СД II типа при ХБП II стадии можно обнаружить тенденцию к снижению количества выделенной мочи, скорости мочевыведения, % выделенной жидкости при относительном увеличении среднего объема выпитой жидкости. Объем выделенной мочи находился в пределах 20 – 600 мл, что составило 3,3 – 125 % от выпитой жидкости, при этом реабсорбция воды составляла 87 – 99,5 %, в среднем 95 ± 2 % (Табл.5.5.).

Таблица 5.5.

**Характеристики индуцированного водно-солевого диуреза у больных с
СД II типа при ХБП II стадии**

№	V выпитой жидкости	V выделенной мочи	Скорость мочевыведе- ния, мл/мин	% выделенной жидкости	Реабсорбция воды, %
1	600	20	0,33	3,3	99,5
2	390	80	1,3	20,5	98
3	425	120	2	28,2	97
4	550	300	5	54,5	93
5	503	300	5	59,6	93
6	430	430	4,5	100	93
7	430	120	3	27,9	95
8	475	110	1,8	23,2	98
9	300	130	2,1	43,3	97
10	375	130	2,1	34,7	97
11	440	450	7,5	101	89
12	565	120	2	21,2	98
13	550	170	2,8	30,9	96
14	480	600	10	125	87
M ± m	465 ± 50	220 ± 101,7	4,1 ± 0,9	48,1 ± 21,7	95 ± 2*

Примечание:

* $p \leq 0,05$ – достоверность различий по сравнению с контрольной группой

У данной группы больных с ХБП II стадией после водно-солевой нагрузки с содержанием Na в водно-солевом растворе от 26 до 51 ммоль/л, в среднем 40 ± 4 ммоль/л, концентрация Na в моче находилась в 10 случаях (71,4 %) в пределах нормы, со значениями от 134,2 до 258 ммоль/л, в 2 случаях (28,6%) – ниже нормы со значениями 30 - 82,1 ммоль/л и в 2 случаях (28,6%) концентрация Na достигала 455 - 459 ммоль/л. В то же время, концентрация K в 50 % случаях находилась в пределах нормы, варьируя от 38 до 75 ммоль/л, в 3 случаях (21,4 %) – ниже нормы со значениями 16,1 -19,4 ммоль/л и в 4 случаях (28,6 %) была значительно выше нормы, составляя диапазон от 105 до 185 ммоль/л (Табл.5.6.).

Таблица 5.6.

Взаимосвязь между показателями волюмо- и ионорегулирующей функции почек при водно-солевой пробе у больных с СД II типа при ХБП II стадии

№	Содержание Na в 0,5 % растворе NaCl	Концентрация Na в моче, ммоль/л	Экскреция Na, ммоль/час	Концентрация K в моче, ммоль/л	Экскреция K, ммоль/час	% выведенного Na	% выведенной жидкости
1	51	175	3,5	75	1,5	6,82	3,3
2	33	139,7	11,2	59,7	4,78	33,52	20,5
3	36	258	31	41	4,92	85,2	28,2
4	47	215	64,5	50	15	137,16	54,5
5	43	200	60	38	11,4	139,51	59,6
6	37	134,2	57,7	23,6	10,1	156,96	100
7	37	243	29,2	70	8,4	79,32	27,9
8	41	182,1	20	17,7	1,95	49,32	23,2
9	26	250	32,5	187	24,3	126,71	43,3
10	32	245	31,9	105	13,7	99,34	34,7
11	38	82,1	36,9	28,5	12,8	98,21	101
12	48	459	55,1	145	17,4	114,02	21,2
13	47	455	77,4	165	28,1	164,49	30,9
14	41	30	18	48	28,8	43,86	125
M ± m	40 ± 4*	219,2 ± 72,2	38 ± 13	75,3 ± 32,7	13,1 ± 5,4	95,32 ± 28,98	48,1 ± 21,7

Примечание:

* $p \leq 0,05$ – достоверность различий по сравнению с контрольной группой

Из таблицы 5.2.4. следует, что экскреция Na в среднем составила 38 ± 13 ммоль/час, варьируя от 3,5 до 77,4 ммоль/час, а экскреция K находилась в пределах от 1,5 до 28,8 ммоль/час, в среднем составляя $13,1 \pm 5,4$ (Рис. 5.3.).

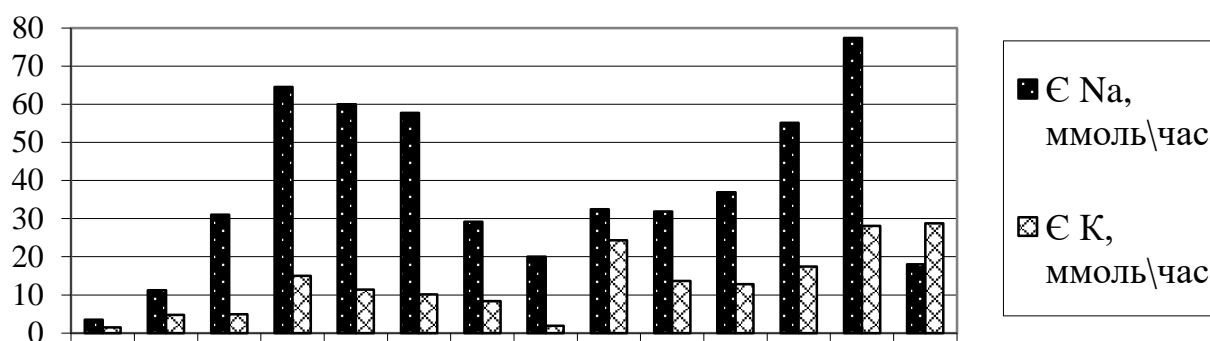


Рисунок 5.3. Мочевая экскреция электролитов Na и K у больных с СД II типа при ХБП II стадии

Фракция выведенного от выпитого Na составила от 6,82 до 164,49 %, в среднем $95,32 \pm 28,98$ %, что вдвое больше среднего показателя содержания Na в водно-солевом растворе, в то время как % выведенной жидкости составлял $48,1 \pm 21,7$ %.

При анализе пациентов с ХБП III а стадии, была обнаружена тенденция к снижению объёма мочи, % выделенной жидкости, скорости мочевыведения, при этом минимальный диурез в условиях водно-солевой пробы составил 80 мл (13 % от выпитой жидкости), а максимальный – 310 (72,9 %). Реабсорбция воды находилась в пределах от 87 до 98 %, в среднем 94 ± 2 % (Табл. 5.7.).

Таблица 5.7.

Характеристики индуцированного водно-солевого диуреза у больных с СД II типа при ХБП III а стадии

№	V выпитой жидкости	V выделенной мочи	Скорость мочевыведения, мл/мин	% выделенной жидкости	Реабсорбция воды, %
1	490	120	2	24,5	97
2	504	290	4,8	53,7	91
3	435	200	6,8	45,9	87
4	360	110	1,8	30,5	97
5	380	190	2,8	50	95
6	600	95	1,6	15,8	97

Продолжение таблицы 5.7.

7	615	80	1,33	13	98
8	300	100	1,6	33,3	97
9	425	310	5,17	72,9	91
10	290	100	1,67	34,5	97
11	470	210	3,5	44,7	94
12	380	300	5	78,9	90
13	360	180	3	50	94
14	435	220	3,7	50,6	94
M ± m	432 ± 58,8	179 ± 48,4	3,2 ± 1	42,7 ± 11,5	94 ± 2*

Примечание:

* $p \leq 0,05$ – достоверность различий по сравнению с контрольной группой

У группы больных с СД II типа при ХБП III а стадии после водно-солевой нагрузки с содержанием Na в водно-солевом растворе от 25 до 51 ммоль/л, в среднем 37 ± 5 ммоль/л, концентрация Na в моче находилась в 9 случаях (64,3 %) выше нормы, со значениями от 265 до 520 ммоль/л, в 3 случаях (21,4 %) – ниже нормы, составляя 30,9 - 71,5 ммоль/л и в 2 случаях (28,6%) концентрация Na достигала нормы со значениями 180,2 - 181,6 ммоль/л. В то же время, концентрация K в 50 % случаев была выше нормы со значениями 82,2 - 155 ммоль/л, в 6 случаях (42,8 %) находилась в пределах нормы, варьируя от 38 до 54 ммоль/л, и в 1 случае (7,1 %) достигала 19 ммоль/л (Табл. 5.8.).

Таблица 5.8.

Взаимосвязь между показателями волюмо- и ионорегулирующей функции почек при водно-солевой пробе у больных с СД II типа при ХБП III а стадии

№	Содержание Na в 0,5 % растворе NaCl	Концентрация Na в моче, ммоль/л	Экскреция Na, ммоль/час	Концентрация K в моче, ммоль/л	Экскреция K, ммоль/час	% выведенного Na	% выведенной жидкости
---	-------------------------------------	---------------------------------	-------------------------	--------------------------------	------------------------	------------------	-----------------------

Продолжение таблицы 5.8.

1	42	520	62,4	54	6,48	148,94	24,5
2	43	458	133	38	11	308,22	53,7
3	37	71,5	14,3	19	3,8	38,45	45,9
4	31	341,3	37,5	88	9,68	121,97	30,5
5	32	30,9	5,87	40,1	7,62	18,07	50
6	51	181,6	17,3	83,6	7,94	33,63	15,8
7	53	180,2	14,4	82,2	6,58	27,416	13
8	26	388	38,8	155	15,5	151,27	33,3
9	36	265	82,2	110	34,1	226,07	72,9
10	25	220	22	45	4,5	88,73	34,5
11	40	301	63,2	82	17,2	157,3	44,7
12	32	238	71,4	38	11,4	219,76	78,9
13	31	380	68,4	100	18	222,22	50
14	37	52,9	11,6	42,1	9,26	31,29	50,6
M ± m	37 ± 5*	259 ± 89,6	46 ± 22	69,8 ± 22,1	11,6 ± 4,7	128,1 ± 55,4	42,7 ± 11,5

Примечание:

* $p \leq 0,05$ – достоверность различий по сравнению с контрольной группой

Из таблицы 5.2.6. следует, что экскреция Na в среднем составила 46 ± 22 ммоль/час, варьируя от 5,87 до 82,2 ммоль/час, а экскреция K находилась в пределах от 3,8 до 34,1 ммоль/час, в среднем составляя $11,6 \pm 4,7$ (Рис.5.4.).

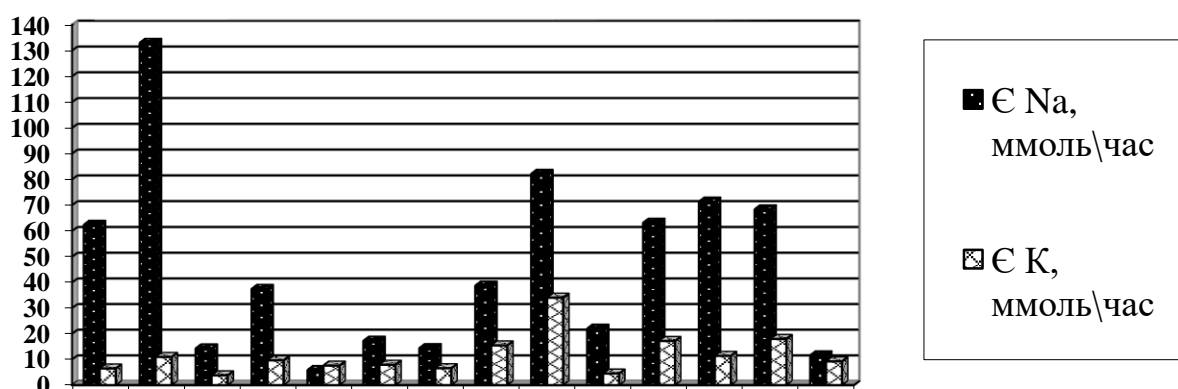


Рисунок 5.4. Мочевая экскреция электролитов Na и K у больных с СД II типа при ХБП III а стадии

Фракция выведенного от выпитого Na составила от 18,07 до 308,22 %, в среднем $128,1 \pm 55,4$ %, и выделения втрое превышали средний показатель содержания Na в водно-солевом растворе, в то время как % выведенной жидкости составлял $42,7 \pm 11,5$ %.

У пациентов со стадией III б ХБП были обнаружены самые низкие средние показатели объёма мочи, % выделенной жидкости, скорости мочевыведения и реабсорбции воды на фоне сравнительно такого же поступления жидкости, как и у других групп больных. При этом, диурез составил от 80 до 250 мл, что соответствовало 12,8 и 52 % от выпитой жидкости, а реабсорбция находилась в пределах от 88 до 97 %, в среднем, 94 ± 2 % (Табл. 5.9.).

Таблица 5.9.

Характеристики индуцированного водно-солевого диуреза у больных с СД II типа при ХБП III б стадии

№	V выпитой жидкости	V выделенной мочи	Скорость мочевыведения, мл/мин	% выделенной жидкости	Реабсорбция воды, %
1	475	85	1,4	17,9	97
2	375	120	2	32	95
3	625	80	1,3	12,8	97
4	440	200	3,3	45,5	92
5	365	230	3,8	63	88
6	300	180	3	60	93
7	315	150	2,5	48	94
8	310	140	2,3	45,2	95
9	800	70	1,2	8,8	97
10	425	120	3	28,2	93
11	490	110	1,8	42,9	96
12	390	190	3,2	48,7	93
13	415	150	2,5	36,1	94
14	480	250	4,2	52	88
M ± m	$443 \pm 80,4$	$148 \pm 33,4$	$2,6 \pm 0,5$	$38,7 \pm 10,1$	$94 \pm 2^*$

Примечание:

* $p \leq 0,05$ – достоверность различий по сравнению с контрольной группой

У группы больных с СД II типа при ХБП III б стадии после водно-солевой нагрузки с содержанием в водно-солевом растворе от 26 до 41 ммоль/л, в среднем 38 ± 7 ммоль/л, концентрация Na в моче находилась в 50 % случаях в пределах нормы, составляя 130,4 - 260 ммоль/л, в 5 случаях (35,7 %) – выше нормы, достигая значений 298 - 586 ммоль/л и в 2 случаях (28,6%) - ниже нормы, составляя 86,1 - 100,5 ммоль/л. В то же время, концентрация K в 50 % случаях превышала границы нормы, достигая от 78 до 198 ммоль/л, в 6 случаях (42,9 %) находилась в пределах нормы, варьируя от 38 до 76 ммоль/л и в 1 случае (7,1 %) снижалась до 23,6 ммоль/л (Табл. 5.10.).

Таблица 5.10.

Взаимосвязь между показателями волюмо- и ионорегулирующей функции почек при водно-солевой нагрузке у больных с СД II типа при ХБП III б стадии

№	Содержание Na в 0,5 % растворе NaCl	Концентрация Na в моче, ммоль/л	Экскреция Na, ммоль/час	Концентрация K в моче, ммоль/л	Экскреция K, ммоль/час	% выведенного Na	% выведенной жидкости
1	41	217,8	18,5	41,8	3,55	45,58	17,9
2	32	321	38,5	88	10,6	120,14	32
3	53	238	19	78	6,24	35,63	12,8
4	38	100,5	20,1	47,6	9,52	53,43	45,5
5	31	232,8	53,5	23,6	5,43	171,57	63
6	26	453	81,5	139	25	317,89	60
7	27	320	48	76	11,4	178,22	48
8	27	260	36,4	103	14,4	137,33	45,2
9	68	86,1	6,03	93,9	6,57	8,81	8,8
10	36	228,8	27,5	51,2	6,14	75,56	28,2
11	42	254	27,9	38	4,18	66,69	42,9
12	33	298	56,6	87	16,5	169,8	48,7
13	35	130,4	19,6	45,4	6,81	55,13	36,1
14	41	586	147	198	49,5	356,97	52
M ± m	$38 \pm 7^*$	$266,2 \pm 79,4$	43 ± 21	$79,3 \pm 27,7$	$12,6 \pm 7,3$	$128,1 \pm 62,6$	$38,7 \pm 10,1$

Примечание:

* $p \leq 0,05$ – достоверность различий по сравнению с контрольной группой

По данным таблицы 5.10. следует, что экскреция Na в среднем составила 43 ± 21 ммоль/час, варьируя от 6,03 до 147 ммоль/час, а экскреция K в среднем составила $12,6 \pm 7,3$ ммоль/час, находясь в диапазоне от 3,55 до 49,5 ммоль/час (Рис. 5.5.).

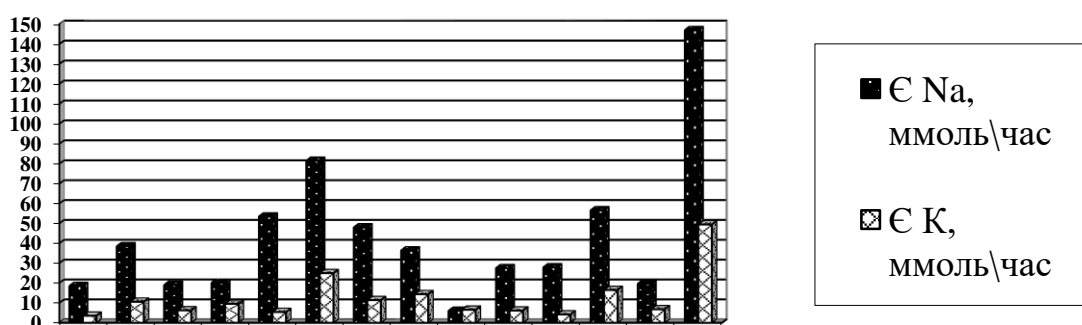


Рисунок 5.5. Мочевая экскреция электролитов Na и K у больных с СД II типа при ХБП III б ст.

Фракция выведенного от выпитого Na составила от 8,81 до 356,97 %, в среднем $128,1 \pm 62,6$ %, что втрое превышало средний показатель содержания Na в водно-солевом растворе, при этом % выведенной жидкости составил $38,7 \pm 10,1$ %.

5.3. Особенности волюмо- и ионорегулирующей функции почек у больных с сахарным диабетом I типа

После водно-солевого нагрузки с 0,5% NaCl, у пациентов с ХБП I стадии объем выпитой жидкости составлял от 300 до 600 мл, в среднем, 392 ± 67 мл, а объем выделенной жидкости – от 60 до 350 мл, в среднем, $176 \pm 58,3$ мл, при этом скорость мочеиспускания находилась в пределах от 1 до 5,8 мл/мин, в среднем, $3,1 \pm 1$ мл/мин. Реабсорбция воды варьировала от 94 до 99 %, в среднем составляя 97 ± 1 . Характеристики мочевыделительной функции

по вышеперечисленным параметрам при ХБП 1 стадии отражены в таблице 5.11. и полученные данные оказались близки к показателям группы нефрологически здоровых людей.

Таблица 5.11.

Характеристики индуцированного водно-солевого диуреза у больных с СД I типа при ХБП I стадии

№	V выпитой жидкости	V выделенной мочи	Скорость мочевого выведения, мл/мин	% выделенной жидкости	Реабсорбция воды, %
1	300	350	5,8	116,7	94
2	340	82	1,37	24	99
3	340	90	1,5	26,5	99
4	345	310	5,9	89,9	95
5	310	70	1,2	23	99
6	360	180	3	50	97
7	330	60	1	18	99
8	350	260	4,3	74,3	96
9	360	160	2,7	44,4	97
10	390	150	2,5	38,6	97
11	325	60	3,5	18,5	96
12	470	250	4,1	53	96
13	670	260	4,3	38,8	95
14	600	180	3	30	97
M ± m	392 ± 67	176 ± 58,3	3,1 ± 1	46,1 ± 17,5	97 ± 1*

Примечание:

* $p \leq 0,05$ – достоверность различий по сравнению с контрольной группой

После водно-солевой нагрузки с содержанием Na в водно-солевом растворе от 26 до 57 ммоль/л, в среднем $34 \pm 5,7$ ммоль/л, у группы больных с СД I типа при ХБП I стадии концентрация Na в моче находилась в 9 случаях (64,3 %) выше нормы, со значениями от 265 до 534 ммоль/л, в 4 случаях (28,6%) - в пределах нормы, составляя от 220- 243 ммоль/л и в 1 случае (7,1 %) концентрация Na в моче была ниже нормы, достигая 38

ммоль/л. Концентрация К в 8 случаях (57,1 %) превышала норму, составляя диапазон от 78 до 204 ммоль/л и в 5 случаях (35,7 %) находилась в пределах нормы, варьируя от 38 до 56 ммоль/л (Табл. 5.12.).

Таблица 5.12.

Взаимосвязь между показателями волюмо- и ионорегулирующей функции почек при водно-солевой нагрузке у больных с СД I типа при ХБП I стадии

№	Содержание Na (К) в 0,5 % растворе NaCl	Концентрация Na в моче, ммоль/л	Экскреция Na, ммоль/час	Концентрация К в моче, ммоль/л	Экскреция К, ммоль/час	% выведенного Na	% выведенной жидкости
1	26	240	84	50	17,5	327	116,7
2	29	285	23,4	56	4,59	80,4	24
3	29	273	24,6	52	4,68	84,5	26,5
4	29	355	110	102	31,6	373	89,9
5	27	296	20,7	98	6,86	78,2	23
6	31	265	47,7	78	14	155	50
7	28	306	18,4	83	4,98	65,1	18
8	30	28	7,28	88	22,9	24,3	74,3
9	31	243	38,9	38	6,08	126	44,4
10	33	592	88,8	204	30,6	266	38,6
11	28	240	14,4	45	2,7	51,8	18,5
12	40	220	55	40	10	137	53
13	57	534	139	144	37,4	242	38,8
14	51	460	82,8	104	18,7	161	30
M ± m	34 ± 5,7*	310 ± 85	53,9 ± 24,4	84,4 ± 27,6	15,2 ± 6,9	155 ± 64,5	46,1 ± 17,5

Примечание:

* $p \leq 0,05$ – достоверность различий по сравнению с контрольной группой

По данным таблицы 5.3.2. можно обнаружить, что экскреция Na в среднем составила $53,9 \pm 24,4$ ммоль/час, варьируя от 7,28 до 88,8 ммоль/час, а экскреция К - $15,2 \pm 6,9$ ммоль/час, находясь в диапазоне от 2,7 до 37,4 ммоль/час (Рис. 5.6.).

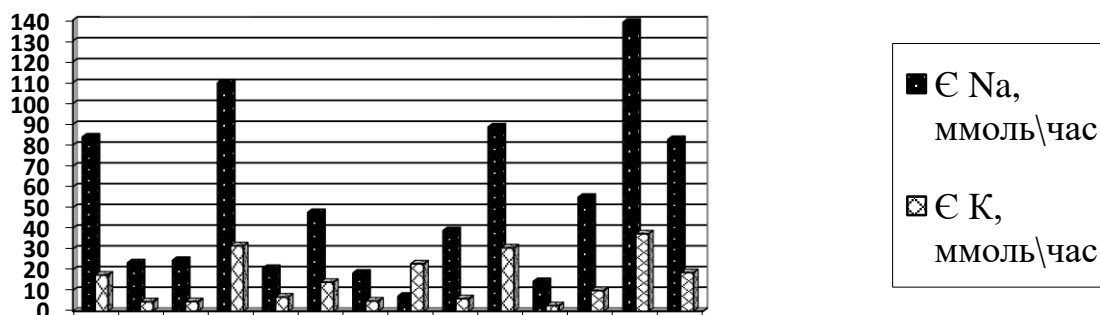


Рисунок 5.6. Мочевая экскреция электролитов Na и K у больных с СД I типа при ХБП I стадии

Фракция выведенного Na составила от 24,3 до 327 %, в среднем $155 \pm 64,5$ %, что втрое превышало средний показатель содержания Na в водно-солевом растворе, в то время как % выведенной жидкости составил $46,1 \pm 17,5$ %.

При ХБП II стадии объем выпитой жидкости составлял от 270 до 445 мл, в среднем, 357 ± 38 мл, а объем выделенной жидкости – от 90 до 520 мл, в среднем, $223 \pm 83,1$ мл, при этом скорость мочеиспускания находилась в пределах от 1,04 до 8,7 мл/мин, в среднем, $3,8 \pm 1,5 \pm 1,5$ мл/мин. Реабсорбция воды составила 95 ± 2 % (Табл. 5.13.).

Таблица 5.13.

Характеристики индуцированного водно-солевого диуреза у больных с СД I типа при ХБП II стадии

№	V выпитой жидкости	V выделенной мочи	Скорость мочеиспускания, мл/мин	% выделенной жидкости	Реабсорбция воды, %
1	325	130	2,1	40	97
2	270	250	1,04	73,8	99
3	350	290	4,8	82,9	93
4	370	520	8,7	140,5	89
5	310	140	2,3	45,2	97

Продолжение таблицы 5.13.

6	375	90	1,5	24	98
7	350	110	1,8	31,4	97
8	340	180	3	52,9	96
9	280	180	4	64,3	95
10	410	390	6,5	95	92
11	503	150	7,5	29,8	88
12	350	120	2	34,3	97
13	315	115	1,9	36,5	97
14	445	450	2,17	101	97
M ± m	353 ± 37	213 ± 77,8	3,8 ± 1,5	59,5 ± 20,4	95 ± 2*

Примечание:

* $p \leq 0,05$ – достоверность различий по сравнению с контрольной группой

У группы больных с СД I типа при ХБП II стадии после водно-солевой нагрузки с содержанием Na (K) в водно-солевом растворе от 27 до 38 ммоль/л, в среднем $30 \pm 3,1$ ммоль/л, концентрация Na в моче находилась в 50 % случаях в пределах нормы, со значениями от 139 до 253 ммоль/л, в 4 случаях (28,6%) - выше нормы, составляя от 284 - 488 ммоль/л и в 3 случаях (21,4 %) концентрация Na в моче была ниже нормы, достигая 103 - 112 ммоль/л. Концентрация K в 9 случаях (64,3 %) была оптимальной, составляя диапазон от 38 до 74,3 ммоль/л, в 3 случаях – находилась ниже нормы, варьируя от 23,6 до 34,8 ммоль/л и в 2 случаях (14,3 %) превышала норму, достигая от 81 до 87 ммоль/л (Табл. 5.14.).

Таблица 5.14.

Взаимосвязь между показателями волюмо- и ионорегулирующей функции почек при водно-солевой пробе у больных с СД I типа при ХБП II стадии

№	Содержание Na (K) в 0,5 % растворе NaCl	Концентрация Na в моче, ммоль/л	Экскреция Na, ммоль/час	Концентрация K в моче, ммоль/л	Экскреция K, ммоль/час	% выведения Na	% выведенной жидкости
---	---	---------------------------------	-------------------------	--------------------------------	------------------------	----------------	-----------------------

Продолжение таблицы 5.14.

1	28	238	30,9	48	6,24	111	40
2	23	180	45	50	12,5	195	73,8
3	30	284	82,4	87	25,2	275	82,9
4	32	153	79,7	34,8	18,1	252	140,5
5	27	103	14,5	23,6	3,3	54,6	45,2
6	32	210	18,9	45	4,05	58,9	24
7	30	488	53,7	64	7,04	179	31,4
8	29	108	19,4	25	4,5	66,9	52,9
9	24	230	41,4	38	6,84	173	64,3
10	35	139	54,2	74,3	29	155	95
11	43	248	37,2	52	7,8	86,5	29,8
12	30	368	44,2	58	6,96	148	34,3
13	27	320	36,8	81	9,32	137	36,5
14	38	112	50,4	66,8	30,1	132	101
M ± m	30 ± 3,1*	229 ± 67	43 ± 13	50 ± 11	11 ± 5,1	146 ± 40	59,5 ± 20,4

Примечание:

* $p \leq 0,05$ – достоверность различий по сравнению с контрольной группой

По данным таблицы 5.3.4., экскреция Na в среднем составила 43 ± 13 ммоль/час, варьируя от 14,5 до 82,4 ммоль/час, а экскреция K - $11 \pm 5,1$ ммоль/час, находясь в диапазоне от 3,3 до 30,1 ммоль/час (Рис. 5.7.).

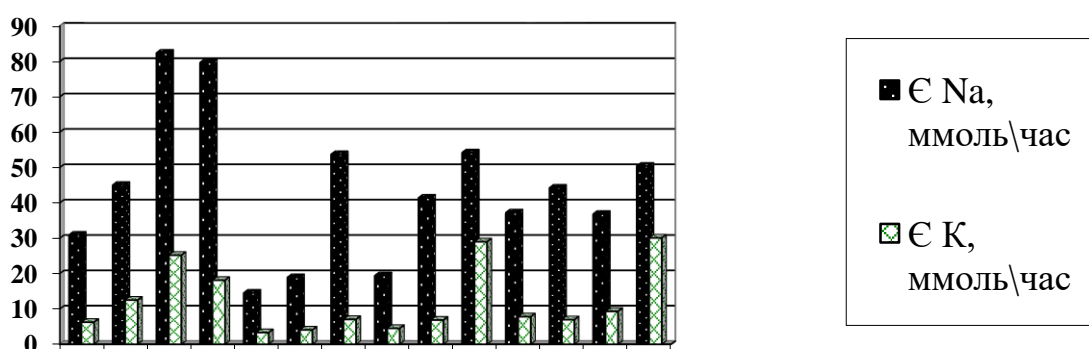


Рисунок 5.7. Мочевая экскреция электролитов Na и K у больных с СД I типа при ХБП II стадии

Фракция выведенного от выпитого Na составила от 54,6 до 275 %, в среднем 146 ± 40 %, что вчетверо больше выпитого Na водно-солевого раствора, в то время как % выведенной жидкости составил $59,5 \pm 20,4$ %.

Выводы к разделу 5

1. У больных СД в условиях водно-солевой пробы установлена достаточно эффективная способность почек регулировать волемический и ионный гомеостаз.
2. В условиях водно-солевой нагрузки при сравнительно одинаковом содержании натрия в выпитом 0,5 % растворе NaCl показатели концентрации и мочевой экскреции ионов калия и натрия значительно варьировали, независимо от стадии ХБП и типа сахарного диабета, превышая аналогичные показатели группы контроля.
3. У больных с сахарным диабетом II типа по мере снижения СКФ до 30 мл/мин отмечалась тенденция к уменьшению объёма мочи, процента выведенной жидкости и реабсорбции воды, в то время как у больных с СД I типа реабсорбция, в среднем снижалась, а процент выведенной жидкости и диурез, наоборот, возрастал.

РАЗДЕЛ 6

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ПОЧЕЧНЫЙ РЕЗЕРВ У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

6.1. Функциональный почечный резерв у нефрологически здоровых людей

Исследование ФПР проводилось 14 нефрологически здоровым людям, которые были обследованы для исключения структурной или функциональной патологии почек. Среди испытуемых было 4 мужчины и 10 женщин в возрасте от 24 до 53 лет, в среднем $38,3 \pm 5,63$ года.

Испытуемым проводили водно-солевую нагрузку 0,5 % NaCl в объёме 0,5 % от массы тела, после которой были получены следующие данные: уровень креатинина в моче варьировал от 3 до 18,46 ммоль/л, в среднем $7,77 \pm 3,3$, при этом экскреция креатинина при перерасчёте на единицу времени была в пределах 0,49 до 1,62 ммоль/час, в среднем $0,9 \pm 0,2$. Уровень креатинина в плазме крови не превышал 93 мкмоль/л, в среднем составляя $86 \pm 4,4$, а скорость клубочковой фильтрации исходная, вычисленная по формуле GFR-EPI, у 71,4 % испытуемых варьировала от 61 до 88 мл/мин, а у 28,6 % - от 91 до 113 мл/мин, в среднем составляя $82 \pm 8,4$ (Табл. 6.1.1).

Таблица 6.1.

Характеристики индуцированного водно-солевого диуреза и ФПР у нефрологически здоровых людей

№	Р креати нина, мкм/л	U креати нина, ммоль/ л	Є креати нина, ммоль/ час	V выпито й жидко сти, мл	V выделе нной мочи, мл	СКФ, мл/мин	СКФ ₆₀ , мл/мин	ФПР, %
1	72	3,9	0,86	395	220	91	198,6	118,2
2	86	16,2	1,62	345	100	98	313,9	220,3
3	86	3,65	0,8	275	220	78	155,6	99,5

Продолжение таблицы 6.1.

4	79	3	0,66	375	220	79	122,2	54,7
5	93	12,3	0,49	265	40	61	88,2	44,5
6	93	11,8	1,06	330	90	95	190,3	100,3
7	86	18,46	0,92	443	50	82	178,9	118,2
8	92	3,45	0,93	475	270	88	168,8	91,8
9	98	8,9	0,98	315	110	67	166,5	148,5
10	84	13,1	0,66	350	50	74	129,9	75,5
11	82	4,25	0,94	370	220	71	190	167,6
12	83	3,4	1,02	450	300	113	204,8	81,4
13	89	2,1	0,59	300	280	69	110,1	59,6
14	74	4,2	0,92	370	220	84	208,1	147,7
М	86 ±	7,77 ±	0,9 ±	361 ±	171 ±	82 ±	173,3 ±	109,1 ±
± m	4,4	3,3	0,2	38	56	8,4	32,9	29,2

Примечания:

1. P – концентрация в плазме
2. U – концентрация в моче
3. E – экскреция
4. V - объём

Как видно из таблицы 6.1., средние показатели ФПР составили 109,1 ± 29,2, варьируя от 44,5 до 220,3 %, при этом наблюдалось возрастание СКФ₆₀ вдвое и более со значениями от 88, 2 до 313,9 мл/мин, в среднем 173,3 ± 32,9. Примечательно, что у 6 испытуемых (42,8 %) СКФ₆₀ индуцированная достигала от 190,3 до 313,9 мл/мин, что является критерием полного нефрологического благополучия, в 4 случаях при СКФ > 90 мл/мин и только в 2 случаях при СКФ от 71 до 84 мл/мин.

6.2. Функциональный почечный резерв у больных с СД II типа

Среди пациентов с сахарным диабетом II типа было 24 мужчины (42,9 %) и 32 женщины (57,1 %), в возрасте от 38 до 81 года. Средний возраст пациентов составил 61,3 ± 2,65 лет, а средняя продолжительность диабета - 15 ± 2,43 года.

И общие результаты анализов во время водно-солевой нагрузки у пациентов с ХБП I стадии были следующие: уровень креатинина в моче варьировал от 1,5 до 7,6 ммоль/л, в среднем $4,96 \pm 1,72$ ммоль/л, при этом экскреция креатинина была в пределах 0,41 до 2,28 ммоль/час, в среднем $1,09 \pm 0,31$ ммоль/час. Уровень креатинина в плазме крови не превышал 86 мкмоль/л, в среднем составляя $79,3 \pm 4,7$ мкмоль/л, а скорость клубочковой фильтрации исходная, вычисленная по формуле GFR-EPI, варьировала от 90 до 101 мл/мин, в среднем составляя $95 \pm 1,9$ мл/мин (Табл.6.2.).

Таблица 6.2.

Характеристики индуцированного водно-солевого диуреза и ФПР у больных с СД II типа при ХБП I стадии

№	Р креати нина, мкм/л	U креати нина, ммоль /л	Є креати нина, ммоль /час	V выпит ой жидко сти, мл	V выдел енной мочи, мл	СКФ, мл/ми н	СКФ 60, мл/ми н	ФПР, %
1	74	1,5	0,41	410	270	97	91,2	- 5,9
2	82	1,5	0,44	415	290	95	88,4	-6,9
3	84	2,6	0,94	400	360	95	185,7	95,5
4	86	9	0,99	445	110	97	191,9	97,8
5	76	8,8	1,2	440	140	94	270,2	187,4
6	84	2,8	1,34	465	480	93	266,7	186,8
7	84	5	1,2	415	240	90	238,1	164,5
8	80	5	1,05	385	210	101	218,8	116,6
9	80	7,6	2,28	550	300	94	475	405,3
10	65	3	0,6	345	200	94	153,8	63,6
11	86	9,9	1,8	575	180	96	345,3	259,7
12	82	6,15	1,35	397	220	96	275	186,5
13	86	3,55	0,89	400	250	90	171,9	91
14	61	3,1	0,71	445	230	100	194,8	94,8
M ± m	$79,3 \pm 4,7$	$4,96 \pm 1,72$	$1,09 \pm 0,31$	$434,8 \pm 37$	$248,6 \pm 55,5$	$95 \pm 1,9$	$226,2 \pm 60,2$	$149,4 \pm 61,6$

Примечания:

1. Р – концентрация в плазме
2. U – концентрация в моче
3. Є – экскреция

4. V – объём

Таким образом, при приёме водно-солевой нагрузки в количестве $434,8 \pm 37$ мл, пациенты выделяли $248,6 \pm 55,5$ мл мочи, при этом СКФ₆₀ достигала от 88,4 до 270,2 мл/мин, в среднем составляя $173 \pm 47,7$ мл/мин, а ФПР был в пределах от - 5,9 до 405,3 % , в среднем $149,4 \pm 61,6$ %.

У 85,7 % пациентов с ХБП I стадии СКФ возрастала, в среднем в 2,5 раза, однако в 2 случаях ФПР составил отрицательные значения. Если проанализировать данные случаи, то стоит отметить, что во время стимуляции была обнаружена скрытая альбуминурия, превышающая 3 мг/ммоль креатинина и достигающая 26,36 мг/ммоль и скрытая эритроцитурия от 1250 до 1230 /мл.

Неспособность увеличить СКФ₆₀ в ответ на нагрузку может свидетельствовать о начальных явлениях нефросклероза и уменьшении количества функционирующей паренхимы, а исходно- оптимальный уровень клубочковой фильтрации - не что иное, как результат гиперфильтрации неповреждённых нефронов, работающих на своём пределе, патогенетически усугубляемая гипертонической болезнью и сердечной недостаточностью при относительно удовлетворительном гликемическом контроле.

У пациентов с ХБП II стадии уровень креатинина в моче варьировал от 1,65 до 12,9 ммоль/л, в среднем составляя $5,93 \pm 2,29$ ммоль/л, при этом экскреция креатинина была в пределах 0,25 до 2,06 ммоль/час, в среднем $0,9 \pm 0,3$ ммоль/час.

Уровень креатинина в плазме крови находился в пределах 74 - 102 мкмоль/л, в среднем $84 \pm 5,9$ мкмоль/л, а скорость клубочковой фильтрации исходная, вычисленная по формуле GFR-EPI, варьировала от 60 до 84 мл/мин, в среднем составляя $72 \pm 4,5$ мл/мин. После водно-солевой нагрузки в объёме 465 ± 50 мл, пациенты выделяли $220 \pm 101,7$ мл мочи, при этом СКФ₆₀ возрастала от 53,9 до 307,1 мл/мин, в среднем $173 \pm 47,7$ мл/мин, а ФПР составлял от - 27,1 до 318,7 % , в среднем $137 \pm 61,3$ % (Табл. 6.3.).

Таблица 6.3.

**Характеристики индуцированного водно-солевого диуреза и ФПР у
больных с СД II типа при ХБП II стадии**

№	Р креатинина, мкм/л	U креатинина, ммоль/л	Є креатинина, ммоль/час	V выпитой жидкости, мл	V выделенной мочи, мл	СКФ, мл/мин	СКФ ₆₀ , мл/мин	ФПР, %
1	76	12,3	0,25	600	20	74	53,9	-27,1
2	74	6,1	0,49	390	80	79	109,9	39,1
3	74	8,35	1	425	120	72	225,7	213,5
4	84	2,3	0,69	550	300	76	132	69,5
5	87	2,3	0,69	503	300	78	118,4	51,8
6	102	1,65	0,71	430	430	62	115,9	86,9
7	90	3,9	0,47	430	120	60	86,7	44,5
8	74	7,2	0,79	475	110	73	178,4	144,4
9	74	6,85	0,89	300	130	78	200,6	157,2
10	81	4,3	0,56	375	130	61	115	88,5
11	78	2,4	1,08	440	450	71	230,8	225,1
12	84	12,9	1,55	565	120	84	307,1	265,6
13	101	10	2,06	550	170	67	280,5	318,7
14	93	2,5	1,5	480	600	79	268,8	240,3
M ± m	84 ± 5,9	5,93 ± 2,29	0,9 ± 0,3	465 ± 50	220 ± 101,7	72 ± 4,5	173 ± 47,7	137 ± 61,3

Примечания:

1. Р – концентрация в плазме
2. U – концентрация в моче
3. Є – экскреция
4. V – объём

Таким образом, у 92,9 % пациентов с ХБП II стадии после стимуляции СКФ₆₀ возрастала в среднем в 2,4 раза, и вместе с тем, у 1 пациентки регистрировался отрицательный ФПР, составляющий – 27,1 %. Если рассматривать данный случай, то стоит отметить, что почечные нарушения могли быть вызваны как метаболическими факторами – плохой гликемический контроль (HbA1c – 11,8 %), ожирение 4 степени, так и

гемодинамическими – ГБ 3 степени, СН 2 а. И, хотя после принятия 600 мл водно-солевого раствора, у этой пациентки не было подъема АД, объем полученной мочи через 60 минут составил всего 40 мл, где также была выявлена скрытая альбуминурия (12 мг/ммоль). Следовательно, и в этом случае речь может идти о значительном уменьшении количества функционирующих нефронов и гиперфльтрации в них.

У группы пациентов с ХБП III а стадии уровень креатинина в моче варьировал от 1,75 до 10,5 ммоль/л, в среднем составляя $7,23 \pm 1,49$ ммоль/л, при этом экскреция креатинина была в пределах 0,53 до 1,54 ммоль/час, в среднем $1 \pm 0,2$ ммоль/час. Уровень креатинина в плазме крови находился в пределах 85 - 126 мкмоль/л, в среднем $102 \pm 8,1$ мкмоль/л, а скорость клубочковой фильтрации исходная, вычисленная по формуле GFR-EPI, варьировала от 47 до 59 мл/мин, в среднем составляя $55,7 \pm 2,49$ мл/мин (Табл. 6.4.).

Таблица 6.4.

Характеристики индуцированного водно- солевого диуреза и ФПР у больных с СД II типа при ХБП III а стадии

№	Р креати нина, мкм/л	U креати нина, ммоль /л	Є креати нина, ммоль /час	V выпит ой жидко сти, мл	V выдел енной мочи, мл	СКФ, мл/ми н	СКФ 60, мл/ми н	ФПР, %
1	90	9,6	1,15	490	120	58	213,3	267,8
2	126	2,55	0,74	504	290	54	97,8	96,5
3	101	6,15	1,23	435	200	50	202,9	305,8
4	85	6,65	0,67	360	110	59	143,4	143,1
5	93	7,3	1,39	380	190	57	248,5	335,9
6	111	10,5	0,99	600	95	59	149,8	153,9
7	123	10,4	0,83	615	80	59	112,7	91
8	110	7,36	0,74	300	100	47	111,5	137,2
9	96	4	1,24	425	310	59	187,8	218,3
10	95	10,4	1,04	290	100	57	201,5	253,5
11	89	7,35	1,54	470	210	59	289	389,8
12	96	1,75,	0,53	380	300	50	91,1	82,2

Продолжение таблицы 6.4.

13	121	6,1	1,09	360	180	53	183	245,3
14	96	5,65	1,24	435	220	59	234,8	297,9
M ± m	102 ± 8,1	7,23 ± 1,49	1 ± 0,2	432 ± 58,8	179 ± 48,4	55,7 ± 2,49	176 ± 36,3	216 ± 59,3

Примечания:

1. P – концентрация в плазме
2. U – концентрация в моче
3. C – экскреция
4. V – объём

Как видно из таблицы 6.4., после водно-солевой нагрузки в количестве $432 \pm 58,8$ мл, пациенты выделяли $179 \pm 48,4$ мл мочи, при этом СКФ₆₀ возрастала от 91,1 до 289 мл/мин, в среднем $176 \pm 36,3$ мл/мин, а ФПР составлял от 82,2 до 389,8 %, в среднем $216 \pm 59,3$ %. У всех пациентов этой группы регистрировался положительный ФПР, и СКФ₆₀ возрастала в среднем в 3,4 раза.

У пациентов с ХБП III б стадии уровень креатинина в моче варьировал от 3,8 до 16,4 ммоль/л, в среднем составляя $7,69 \pm 1,88$ ммоль/л, при этом экскреция креатинина была в пределах 0,36 до 1,78 ммоль/час, в среднем $1 \pm 0,3$ ммоль/час. Уровень креатинина в плазме крови находился в пределах 88 - 186 мкмоль/л, в среднем 118 ± 14 мкмоль/л, а скорость клубочковой фильтрации исходная, вычисленная по формуле GFR-EPI, варьировала от 32 до 44 мл/мин, в среднем составляя $41,3 \pm 2,26$ мл/мин. После водно-солевой нагрузки в объёме $443 \pm 80,4$ мл, пациенты выделяли $148 \pm 33,4$ мл мочи, при этом СКФ₆₀ возрастала от 84,5 до 225,6 мл/мин, в среднем $148 \pm 27,4$ мл/мин, а ФПР составлял от 18,3 до 371,6 %, в среднем $255 \pm 73,5$ %. У всех пациентов данной группы регистрировался положительный ФПР и степень возрастания СКФ₆₀ была в 3,5 раз (Табл. 6.5.).

Таблица 6.5.

**Характеристики индуцированного водно-солевого диуреза и ФПР у
больных с СД II типа при ХБП III б стадии**

№	Р креати нина, мкм/л	U креати нина, ммоль /л	Є креати нина, ммоль /час	V выпит ой жидко сти, мл	V выдел енной мочи, мл	СКФ, мл/ми н	СКФ ₆₀ , мл/ми н	ФПР, %
1	113	9,2	0,36	475	85	44	115,3	162
2	111	9,85	1,18	375	120	43	177,5	312,8
3	116	7,35	0,59	625	80	44	84,5	92
4	118	6,4	1,3	440	200	42	180,8	330,5
5	138	5,15	1,18	365	230	32	90,4	18,3
6	111	8,35	1,5	300	180	43	225,6	424,6
7	88	4,7	0,71	315	150	40	133,5	233,8
8	109	4,8	0,67	310	140	44	102,8	133,6
9	133	16,4	1,15	800	70	38	143,8	278,4
10	105	3,8	0,46	425	120	42	108,6	158,6
11	117	8,85	0,97	490	110	43	138,7	334,9
12	107	6,9	1,3	390	190	44	204,2	364,1
13	106	8,8	1,32	415	150	44	207,5	371,6
14	186	7,1	1,78	480	250	35	159,1	354,6
M ± m	118 ± 14	7,69 ± 1,88	1 ± 0,3	443 ± 80,4	148 ± 33,4	41,3 ± 2,26	148 ± 27,4	255 ± 73,5

Примечания:

1. Р – концентрация в плазме
2. U – концентрация в моче
3. Є – экскреция
4. V – объём

Таким образом, среди больных с сахарным диабетом II типа ХБП I-III стадии в большинстве случаев (94,6%) ФПР был сохранён, однако, если проанализировать максимально приближённые показатели к группе контроля по величине СКФ₆₀, то такие данные были обнаружены при ХБП I стадии у 11 человек (78,6 %), при ХБП II стадии – у 7 человек (50 %), при ХБП III а

стадии – у 8 человек (57,1 %) и при ХБП III б стадии – у 5 человек (35,7 %) (рис.6.1.).

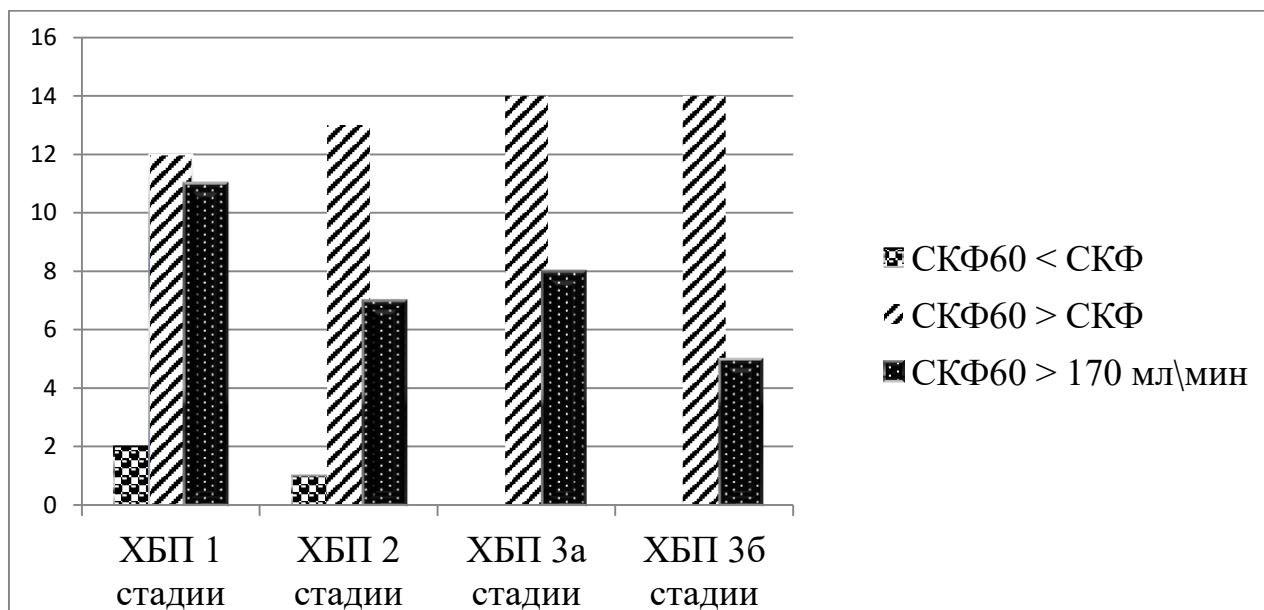


Рисунок 6.2.1. Степень возрастания СКФ по сравнению с группой контроля у больных с СД II типа при развитии ХБП

Из рисунка видно, что несмотря на объективные критерии повреждения почек в виде альбуминурии или снижения СКФ ниже 60 мл/мин около половины пациентов (46,4 %) с ХБП 3 а и б стадией и сахарным диабетом не только имели достаточную массу функционирующей паренхимы, но и приближённую к стандарту по абсолютным величинам СКФ.

При этом, из 13 человек со СКФ от 30 – 60 мл/мин, в 38,5 % случаев присутствовала альбуминурия от 0,03 до 0,3 г/л и в 76,9 % гиперкреатинемия, при этом уровень HBA_{1c} в 92 % случаев превышал 7,5 - 8 %, а уровень артериального давления от 150/90 до 170/110 мм. рт. ст. был зарегистрирован у 61,5 % человек (Табл.6.6.).

Таблица 6.6.

**Показатели СКФ₆₀, приближённые к нефрологическому стандарту у
больных с ХБП III а и б стадией**

№	пол	болеет с	возраст	ИМТ	АД, мм. рт. ст.	НВА1с, %	Р мочевины	Р сг, мкм/л	Альбуминурия, мг/ммоль	Лейкоцитурия пробы /мл	Эритроцитурия пробы /мл	СКФ GFR-epi	СКФ ₆₀
1	ж	2002	65	38,7	170/110	8,3	5,9	90	5,217	18750	500	58	213,3
2	ж	2000	67	33,1	150/80	6,3	5,3	101	3,252	1250	250	50	202,9
3	ж	1995	63	28,9	150/90	12,1	5,3	93	2,734	3750	250	57	248,5
4	м	1993	68	31,6	160/90	9,9	5,2	96	7,5	500	0	59	187,8
5	ж	2009	57	23	140/80	9,1	4,5	95	1,923	16250	250	57	201,5
6	ж	2003	65	36,7	130/90	10,2	1,8	89	2,727	500	1250	59	289
7	ж	2006	59	28,1	150/90	7,8	7,7	121	3,303	2000	750	53	183
8	ж	2002	52	30,5	140/80	8,9	5,7	96	3,548	2500	500	59	234,8
9	ж	1991	72	29,3	130/70	9,7	8,9	111	2,034	2250	500	43	177,5
10	м	1995	64	21	150/90	8,7	6,1	118	46,15	750	1750	42	180,8
11	ж	2009	71	24,9	120/80	8,4	8,7	111	3,6	2500	250	43	225,6
12	ж	1998	78	27,6	170/70	8,8	6,7	107	2,273	1750	1100	44	204,2
13	ж	2004	76	30,8	150/90	9,9	8,7	106	252,8	2000	250	44	207,5
M ± m		2000 ± 4	66 ± 5	30 ± 3		9,1 ± 0,9	6,2 ± 1,3	102,6 ± 6,6				51,4 ± 4,5	212 ± 20

Примечание:

1. Р – концентрация в плазме

Что касается остальных 16 пациентов с ХПБ III а и III б стадии, то во всех случаях функциональный почечный резерв был сохранён, что свидетельствует, по-видимому, о достаточной массе почечной паренхимы, при этом у 8 человек (50%) развивалась альбуминурия со значениями от 0,03 до 1,8 г/л, у 13 человек (81,3%) гиперкреатинемия, достигающая максимально 186 мкмоль/л, с уровнем HbA_{1c} > 7,5 (8%) у 11 человек (84,6 %) и артериального давления, превышающего 140/90 мм.рт.ст., у 8 человек (50 %).

Это поразительные данные могут свидетельствовать о том, что у больных с сахарным диабетом в условиях повреждения почки различными факторами, по-видимому, включаются процессы адаптации, которые запускают механизм снижения клубочковой фильтрации, но даже при снижении СКФ до 30 мл/мин, может не происходить гибель нефронов.

6.3. Функциональный почечный резерв у больных с СД I типа

В исследовании принимали участие 28 человек с СД I типа, из которых 16 мужчин и 12 женщин в возрасте от 19 до 55 лет. Средний возраст пациентов составил $38,5 \pm 3,87$ лет. Диагноз сахарного диабета был поставлен в период с 1979 по 2015 год, при этом средняя продолжительность диабета была $12 \pm 3,74$ года.

Уровень гликозилированного гемоглобина HbA_{1c} у пациентов находился в пределах 5,9 – 13%, уровень гликемии натощак и в динамике колебался от 3,2 до 24,8 ммоль/л, а глюкозурия составляла от 15 до 240 ммоль/л. Причём, декомпенсация диабета с HbA_{1c} > 7,5 %, гликемией > 11,1 ммоль/л и глюкозурией наблюдалась у 24 человек с СД I типа (85,7 %), а на момент проведения пробы глюкозурия от 15 до 240 ммоль/л присутствовала у 9 пациентов с СД I типа (32%).

У пациентов с ХБП 1 стадии уровень креатинина в моче варьировал от 2,8 до 15,3 ммоль/л, в среднем $8,75 \pm 2,7$ ммоль/л, при этом его экскреция достигала от 0,62 до 1,57 ммоль/час, в среднем $1,19 \pm 0,2$ ммоль/час. Уровень креатинина в плазме крови составлял 66 - 91 мкмоль/л, в среднем $78 \pm 5,1$ мкмоль/л, а СКФ исходная, вычисленная по формуле GFR-EPI, варьировала от 91 до 123 мл/мин, в среднем составляя $104 \pm 6,33$ мл/мин (Табл. 6.7.).

Таблица 6.7.

Характеристики индуцированного водно-солевого диуреза и ФПР у больных с СД I типа при ХБП I стадии

№	Р креати нина, мкм/л	U креати нина, ммоль /л	Є креати нина, ммоль /час	V выпит ой жидко сти, мл	V выдел енной мочи, мл	СКФ, мл/ми н	СКФ ⁶⁰ , мл/ми н	ФПР, %
1	91	2,8	0,98	300	350	105	179,5	70,9
2	74	15,5	1,27	340	82	118	286,3	142,6
3	76	14,9	1,3	340	90	123	294,1	139
4	73	5,05	1,57	345	310	120	357,4	197,8
5	90	15,3	1,07	310	70	94	198,3	110,9
6	80	8,6	1,55	360	180	106	322,5	204,2
7	71	10,3	0,62	330	60	106	145,1	36,9
8	84	7	1,8	350	260	98	361,1	268,5
9	69	6,1	0,98	360	160	93	235,7	153,4
10	66	8,8	1,32	390	150	97	333,3	243,6
11	74	13,6	0,82	325	60	92	183,8	99,8
12	82	4,7	1,18	470	250	101	235	133
13	91	5,65	1,47	670	260	91	269	195,6
14	70	4,2	0,76	600	180	106	180	69,8
M ± m	$78 \pm 5,1$	$8,75 \pm 2,7$	$1,19 \pm 0,2$	392 ± 67	$176 \pm 58,3$	$104 \pm 6,33$	$255,8 \pm 43,2$	$148 \pm 40,7$

Примечания:

1. Р – концентрация в плазме
2. U – концентрация в моче
3. Є – экскреция
4. V – объём

Как видно из таблицы 6.7., после водно-солевой нагрузки в объёме 392 ± 67 мл, пациенты выделяли $176 \pm 58,3$ мл мочи, при этом СКФ₆₀ возрастала от 145,1 до 361,1 мл/мин, в среднем $255,8 \pm 43,2$ мл/мин, а ФПР составлял от 36,9 до 268,5 % , в среднем $148 \pm 40,7$ %. У всех пациентов этой группы ФПР был сохранён и СКФ₆₀ возрастала в среднем в 2 раза.

Среди пациентов с ХБП II стадии уровень креатинина в моче варьировал от 2,4 до 12,2 ммоль/л, в среднем составляя $6,58 \pm 1,6$ ммоль/л, при этом его экскреция была в пределах 0,58 до 2,77 ммоль/час, в среднем $1,23 \pm 0,3$ ммоль/час. Уровень креатинина в плазме крови находился в пределах 80 - 130 мкмоль/л, в среднем $94 \pm 8,8$ мкмоль/л, а скорость клубочковой фильтрации исходная варьировала от 60 до 84 мл/мин, в среднем составляя $74,9 \pm 3,86$ мл/мин.

После водно-солевой нагрузки в количестве 353 ± 37 мл, пациенты выделяли $213 \pm 77,8$ мл мочи, при этом СКФ₆₀ возрастала от 68,1 до 518 мл/мин, в среднем $209,1 \pm 72,73$ мл/мин, а ФПР составлял от -7,9 до 516,1 % , в среднем $189 \pm 97,3$ %. У 92, 9 % пациентов был сохранён ФПР и лишь у 1 пациентки достигал отрицательных значений (- 7,9 %) (Табл.6.8.) .

Таблица 6.8.

Характеристики индуцированного водно-солевого диуреза и ФПР у больных с СД I типа при ХБП II стадии

№	Р креати нина, мкм/л	U креати нина, ммоль /л	Є креати нина, ммоль /час	V выпит ой жидко сти, мл	V выдел енной мочи, мл	СКФ, мл/ми н	СКФ 60, мл/ми н	ФПР, %
1	83	5,65	0,73	325	130	79	147,5	86,7
2	90	6,15	1,53	270	250	74	68,1	-7,9
3	92	6,55	1,89	350	290	69	344,1	398,7
4	84	2,4	1,25	370	520	79	247,6	213,4

Продление таблицы 6.8.

5	84	5,15	0,72	310	140	80	143,1	78,9
6	80	7,1	0,64	375	90	79	133,1	68,5
7	113	9,1	1	350	110	67	147,6	120,3
8	87	3,2	0,58	340	180	75	110,3	47,1
9	84	6,2	1,12	280	180	77	221,4	187,5
10	97	6,2	2,42	410	390	77	415,5	439,6
11	130	12,3	1,85	503	150	60	236,5	294,2
12	98	8,9	1,07	350	120	79	181,6	129,9
13	91	5,75	0,66	315	115	69	121,1	75,5
14	89	6,15	2,77	445	450	84	518	516,7
$M \pm m$	$94 \pm 8,8$	$6,58 \pm 1,6$	$1,23 \pm 0,3$	353 ± 37	$213 \pm 77,8$	$74,9 \pm 3,86$	$209,1 \pm 72,73$	$189 \pm 97,3$

Примечания:

1. P – концентрация в плазме
2. U – концентрация в моче
3. E – экскреция
4. V – объём

При изучении функции почек в условиях водно-солевой пробы было обнаружено, что приближённые показатели к группе контроля по величине СКФ₆₀ при ХБП I стадии были у 13 человек (92,8 %), а при ХБП II стадии – у 7 человек (50 %) (рис. 6.2.).

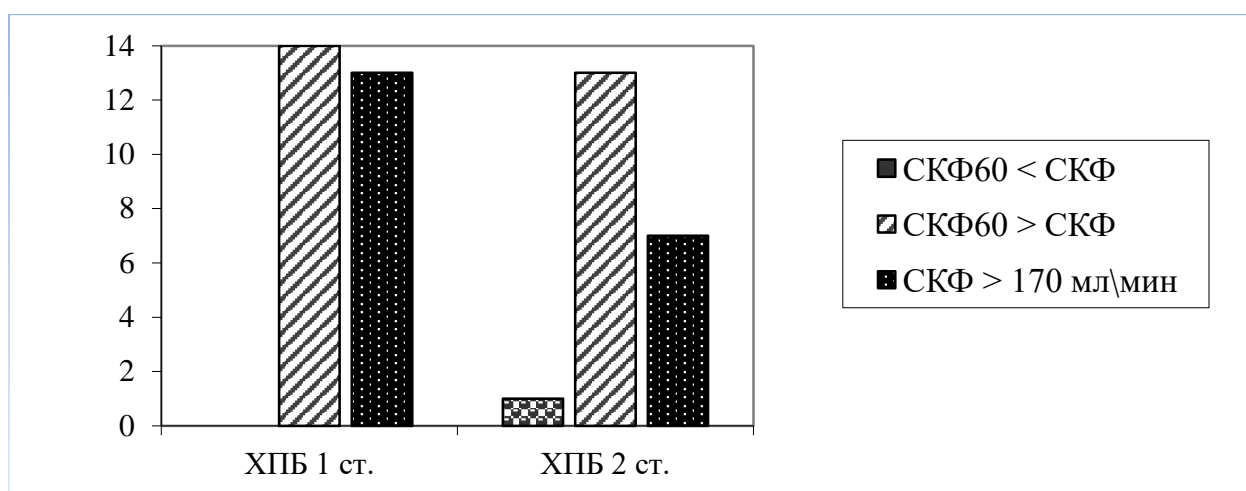


Рисунок 6.2. Сравнительная характеристика степени увеличения СКФ₆₀ у больных с СД II типа

При ХБП I стадии у 92,9 % пациентов почки были способны повысить клубочковую фильтрацию СКФ₆₀ до уровня стандарта, при этом в 4 случаях (28,6 %) регистрировалась альбуминурия в пределах 0,03 до 0,18 г/л, в 10 случаях (71,4 %) уровень НВА_{1с} превышал 7,5 %, достигая от 9 до 12,2 % и в 2 случаях (14,3 %) уровень артериального давления повышался от 160/90 до 179/110 мм. рт. ст.

При ХБП II стадии у 50% пациентов СКФ₆₀ составляла более 170 мл/мин, и у 2 человек (28,6 %) наблюдалась альбуминурия от 0,03 до 0,52 г/л, у 1 человека (14,3 %) – гиперкреатинемия, достигающая 130 мкмоль/л, при этом у 6-терых (85,7 %) уровень НВА_{1с} составлял от 8, 1 до 13 %, а уровень АД, достигал от 150/90 до 180/70 у 2 человек (28,6 %).

Выводы к разделу 6

1. При изучении особенностей функционального почечного резерва у больных с сахарным диабетом I и II типа с развитием ХБП было обнаружено, что даже при наличии явных маркеров повреждений почек, альбуминурии более 3 мг/ммоль и других изменений в мочевом осадке, наряду со снижением СКФ, гиперкреатинемией, плохом гликемическом контроле и развитии АГ, функциональное состояние клубочка у 94,6 % пациентов с СД 2 типа и у 96,4 % пациентов с СД 1 типа позволяло увеличивать СКФ₆₀ в условиях водно-солевой нагрузки до практически нормальных величин.
2. При оценке массы функционирующей паренхимы было установлено, что среди пациентов с СД II типа в 78,6 % случаев при ХБП I стадии, в 50 % случаев при ХБП II стадии, в 57,1 % случаев при ХБП III а стадии и в 35,7 % случаев при ХБП III б стадии, и среди пациентов с СД I типа в 92,8 % случаев при ХБП 1 стадии и в 50% случаев при ХБП II стадии масса функционирующей паренхимы не только достаточна, но

и количество функционирующих нефронов близко к нефрологическому стандарту.

3. На основании данных по ФПР у больных с СД I и II типа и выявления маркеров повреждений почек, можно утверждать, что гибель нефронов при развитии ХБП 3 а и 3 б стадии нельзя отождествлять только со снижением СКФ до 30 мл/мин и нарастанием гиперкреатинемии. В то же время, СКФ более 90 мл/мин и клинико-лабораторное благополучие не гарантирует отсутствие нефросклероза у больных сахарным диабетом, так как может временно компенсироваться за счёт внутриклубочковой гипертензии и гиперфльтрации нефронов, достаточной для поддержания близких к нормальным величинам СКФ.

РАЗДЕЛ 7

АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

СД называют пандемией 21 века, так как неуклонный рост заболеваемости наряду со смертностью от его осложнений наблюдается во всём мире.

Несмотря на то, что пациенты с сахарным диабетом имеют возможность пройти комплексное и полное обследование в условиях амбулаторно-поликлинической и стационарной службы с целью выявления и мониторинга осложнений, в частности почечной патологии, а также получить индивидуальные рекомендации по сахароснижающей, антигипертензивной и другой необходимой терапии для подбора своевременной и адекватной коррекции факторов развития и прогрессирования почечной патологии, в нашей стране неуклонно растёт количество пациентов с далеко зашедшими стадиями нефропатии, вплоть до терминальной почечной недостаточности, что ложится финансовым бременем не только на плечи больного, его родственников и государства, но и сопряжено с возможностью инвалидизации и смерти для такого больного, без гарантии улучшения качества жизни после заместительной терапии.

В связи с этим, несмотря на очевидность своевременной диагностики диабетической нефропатии и регулярного мониторинга за патологическим процессом в почках, а также соблюдения правильной тактики ренопротекции, есть ещё один аспект, который нужно учитывать, пациенты с сахарным диабетом не всегда выполняют рекомендации врача. Более того, так как большинство пациентов с сахарным диабетом- это люди пожилые, врачу и самому приходится трудно разграничить, какой нозологией вызваны те или иные изменения в мочевом осадке, а также функциональные нарушения, ведь помимо сахарного диабета у больных может присутствовать дополнительно гипертоническая болезнь, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, хронические воспалительные почечные заболевания им т.д.,

поэтому концепция ХБП была намеренно выбрана нами в рамках настоящего исследования.

ХБП, в связи со стойкими нарушениями функционального и структурного характера, является предметом главной настороженности врача и пациента, потому что, несмотря на диагностические мероприятия по выявлению и мониторингу маркеров повреждений почек, среди которых особое внимание уделяется уровню СКФ и альбуминурии, темпы прогрессирования ХБП в ХПН у больных с сахарным диабетом индивидуальны, и предсказать, а по возможности и предотвратить необратимый момент резкого снижения массы функционирующей паренхимы в результате гломерулосклероза, своевременной и патогенетически целесообразной ренопротекцией,- задача, которую ставит перед собой врач любого профиля. В связи с этим, диссертационное исследование, с одной стороны было направлено на анализ состояния основных гомеостатических функций почек с учётом функционального почечного резерва у больных с сахарным диабетом I и II типа в патогенезе ХБП для изучения этого вопроса, а с другой стороны было призвано проакцентировать внимание на одновременно простой и информативной методике по методу Гоженко, с помощью которой можно вести мониторинг патологического процесса, а также определять массу функционирующей паренхимы.

В патогенезе ДН и ХБП выделяют ряд процессов, приводящих в конечном итоге к нефросклерозу, среди которых значительное влияние оказывают метаболические, гемодинамические, иммунологические и генетические факторы.

Гипергликемия оказывает повреждающее действие на все почечные структуры – подоциты, мезангиальные и эндотелиальные клетки, базальную мембрану клубочка, эпителий канальцев и сосудистый эпителий, а также на фибробласты интерстиция. Механизмы подобных повреждений связаны с активностью протеинкиназы С, которая участвует в активации

провоспалительных и профиброзных цитокинов, и факторов роста, а также с неферментным гликозилированием белков, ведущим к структурным аномалиям как клубочка непосредственно, так и тубуло-интрестигиального компонента. Дислипидемия, избыточная продукция свободных радикалов кислорода и перекисное окисление липидов, повреждают эндотелий капилляров клубочков и мезангиум, тем самым усугубляя негативное воздействие гипергликемии.

И, вместе с тем, последние исследования показывают, что на первый план по силе повреждающего действия выступают гемодинамические изменения, главным образом связанные с дисбалансом в тоне приводящей и отводящей артериолы почки и последствиями системной артериальной гипертензии, как первичного, так и вторичного генеза. А при сахарном диабете, в особенности, 2 типа, когда речь идёт о пожилых людях, что составляет около 70 % от общего количества пациентов с ХБП, артериальная гипертензия – частое явление.

Особое внимание уделяется и токсическому эффекту фильтрующихся белков плазмы и связанных с ними макромолекул, приводящие к нарастающей ишемии тубулоинтерстиция и перегрузке функционирующих канальцев. Прогрессирующий канальцевый стеноз усиливает внутриканальцевое давление, что в конечном итоге характеризуется снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ), а последствия обструкции приводят к снижению числа функционирующих нефронов.

Поэтому главной задачей выполнения работы и целью нашего исследования было определение функционального почечного резерва у больных с сахарным диабетом I и II типа на разных этапах ХБП, с одной стороны, для индивидуального выявления гибели нефронов и массы функционирующей паренхимы, и, с другой стороны, определение состояния экскреторной, осморегулирующей, ионо- и волюморегулирующей функции почек, как критерия регуляции водно-солевого гомеостаза, в том числе артериального давления и гемодинамики в целом.

В исследовании принимали участие 98 человек - 14 нефрологически здоровых, 28 больных с СД I типа и 56 больных с СД II типа.

Среди нефрологически здоровых испытуемых было 4 мужчины и 10 женщин в возрасте от 24 до 53 лет ($38,3 \pm 5,63$). У 92,8 % испытуемых были нарушения работы щитовидной железы в виде хронического аутоиммунного тиреоидита (85,7 %) и гипотиреоза (42,8 %), однако все выявленные нарушения этой подгруппы людей были компенсированы или в стадии ремиссии, и на результаты исследований почечных функций не влияли.

Среди пациентов с сахарным диабетом I типа было 16 мужчин и 12 женщин в возрасте от 19 до 55 лет ($38,5 \pm 3,87$ лет) и длительностью диабета $12 \pm 3,74$ года, а среди пациентов с сахарным диабетом II типа было 24 мужчины (42,9 %) и 32 женщины (57,1 %), в возрасте от 38 до 81 года ($61,3 \pm 2,65$ лет) и средней продолжительностью диабета $15 \pm 2,43$ года. Для них было характерно наличие тяжелого течения диабета, купируемого, в случае с СД I типа, базисно-болюсной инсулинотерапией, и, в случае СД II типа, трёхкомпонентной терапией, включая назначение базального инсулина. Вместе с тем, у подавляющего большинства пациентов, оптимальный гликемический контроль был достигнут лишь в конце госпитализации, а уровень HbA_{1c} при поступлении превышал 7,5 %, что свидетельствовало о длительных периодах гипергликемии. Среди сопутствующей патологии, компрометирующей почки, необходимо выделить артериальную гипертензию, регистрируемую у всех пациентов с СД II типа и у 35,7 % пациентов с СД I типа, а также хронический пиелонефрит - в 56 % случаев при СД II типа и в 42,8 % случаев при СД I типа.

У больных с СД I и II типа была диагностирована ДН с переходом в ХБП и в зависимости от уровня СКФ, а также с учетом почечного и сердечно-сосудистого прогнозов, все пациенты были распределены на группы по 14 человек.

Общая характеристика группы больных с СД II типа и ХБП I стадии была следующей: 1 женщина и 13 мужчин, в возрасте от 40 до 65 лет, в

среднем $52 \pm 4,2$ года, в 57% случаев нормостенического телосложения и в 43 % случаев с ИМТ от 30,4 до 37,5 %, с уровнем НВА_{1с} от 5,8 до 11,8 %, в среднем $8,6 \pm 1,2$ %, и уровнем АД в 64 % случаев не превышающем 140/90 мм.рт.ст и 5 случаях, достигающим от 145/90 до 170/90 мм.рт.ст.

Среди пациентов с СД II типа при ХБП II стадии было 9 женщин и 5 мужчин, в возрасте от 38 до 75 лет, в среднем $61 \pm 5,3$ года с преобладанием в 64 % случаев гиперстенического телосложения с ИМТ от 31,3 до 40,4 %. При этом уровень НВА_{1с} находился в пределах 5,8 - 12 %, в среднем составляя $9,1 \pm 1$ %, а уровень АД в 64 % случаев превышал 140/90 мм.рт.ст, достигая 220/110 мм.рт.ст.

Среди пациентов с СД II типа при ХБП III а стадией было 10 женщин и 4 мужчины, в возрасте от 49 до 75 лет, в среднем $63 \pm 4,4$ года, с преобладанием в 57 % случаев гиперстенического телосложения и ИМТ от 30,5 до 40,1 %. Уровень НВА_{1с} колебался в пределах 6,2 – 12,1 %, в среднем 9 ± 1 %, а уровень АД в 57 % случаев превышал 140/90 мм.рт.ст, достигая 180/110 мм.рт.ст.

Среди пациентов с СД II типа при III б стадией ХБП было 12 женщин и 2 мужчины, в возрасте от 54 до 81 года, в среднем 69 ± 5 лет, в 50 % случаев гиперстенического телосложения с ИМТ от 30,8 до 57,3 %. Уровень НВА_{1с} составлял 6 – 15,2 %, в среднем $9,3 \pm 1,2$ %, а уровень АД в 57 % случаев превышал 140/90 мм.рт.ст, достигая 190/110 мм.рт.ст.

Среди пациентов с СД I типа при ХБП I стадии 3 женщины и 11 мужчин, в возрасте от 19 до 54 лет, в среднем 57 ± 3 года. В 85,7 % случаев эту группу составляли люди нормостенического телосложения и в 14,3 % случаев ИМТ достигал 42,7 %. Уровень НВА_{1с} колебался в пределах 6,6 - 12,2 %, в среднем составляя $9,7 \pm 1,2$, а уровень АД в 85,7 % случаев не превышал 130/80 мм.рт.ст и лишь в 2 случаях составил от 160/90 до 179/90 мм.рт.ст.

Среди пациентов с ХБП II стадии было 9 женщин и 5 мужчин, в возрасте от 22 до 55 лет, в среднем $40 \pm 5,4$ года В 100 % случаях эту группу

составляли люди нормостенического телосложения с уровнем HbA_{1c} от 5,9 - 13,1 %, в среднем $8,8 \pm 1$, и уровнем АД в 78,6 % случаев не превышающим 140/90 мм.рт.ст и лишь в 21,4 % случаях составляющий от 160/90 до 180/60 мм.рт.ст.

Испытуемым проводились общепринятые исследования, включающие изучение параметров гликемического профиля и функционального состояния почек в условиях спонтанного и водно-солевого диуреза для изучения характера повреждений и массы функционирующей паренхимы : так после пробы Нечипоренко-Гоженко и определения объёма мочи, минутного диуреза, концентрации альбумина, эритроцитов, лейкоцитов, ионов натрия и калия, а также осмоляльности мочи, рассчитывались параметры экскреции альбумина, лейкоцитов и эритроцитов как в единицу времени, так и на 1 ммоль креатинина и 100 мл клубочкового фильтрата, а также изучались экскреция натрия, калия и осмотически активных веществ, при этом вычисляли процент выделенной жидкости и электролитов, с определением фильтрационной способности почек, анализируя по скорости клубочковой фильтрации исходной (СКФ), рассчитанной по формуле СКD-EPI, и стимулированной (СКФ₆₀), определяемой по клиренсу креатинина за 60 минут, чтобы определить функциональные резервные возможности почки, оценивая степень изменения величины клубочковой фильтрации в процентах по формуле: $\text{ФПР} = (\text{СКФ}_{60} - \text{СКФ}) / \text{СКФ} \times 100 \%$.

На протяжении 2000- 2015 годов в лаборатории, возглавляемой А.И. Гоженко, в качестве стимуляции почечного резерва была предложена наиболее оптимальная и физиологическая нагрузка 0,5 % раствора хлорида натрия в размере 0,5 % от массы тела, приводящая к достоверным изменениям показателей клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции. Были сформулированы основные положения, касающиеся вызванных изменений водно-солевого баланса в организме, инициирующих физиологическое возрастание СКФ и включение функционального почечного резерва и было установлено, что относительно небольшие отклонения в

водно-солевом гомеостазе, а именно 1/40 или 2,5 % увеличение жидкости внеклеточного сектора и 1/70 часть увеличения содержания натрия во внеклеточной жидкости, способны снимать временный спазм почечных сосудов, тем самым запуская резервные механизмы повышения СКФ путём включения нефронов, в том числе незадействованных ранее.

Таким образом, водно-солевая проба по методу Гоженко не только обладает явными преимуществами по сравнению с классическими методиками (высокая информативность, стандартизованность, возможность оценить экскрецию за 1 времени, рассчитав на 1 ммоль креатинина и 100 мл клубочкового филтратата), но и даёт возможность определить функциональные резервные возможности почки, а также изучить основные гомеостатические функции – экскреторную, осморегулирующую, волюмо- и ионорегулирующую с анализом влияния степени возрастания СКФ на альбуминурию, лейкоцитурию и эритроцитурию.

Стоит отметить, что, несмотря на то, что для большинства испытуемых было характерным наличие избыточной массой тела или ожирения, а количество выпиваемого водно-солевого раствора варьировалось в границах от от 290 до 800 мл, проводимая проба ни у кого не вызывала нежелательных реакций, не влияя ни на уровень артериального давления, ни на общее самочувствие. Также при изучении осморегулирующей, волюмо- и ионорегулирующей функции почек учитывалась терапия, которую принимали пациенты с СД I и II типа, - инсулинотерапия, таблетированные сахароснижающие препараты группы глимепирида и метформина, сердечно – сосудистая терапия препаратами группы ингибиторов АПФ, блокаторами рецепторов ангиотензина- 2, антагонистами кальция, селективными бета-блокаторами, центральными альфа блокаторами и т.д. для избежания искажений при анализе результатов. Накануне проведения данной пробы пациенты были предупреждены о регламентированном режиме питья и потреблении соли, а также о степени физической активности, кроме того принимаемые медицинские препараты

пациентов были проанализированы и не оказывали влияния на последующие этапы исследования, к примеру, диуретики у больных с сахарным диабетом не назначались.

При анализе основных гомеостатических функций почек по группам больных с СД II и I типа наблюдались следующие изменения:

При СД II типе и ХБП I стадии после водно-солевой нагрузки в объёме от 232 до 550 мл, в среднем 435 ± 37 мл, количество мочи составило от 110 до 360 мл, в среднем $248,6 \pm 55,5$ мл. Реабсорбция воды у пациентов находилась в пределах 91 – 99 %, в среднем 96 ± 1 %, а процент выделенной жидкости варьировал от 25 до 103 %, в среднем $7,95 \pm 13$ %. При этом % выведенного Na составил от 44,44 до 287,72 %, в среднем $169,8 \pm 51,5$, что вчетверо больше среднего показателя содержания Na в выпитом водно-солевом растворе. Осмоляльность мочи находилась в пределах 232 - 953 мосмоль/л, в среднем 606 ± 120 мосмоль/кг, а экскреция ОАВ составляла $147 \pm 42,7$ мосмоль/час.

При СД II типе и ХБП II стадии после водно-солевой нагрузки в объёме от 300 до 600 мл, в среднем 465 ± 50 мл, диурез составил от 20 до 600 мл, в среднем $220 \pm 101,7$ мл, при этом реабсорбция воды составляла 87 – 99,5 %, в среднем 95 ± 2 %, а процент выделенной жидкости - 3,3 – 125 %, в среднем $48,1 \pm 21,7$ %. Фракция выведенного Na составила от 6,82 до 164,49 %, в среднем $95,32 \pm 28,98$ %, что вдвое больше среднего показателя содержания Na в водно-солевом растворе. Осмоляльность мочи находилась в пределах 127-1022 мосмоль/л, в среднем 623 ± 170 мосмоль/кг, а экскреция ОАВ составляла $114 \pm 47,6$ мосмоль/час.

При СД II типе и ХБП III а стадии после водно-солевой нагрузки, объёмом от 290 до 600 мл, в среднем 432 ± 59 мл, диурез колебался от 80 до 310 мл, в среднем $179 \pm 48,4$ мл, при этом реабсорбция воды составила в среднем 94 ± 2 , находясь в пределах от 87 до 98 %, а процент выделенной жидкости - в среднем $42,7 \pm 11,5$ %, варьируя от 13 до 72,9 %. Фракция выведенного от выпитого Na составила от 18,07 до 308,22 %, в среднем

128,1 ± 55,4 %, что втрое превышало средний показатель содержания Na в водно-солевом растворе. Осмоляльность мочи составляла 275 - 1038 мосмоль/л, в среднем 630 ± 124 мосмоль/кг, а экскреция OAB - 104 ± 26,2 мосмоль/час.

При СД II типа и ХБП III б стадии после водно-солевой нагрузки, в объёме 300 - 800 мл, в среднем 443 ± 80 мл, диурез варьировал от 70 до 250 мл, в среднем 1535 ± 32,5 мл, а реабсорбция воды составила от 88 до 97 %, в среднем, 94 ± 2 %, при этом процент выделенной жидкости был от 12,8 до 52 %, в среднем 38,7 ± 10,1 %. Фракция выведенного от выпитого Na составила от 8,81 до 356,97 %, в среднем 128,1 ± 62,6 %, что втрое превышало средний показатель содержания Na в водно-солевом растворе. Осмоляльность мочи составляла 435-1060 мосмоль/л, в среднем 675 ± 119 мосмоль/кг, а экскреция OAB составляла 98.2 ± 26,7 мосмоль/час.

При СД I типа и ХБП I стадии после водно-солевой нагрузки в объёме от 300 до 670 мл, в среднем 392 ± 66,8 мл, диурез составил от 60 до 350 мл, в среднем 176 ± 58,3 мл, а реабсорбция воды варьировала от 94 до 99 %, в среднем составляя 97 ± 1, при этом процент выделенной жидкости колебался в пределах от 18,5 до 116,7 %, в среднем 46,1 ± 17,5 %. Фракция выведенного Na составила от 24,3 до 327 %, в среднем 155 ± 64,5 %, что втрое превышало средний показатель содержания Na в водно-солевом растворе. Осмоляльность мочи находилась в пределах 345 - 1013 мосмоль/л, в среднем 718 ± 126 мосмоль/кг, а экскреция осмотически активных веществ составляла 118 ± 45,4 мосмоль/час.

При СД I типа и ХБП II стадии после водно-солевой нагрузки, объёмом от 270 до 503 мл, в среднем 353 ± 38,6мл, диурез колебался от 90 до 520 мл, в среднем 213 ± 77,8 мл, а реабсорбция воды варьировала от 88 до 99 %, в среднем составляя 95 ± 2, при этом процент выделенной жидкости варьировал от 29,8 до 140,5 % в среднем 59,5 ± 20,4 %. Фракция выведенного Na составила от 54,6 до 275 %, в среднем 146 ± 40 %, что вчетверо больше выпитого Na водно-солевого раствора. Осмоляльность мочи составляла 362

– 929 мосмоль/л, в среднем 575 ± 84 мосмоль/кг, при этом выведение осмотически активных веществ было $113 \pm 31,3$ мосмоль/час.

Следовательно, проведение водно-солевой пробы позволило прийти к заключению о том, что у пациентов с сахарным диабетом сохранялась высокая способность к регуляции осмотического гомеостаза (выведение воды и осмотически активных веществ) на разных стадиях развития ХБП, причём практически в полном объёме, несмотря на наличие мочевого синдрома и даже снижение СКФ, что достигалось путём снижения реабсорбции и за счёт увеличения СКФ во время водно-солевой нагрузки. Столь же эффективно поддерживалась волюмо- и ионорегулирующая функция почек, судя по выведению натрия и калия.

Было обнаружено, что возрастание СКФ₆₀ во время водно-солевой пробы в ряде случаев сопровождается увеличением потери с мочой альбумина, лейкоцитов и эритроцитов по сравнению с классической пробой по Нечипоренко, что позволяет судить о скрытой альбуминурии, эритроцитурии, лейкоцитурии. А так как по мере прогрессирования ХБП наблюдается тенденция к увеличению экскреции вышеперечисленных параметров, как за 1 времени, так и на 1 ммоль креатинина, и на 1 мл клубочкового фильтрата, как показано в нашем исследовании, то становится понятным, почему у многих пациентов незадействованы функционирующие нефроны при сохранённом ФПР – такие потери органических соединений нерациональны для организма, особенно белка и электролитов.

Полученные данные по альбуминурии, основного диагностического критерия мочевого синдрома, со сбором мочи по Нечипоренко и Гоженко в зависимости от типа сахарного диабета и стадии ХБП будут приведены ниже:

У больных с СД II типа при ХБП I стадии, во время водно-солевой пробы концентрация альбумина в моче колебалась от 0,01 до 0,08 г/л, в среднем $0,027 \pm 0,01$, при этом экскреция альбумина варьировала от 0,05 до 0,1933, в среднем составляя $0,11 \pm 0,06$ мг/мин. При перерасчёте на 1 ммоль креатинина, экскреция альбумина находилась в пределах 2 - 26,36 мг/ ммоль,

в среднем $7,96 \pm 4,87$ мг/ммоль, т.е. в 11 из 14 случаев наблюдалась умеренно повышенная мочевая экскреция альбумина. При расчёте на 1 мл клубочкового фильтрата значения достигали от 378×10^{-6} до 4255×10^{-6} мг, в среднем составляя $0,0007 \pm 0,0002$. При сравнении альбуминурии со сбором мочи по Нечипоренко и по Гоженко после водно-солевой нагрузки, установлено, что концентрация альбумина в моче в 28,5 % случаев увеличивалась, а в 64,3 % случаев не изменялась, но отмечалась тенденция к возрастанию с $0,02 \pm 0,002$ до $0,027 \pm 0,01$ г/л.

У больных с СД II типа при ХБП II стадии, во время водно-солевой пробы концентрация альбумина в моче колебалась от 0,01 до 0,15 г/л, в среднем $0,033 \pm 0,021$, при этом экскреция альбумина варьировала от 0,0267 до 0,15, в среднем составляя $0,08 \pm 0,03$ мг/мин. При перерасчёте на 1 ммоль креатинина, экскреция альбумина находилась в пределах 1,548 - 13,04 мг/ммоль, в среднем $6,54 \pm 2,54$, и в 10 из 14 случаев наблюдалась умеренно повышенная мочевая экскреция альбумина. При расчёте на 1 мл клубочкового фильтрата значения достигали от 338×10^{-6} до 2312×10^{-6} мг, в среднем составляя $0,0011 \pm 0,0004$. При сравнении альбуминурии со сбором по Нечипоренко и по Гоженко после водно-солевой нагрузки, установлено, что концентрация альбумина в моче в 35,7 % случаев увеличивалась, а в 57,1 % случаев не изменялась, но в целом, средние показатели возрастали с $0,02 \pm 0$ до $0,033 \pm 0,021$ г/л.

У больных с СД II типа при ХБП III а стадии, во время водно-солевой пробы концентрация альбумина в моче колебалась от 0,02 до 0,05 г/л, в среднем $0,024 \pm 0,005$, при этом экскреция альбумина варьировала от 0,0333 до 0,155, в среднем составляя $0,07 \pm 0,02$ мг/мин. При перерасчёте на 1 ммоль креатинина, экскреция альбумина находилась в пределах 1,919 - 11,76 мг/ммоль, в среднем $4,63 \pm 1,98$, что означает, что в 8 из 14 случаев наблюдалась умеренно повышенная мочевая экскреция альбумина. При расчёте на 1 мл клубочкового фильтрата её значения достигали от 452×10^{-6} до 2685×10^{-6} мг, в среднем составляя $0,0013 \pm 0,0004$. При сравнении альбуминурии со

сбором по Нечипоренко и по Гоженко после водно-солевой нагрузки, установлено, что концентрация альбумина в моче в 28,5% случаев увеличивалась, а в 7,1 % случаев уменьшалась, и средние показатели составили $0,024 \pm 0,009$ и $0,024 \pm 0,005$ г/л, соответственно.

У больных с СД II типа при ХБП III б стадии во время водно-солевой пробы концентрация альбумина колебалась в пределах от 0,02 до 1,8 г/л, в среднем $0,2 \pm 0,06$ г/л, при этом экскреция альбумина варьировала от 0,0233 до 7,5, в среднем составляя $0,73 \pm 0,2$ мг/мин. При перерасчёте на 1 ммоль креатинина, экскреция альбумина находилась в пределах 1,217 - 252,8, в среднем $30,8 \pm 12,5$ мг / ммоль креатинина, а это означает, что у 7 из 14 человек были обнаружены умеренно повышенные уровни САК, а у 3 – высокие уровни экскреции альбумина. При расчёте на 1 мл клубочкового фильтрата значения альбуминурии достигали от 606×10^{-6} до $214\,286 \times 10^{-6}$ мг, в среднем составляя $0,0201 \pm 0,004$. При сравнении альбуминурии при пробе по Нечипоренко и Гоженко после водно-солевой нагрузки, установлено, что концентрация альбумина в моче в 64,3% случаев увеличивалась, и средние показатели альбуминурии возрастали с $0,14 \pm 0,04$ до $0,2 \pm 0,06$ г/л.

У больных с СД I типа при ХБП I стадии во время водно-солевой пробы концентрация альбумина колебалась в пределах от 0,02 до 0,18 г/л, в среднем $0,03 \pm 0,01$, при этом экскреция альбумина варьировала от 0,02 до 0,54, в среднем составляя $0,1 \pm 0,03$ мг/мин. При перерасчёте на 1 ммоль креатинина, экскреция альбумина находилась в пределах 1,385 - 42,63, в среднем $6 \pm 3,18$ мг/ммоль креатинина, что означает, что у 6 из 14 человек были обнаружены умеренно повышенные уровни САК, а у 1 – высокие уровни экскреции альбумина. При расчёте на 1 мл клубочкового фильтрата значения альбуминурии достигали от 0,0002 до 0,0051 мг, в среднем составляя $0,001 \pm 0,0004$. При сравнении альбуминурии со сбором по Нечипоренко и по Гоженко после водно-солевой нагрузки, установлено, что концентрация альбумина в моче в 28,6 % случаев увеличивалась, однако

средние показатели альбуминурии не сильно отличались между группами, составляя $0,03 \pm 0,01$ и $0,03 \pm 0,011$ г/л, соответственно.

У больных с СД I типа при ХБП II стадии во время водно-солевой пробы концентрация альбумина колебалась в пределах от 0,02 до 0,52 г/л, в среднем $0,06 \pm 0,03$, при этом экскреция альбумина варьировала от 0,037 до 4,507, в среднем составляя $0,39 \pm 0,27$ мг/мин. При перерасчёте на 1 ммоль креатинина, экскреция альбумина находилась в пределах 1,622 – 216,3, в среднем $18,7 \pm 12,5$ мг/ммоль креатинина. Так, что у 10 из 14 человек были обнаружены умеренно повышенные уровни САК, а у 1 – высокие. При расчёте на 1 мл клубочкового фильтрата значения альбуминурии достигали от 0,0005 до 0,057 мг, в среднем составляя $0,005 \pm 0,004$. При сравнении альбуминурии со сбором по Нечипоренко и по Гоженко после водно-солевой нагрузки, установлено, что концентрация альбумина в моче в 21,4 % случаев увеличивалась и отмечалась тенденция к нарастанию альбуминурии после водно-солевой пробы с $0,049 \pm 0,018$ до $0,06 \pm 0,03$ г/л.

Таким образом, по мере снижения СКФ у пациентов с сахарным диабетом наблюдается тенденция к более выраженным потерям белка, лейкоцитов и эритроцитов, по сравнению с нефрологически здоровыми людьми, особенно резкое увеличение экскреции, как за единицу времени и 1 ммоль креатинина, так и на 1 мл клубочкового фильтрата, наблюдается при ХБП III б стадии у больных с СД II типа и при ХБП II стадии у больных с СД I типа.

Приведенные данные подтверждают целесообразность использования пробы с водно-солевой нагрузкой как для выявления, так и, особенно, для оценки степени повреждения нефронов.

Известно, что прогрессирование ХБП с переходом в ХПН обусловлено темпами гибели нефронов с развитием склеротических изменений, и в настоящем исследовании показано на примере изучения ФПР, что даже при наличии явных маркеров повреждений почек, альбуминурии более 3 мг/ммоль и других изменений в мочевом осадке, наряду со

снижением СКФ, гиперкреатинемией, плохом гликемическом контроле и развитии АГ, функциональное состояние нефронов у большинства пациентов не только позволяло увеличивать СКФ₆₀ в условиях водно-солевой нагрузки, но и повышать её до уровня нефрологического стандарта : среди пациентов с СД II типа в 78,6 % случаев при ХБП I стадии, в 50 % случаев при ХБП II стадии, в 57,1 % случаев при ХБП III а стадии и в 35,7 % случаев при ХБП III б стадии, и среди пациентов с СД I типа в 92,8 % случаев при ХБП I стадии и в 50% случаев при ХБП II стадии.

А значит, только определение ФПР даёт возможность оценить массу функционирующей паренхимы и, соответственно, степень гломерулосклероза, что позволяет мониторировать истинное количество функционирующих нефронов, как при начальных признаках развития ХПН (при СКФ менее 60мл/мин), так и выявить гибель нефронов в условиях внутриклубочковой гипертензии и гиперфльтрации при клиническом и лабораторном благополучии.

Важно подчеркнуть то, что сохранение ФПР, даже при ХБП с явлениями гиперкреатинемии, свидетельствует о сохранности нефронов, которые повреждены, но важно, что они способны к восстановлению, следовательно, эти данные являются обоснованием для проведения нефропротекторной терапии.

Таким образом, на основании данных по осуществлению осмо - , ионо- и волюморегулирующей функции почек и состояния ФПР у больных с СД I и II типа на разных стадиях развития ХБП, можно утверждать, что гибель нефронов нельзя отождествлять со снижением СКФ до 30 мл / мин и нарастанием гиперкреатинемии, как и, наоборот, СКФ более 90 мл / мин и клинико-лабораторное благополучие не гарантирует отсутствие нефросклероза у таких больных, а может временно компенсироваться за счёт внутриклубочковой гипертензии и гиперфльтрации нефронов, которые ещё справляются с нагрузкой.

ВЫВОДЫ

1. У всех больных с СД I и II типа диагностировалась ДН с прогрессированием в ХБП, судя по стойким изменениям со стороны мочевого синдрома, наиболее значимым элементом которого является альбуминурия и снижению СКФ.
2. При изучении повреждений почек по данным мочевого синдрома в патогенезе ХБП обнаружено, что по мере снижения СКФ нарастает экскреция альбумина, лейкоцитов и эритроцитов как на 1 ммоль креатинина, так и на 1 мл клубочкового фильтрата, особенно при ХБП III б стадии у больных с СД II типа и при ХБП II стадии у больных СД I типа.
3. При сравнении диагностических возможностей водно-солевая нагрузки с 0,5 % раствором хлорида натрия в объёме 0,5 % от массы тела и пробы по Нечипоренко, установлено, что водно-солевая проба не только обладает явными преимуществами (высокая информативность, стандартизованность, возможность оценить экскрецию за 1 времени, рассчитав на 1 ммоль креатинина и 1 мл клубочкового фильтрата), но и даёт более объективное представление об истинных потерях альбумина и других элементов мочевого осадка.
4. Установлено, по данным изучения особенностей осморегулирующей функции почек в условиях водно-солевой нагрузки с 0,5 % раствором хлорида натрия у больных с СД I и II типа, что на разных стадиях развития ХБП, вплоть до стадии III б, почки эффективно регулируют водно-солевой гомеостаз, показатели осмоляльности мочи и экскреции осмотически активных веществ у пациентов, в целом, сопоставимы с группой контроля.
5. Показано, по результатам изучения особенностей волюморегулирующей и ионорегулирующей функции почек у больных с СД I и II типа в условиях водно-солевой нагрузки, что показатели

концентрации и мочевой экскреции ионов калия и натрия значительно варьируют у больных, независимо от стадии ХБП и типа СД, и даже превышают аналогичные показатели группы контроля.

6. У нефрологически здоровых лиц при водно-солевой нагрузке функциональный почечный резерв составил от 44,5 до 220,3 % в результате увеличения СКФ от исходных величин, находящихся в пределах 61- 113 мл/мин, до уровня СКФ₆₀ 88,2 – 313,9 мл/мин по данным клиренса креатинина. У 94,6 % больных с СД II типа и у 96,4 % больных с СД I типа, функциональный почечный резерв находился в пределах нормальных величин, составляя от 18,3 до 516,7 %.
7. При изучении особенностей функционального почечного резерва у больных с СД I и II типа в патогенезе ХБП было обнаружено, что несмотря на альбуминурию более 3 мг/ммоль, снижение СКФ, гиперкреатинемию, плохой гликемический контроль и развитии АГ, функциональное состояние клубочка у 94,6 % пациентов с СД II типа и у 96,4 % пациентов с СД I типа позволяло увеличивать СКФ₆₀ в условиях водно-солевой нагрузки.
8. При оценке массы функционирующей паренхимы было установлено, что среди пациентов с СД II типа в 78,6 % случаев при ХБП I стадии, в 50 % случаев при ХБП II стадии, в 57,1 % случаев при ХБП III а стадии и в 35,7 % случаев при ХБП III б стадии, и среди пациентов с СД I типа в 92,8 % случаев при ХБП I стадии и в 50% случаев при ХБП II стадии масса функционирующей паренхимы не только достаточна, но и количество функционирующих нефронов близко к нефрологическому стандарту.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Распространенность сахарного диабета в Украине увеличилась в полтора раза: (Информация для прогнозов) [Электронный ресурс]: Институт эволюционной экономики. – 2015. – Режим доступа: http://iee.org.ua/ru/prog_info/34114/.
2. 14 ноября 2015 года Всемирный День борьбы с диабетом (РИА Новости) [Электронный ресурс]: Режим доступа: <http://ria.ru/spravka/20151114/1319345248.html>.
3. Нефрология в Украине : вчера, сегодня, завтра (Медичний портал) [Электронный ресурс] : Інфомедіа Здоров'я України. - опубл. 01.04. 2015. - Режим доступа: <http://health-ua.com/stati/nephrology/nefrologiya-v-ukraine-vchera-segodnya-zavtra.html>.
4. Тронько Н. Д. Государственная программа «Сахарный диабет» / Н. Д. Тронько, Б. Н. Маньковский // Лікування та діагностика. – 2009. – №1. – С. 58 – 59.
5. Porush J. M. Hypertension, diabetes mellitus and nephropathy / J. M. Porush, P. F. Faubert // London: Sience Preess. - 2010. – P. 9 – 12.
6. Шестакова М. В. Диабетическая нефропатия: стратегия нефропротекции / М. В. Шестакова // Международный эндокринологический журнал. – 2009. – №2 (8). – С. 18 – 23.
7. Мельчинская Е. Н. Основные подходы к лечению микрососудистых осложнений сахарного диабета / Е. Н. Мельчинская // MEDI.RU Диабетология. – 2011. – №1. – Режим доступа <http://medi.ru/doc/170512.htm>.
8. Каджарян В. Г. Диабетическая нефропатия: Современные принципы профилактики и лечения / В. Г. Каджарян, П. П. Бидзиля, А. О. Соловьюк // Запорожский медицинский журнал. – 2011. – Т. 13. - №5. – С. 112 – 117.

9. Добронравов В. А. Эпидемиология диабетической нефропатии: общие и региональные проблемы: Обзор / В. А. Добронравов // Нефрология. - 2002. – Т. 6, № 1. - С. 16 - 22.
10. Сахарный диабет и нарушения углеводного обмена / Г. М. Кроненберг, Ш. Мелмед, К. С. Полонски [и др.] // (Серия: Эндокринология по Вильямсу). [Перев. под ред. И.И. Дедова]. - М.: Рид Элсивер, ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 448 с.
11. Snively C. Chronic Kidney Disease: Prevention and Treatment of Common Complications / C. Snivel, C. Gutierrez // Am. Pham. Physician. – Nov.15, 2004. – V.70, №10. – P. 1921 – 1928.
12. Biomarkers in kidney and heart disease / A. S. Maisel, N. Katz, H. L. Hillege [et al.] // Nephrology Dialysis Transplantation. — 2011. — 26 (1) — P. 62 — 74.
13. Mogensen C. E. Definition of diabetic renal disease in insulindependent diabetes mellitus based on renal function tests / C. E. Mogensen // The Kidney and Hypertension in Diabetes Melitus. – Boston: Kluwer. – 2000. – P. 13 – 28.
14. Luke R. G. Hypertensive nephrosclerosis: pathogenesis and prevalence. Essential hypertension is an important cause of end—stage renal disease / R. G. Luke // Nephrology Dialysis Transplantation. — 1999. — 14. — P. 2271 — 2278.
15. Udani S. Epidemiology of hypertensive kidney disease / S. Udani, I. Lazich, G. L Bakris // Nat Rev Nephrol. — 2011. — 7(1). — P. 11 — 21.
16. Дедов И. И. Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике, лечении, профилактике / И. И. Дедов // Сахарный диабет.- 2010.- № 3.- С.6–13.
17. Daugirdas John T. Handbook of Dialysis / T. John. Daugirdas, G. Peter. Blake, S. Todd. Ing // Hypertension / Carmine Zoccali, 4th ed. — 2007. — P. 509 - 521.
18. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey / V.

Coresh, B. C. Astor, T. Green [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* — 2003. — Vol. 41(1). — P. 1 — 12.

19. Хроническая болезнь почек и нефропротективная терапия: метод. руководство для врачей / Е. М. Шилов, М. Ю. Швецов, И. Н. Бобкова [и др.] ; под ред. Е. М. Шилова. — М., 2012. — 76 с.

20. Balmier J. ABO-incompatible transplantation — a safe way to perform renal transplantation / J. Balmier, M. Zaire // *Nephrol. Dial. Transpl.* – 2007. – Vol. 22, № 1. – P. 25 – 27.

21. Хронічна ниркова недостатність / Л. А. Пиріг, Д. Д. Іванов, О. І. Таран [та інш.]. – К. : Аврора-плюс, 2004. – 96 с.

22. Функціональний нирковий резерв при хронічних нефропатіях / А. І. Гоженко, С. Г. Котюжинська, Н. І. Бурлака [та інш.] // *Актуальные проблемы транспортной медицины.* – 2007. – № 1. – С. 131–134.

23. Дедов И. И. Сахарный диабет и артериальная гипертензия / И. И. Дедов, М. В. Шестакова // М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2006.- 234 с.

24. K/DOQI: Клинические практические рекомендации по хроническому заболеванию почек: оценка, классификация и стратификация. — URL: <http://www.dialysis.ru/standard/doqi-ckd/g7.htm>.

25. Иванов Д. Д. Микроальбуминурия: взгляд нефролога / Д. Д. Иванов // *Медицинская газета.* — 2008. — № 21/1. — С. 18—19.

26. Heerspink H. Effects of sulodexide in patients with type 2 diabetes and persistent Albuminuria / Heerspink H. // *Nephrol. Dial. Transpl.* – 2008. – Vol. 23. – P. 1946–1954.

27. Кондратьев Я. Ю. Полиморфные генетические маркеры и сосудистые осложнения сахарного диабета / Кондратьев Я. Ю., Носиков В. В. // *Проблемы эндокринологии.* – 2008. – Т. 12, №4. – С. 13–18.

28. Vanholder R. The future of European Nephrology ‘Guidelines’ – a declaration of intent by European Renal Best Practice (ERBP) / R. Vanholder, B. C. Astor, T. Green [et al.] // *NDT Plus.* - 2009. - № 2. – P. 213 - 321.

29. Consensus document for the detection and management of chronic kidney disease / A. Martínez - Castelao, M. Arnadóttir, P. Nilsson - Ehle [et al.] // *Nefrologia*. - 2014. - № 34 (2). - P. 243 - 262.
30. NICE National Institute for Health and Care excellence, Chronic kidney disease: Early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care, National Institute for Health and Care excellence clinical guideline (2014); 182.
31. Арутюнов Г. П. Гиперфльтрация при артериальной гипертензии: механизм развития, методы выявления и пути коррекции / Г. П. Арутюнов, Л. Г. Оганезова // *Сердце*. — 2009. — № 3. — С. 131—137.
32. Эпоним: Проба Реберга-Тареева // *Клиническая нефрология*. — № 6. — 2010. — С. 78—79.
33. Kravchuk A. Clinical Pathophysiology of Proteinuria in Diabetics / A. Gozhenko, A. Kravchuk [et al.] // *Journal Of Health Sciences*. – 2013. – N.3 (10). – P. 635-648.
34. Гоженко А. І. “Приховане” ушкодження проксимального відділу нефрону / А. І. Гоженко, Ю. Є. Роговий, О. С. Федорук // *Одеський медичний журнал*. – 2001. – №5. – С.16–19.
35. Іванов Д. Д. Дискусія щодо нефрологічного консенсусу по прийняттю класифікації хронічних захворювань нирок і хронічної ниркової недостатності в Україні / Д. Д. Іванов // *Актуальні проблеми нефрології: Зб. наук. Праць*. – Київ. – 2004. – Вип.10. – С.20 – 24.
36. Клубочкова фільтрація та функціональний нирковий резерв у нефрологічно здорових працівників залізниці м. Ковеля / А. В. Кравчук, О. О. Жижневська, Л. В. Романів [та інш.] // *Актуальні проблеми транспортної медицини: навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія*. – 2013. – Вип. № 1 (31). – С.90 – 97.
37. Функциональный почечный резерв у детей с хроническим вторичным пиелонефритом / С. В. Мальцев, Э. И. Землякова, Т.В. Михайлова [и др.] // *Педиатрия*. – 2005. – №6. – С.22 – 24.

38. Габбасова Н. В. Сопоставление скорости клубочковой фильтрации, функционального почечного резерва и уропротеинограмм у больных с единственной почкой / Н. В. Габбасова, Л. В. Красных, М. В. Габбасов // Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины. – СПб. – 2002. – С. 164.
39. Гоженко А. И. Патопфизиология почек: от эксперимента к клинике / А. И. Гоженко // Актовая речь на торжественном заседании Ученого совета Украинского НИИ медицины транспорта 16.02.2013. – Одесса. – 2013. – 32 с.
40. Кравчук А. В. Функціональний нирковий резерв у здорових осіб та хворих на хронічну хворобу нирок: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец.14.03.04 / А. В. Кравчук.- Чернівці: [б. и.], 2015. - 19 с.
41. Гоженко А. И. Функциональный почечный резерв: механизмы, методики определения и диагностическое значение/ А. В. Хоминич, А. И. Гоженко // Нефрология. – 2009. – Т.13, №3. – С.149.
42. Возрастные особенности состояния почечного функционального резерва у интактных крыс / А. И. Гоженко, С. И. Доломатов, Л. В. Романив [и др.] // Клінічна та експериментальна патологія. – 2005. – Т.4, №3. – С.42–45.
43. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные положения, определения, диагностика, скрининг, подходы к профилактике и лечению : Рабочая группа членов правления научного общества нефрологов России / А. В.Смирнов, Е. М. Шилов, И. Н. Бобкова [и др..] // Клиническая нефрология. - 2012. - №4. – 51 с.
44. Гоженко А. И. Функциональный почечный резерв у больных с сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек / А. И. Гоженко, Е. С. Кузнецова, Е. Н. Кузнецова // Ж. Нефрология и диализ. - 2014. - № 4 (Том 19). - С. 95 - 99.
45. Состояние функционального почечного резерва у больных с сахарным диабетом 2 типа / Е. С. Кузнецова, С. Г. Кузнецов, В. В. Шухтин [и др.] // Ж. Буковінський медичний Вісник. - 2015. - № 3(75). - С. 85 - 89.

46. A correlation between the renal functional reserve and glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes / Kuznetsova E. S. , Kuznetsov S. G., Bobryk L. M [et al.] // Ж. Актуальные проблемы транспортной медицины. - 2015. - № 1 (39). - С. 161 - 166.
47. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO / IDF consultation. Geneva: World Health Organization; 2006.
48. American Diabetes Association Expert Committee. Report of the Expert Committee on the Description of Diabetes Categories of Glucose. Diabetes Care. - 2003. - 26 (Suppl 1). - P. 5 – 20.
49. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030 / D. R. Whiting, L. Guariguata, C. Weil [et al.] // Diabetes Res Clin Pract.- 2011.- 94.- P. 311–321.
50. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus // Diabetes Care. - 2000. - №2 (Suppl 1). - P. 4 – 19.
51. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus // Diabetes Care. - 2007. - № 20. - P. 1183 – 1197.
52. IDF Diabetes Atlas, 5th edition [Internet]. Africa (AFR). Brussels: International Diabetes Federation; 2012. Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/africa> [accessed 23 April 2013].
53. Arnadottir M. Has parathyroid hormone any influence on lipid metabolism in chronic renal failure? / M. Arnadottir, P. NilssonEhle // Nephrology Dialysis Transplantation. - 1995. - №10. - P. 2381 – 2382.
54. Лапчинская И. И. В центре внимания нефрологов диабетическая нефропатия / И. И. Лапчинская // Здоров'я України.- 2015: <http://health-ua.com/article/626.html>.
55. Стандарты медицинской помощи при сахарном диабете – 2013 (выдержки из резюмирующей части рекомендаций ADA, 2013).- http://care.diabetesjournals.org/content/36/Supplement_1/S11.full //

56. Blood glucose control and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes / R. P. Radermecker, J. C. Philips, B. Jandrain [et al.] // Results of ACCORD, ADVANCE and VA-Diabetes trials. Rev Med Liege. - 2008, Jul-Aug.- № 63(7-8).- C. 511–8.
57. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 352 (9131). - 1998. - P. 837 – 853.
58. Karalliedde J. ACCORD and ADVANCE: a tale of two studies on the Merits control in type 2 diabetic patients/ J. Karalliedde, L. Gnudi // Nephrol Dial Transplant. - 2008 Jun. - №23(6). - P. 1796–1798.
59. Levey A. S. The definition, classification and prognosis of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) / A. S. Levey, P. E. de Jong, J. L. Coresh // Kidney Int. – 2010. – Vol. 67. – P. 2089 – 2100.
60. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative // Am J Kidney Dis. — 2002. — Vol. 39, (Suppl 2). — P. 1 - 266.
61. Centers for Disease Control and Prevention. National Chronic Kidney Disease Fact Sheet: General Information and National Estimates on Chronic Kidney Disease in the United States, 2010. Atlanta [Internet resource]: U. S. Department of Health and Human Services, CDC.- 2010.- Accessed at. www.cdc.gov/diabetes/pubs/factsheets/.
62. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Chronic Kidney Disease Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney int. Suppl. – 2013. - 3. - P. 1 - 150.
63. Longitudinal follow-up study outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization / D. S. Keith, G. A. Nichols,

- C. M. Gullion [et al.] // Arch Internal Medicine . - 2004. - №164 (6). - P. 659 - 653.
64. Rajasheka A. Diseases with renal manifestations / A. Rajashekar, M. A. Perazella, S. Crowley // Prim. Clinical Office Pract. – 2008. – Vol.35. – P. 297 – 328.
65. Risdon R. A. Pathophysiology of chronic kidney diseases / R. A. Risdon, L. Schainuk // N. Engl. J. Med. – 1970. – V.19 (11). – P.1148 – 1156.
66. A report with consensus statements of the International Society of Nephrology 2004 Consensus Workshop on Prevention of Progression of Renal Disease, Hong Kong, June 29, 2004 // Kidney Int Suppl. - 2005. -94: S2 - S7.
67. Risdon R. A. Relationship between renal function and histologic changes found in renal biopsy specimens from patients with persistent glomerulonephritis / R. A. Risdon, J. C. Sloper, H. E. De Wardener // Lancet. — 1968. — Vol. 2 (7564). — P. 363 - 366.
68. National Kidney Foundation. K/DOKI clinical practice guidelines for chronic kidney diseases: evaluation, classification and stratification // Am. J. Kidney Dis. – 2012. – V.39 (suppl.1). – P. 17 – 31.
69. Наточин Ю. В. Новый подход к интегративной функциональной характеристике почек при разных типах диуреза / Ю. В. Наточин, А. В. Кутина // Нефрология. – 2009. – Т.13, №3. – С.19 – 23.
70. Chronic kidney disease is common: What do we do next? / I. Coresh, L. Stevens, A. Levey // Nephrol. Dial. Transplant. – 2010. – Vol. 23. – P. 1122 – 1125.
71. Eddy A. A. Progression in chronic kidney disease / A.A. Eddy // Adv. Chronic Kidney Dis. – 2010. – Vol.12. – P. 353 – 365.
72. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals / H. C. Gerstein, J. F. Mann, Q. Yi [et al.] // JAMA. — 2001. — Vol. 286. — P. 421 - 426.
73. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation forest mated glomerular filtration rate / K. Matsushita, B.

K.Mahmodi, M. Woodward [et al.] // JAMA. — 2012. — Vol. 307. — P. 1941 - 1951.

74. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis / K. Matsushita, M. Velde, B.C. Astor [et al.] // Lancet. — 2010. — Vol. 375. — P. 2073-2081.

75. Chronic kidney disease and mortality and morbidity among patients with established cardiovascular disease: a West of Ireland community-based cohort study / L. G.Glynn, D. Reddan, J. Newell [et al.] // Nephrol Dial Transplant . - 2007; 22(9). - P. 2586 - 2594.

76. Evaluation of the Chronic Kidney Disease : Epidemiology Collaboration equation for estimating the glomerular filtration rate in multiple ethnicities / L. A. Stevens, M. A. Claybon, C. H. Schmid [et al.] // Kidney Int. - 2011. - P. 555 – 562.

77. R. J. Giassock. Screening for the Chronic Kidney Disease with eGFR : Doubts and dangers / R. J. Giassock, C. Winearls // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2008. – №3. – P. 1563 – 1569.

78. Смирнов А. В. Проблема оценки скорости клубочковой фильтрации в современной нефрологии: новый индикатор – цистатин С / А. В. Смирнов, И. Г. Каюков, А. М. Есаян // Нефрология. – 2005. – Т.9, № 3. – С.16–27.

79. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization / A. S. Go, G. M. Chertow, D. Fan [et al.] // N Engl J Med. - 2004; 351(13). - P. 1296 - 1305.

80. Vanholder R. Chronic kidney disease as a cause of cardiovascular morbidity and mortality / R. Vanholder, Z. Massy, A. Argiles // Nephrol. Dial. Transplant. - 2011. - Vol. 20. - P. 1048 – 1056.

81. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. Lancet / K. Matsushita, M. van der Velde, B. C. Astor [et al.] // Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. - 2010.- P : 2073 - 2081.

82. Ueda H. Factors affecting progression of renal failure in patients with type 2 diabetes / H. Ueda, E. Ishimura, T. Shoji // *Diabetes Care*. – 2003. – V.26. – P. 1530 – 1534.
83. Singbartl K. AKI in the ICU: definition, epidemiology, risk stratification, and outcomes / K. Singbartl, J. A. Kellum // *Kidney Int*. – 2012. – V.81. – P.819 – 825.
84. Kriz W. Pathways to nephron loss starting from glomerular diseases- insights from animal models / W. Kriz, Le Hir // *Kidney Int* . – 2005. - vol. 67 (2). - pp. 404-419.
85. Меерсон Ф. З. Адаптация к стрессорным ситуациям и стресслимитирующие системы организма / Под ред. Газетах О. Г. // *Физиология адаптационных процессов*. - 2010. – с. 267.
86. Смирнов В. М. Физиология человека: учебник для студентов мед. вузов / В. М. Смирнов М.: Медицина. - 2001 .— 608 с.
87. Chronic kidney disease and mortality and morbidity among patients with established cardiovascular disease: a West of Ireland community-based cohort study / L. G. Glynn, D. Reddan, J. Newell [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant*. – 2007. – Vol.22, №9. – P. 2586–2594.
88. Kimmelstiel P. Benign and Malignant Hypertension and Nephrosclerosis: A Clinical and Pathological Study/ Kimmelstiel P., Wilson C. // *Am J Pathol*.- 1936.- №12(1). - P. 45 – 82.
89. Focal segmental glomerulosclerosis plays a major role in the progression of IgA nephropathy. I. / G. S. Hill, K. E. Karoui, A. Karras [et. al.] // *Kidney Int*. – March 2, 2011. – Vol.79. - №6. – P. 635–642.
90. Focal segmental glomerulosclerosis plays a major role in the progression of IgA nephropathy. II. Light microscopic and clinical studies / G. S. Hill, K. E. Karoui, A. Karras [et. al.] // *Kidney Int*. – March 2, 2011. – Vol.79. - №6. – P. 643 – 654.
91. Шамхалова М. Ш. Факторы развития тубулоинтерстициального повреждения почек у больных сахарным диабетом / М. Ш. Шамхалова, К. О.

- Курумова, И. И. Клефтортова // Сахарный диабет. – 2010. – № 3. – С. 134 – 141.
92. Мухин И. В. Современные представления о факторах и механизмах прогрессирования хронической болезни почек и основные направления ренопротекции / И. В. Мухин, О. В. Морозенко // Український журнал нефрології та діалізу. – 2007. – №3 (15). – С. 45 – 49.
93. Editorial. Renal haemodynamics, vascular physiology, vascular pathology, experimental hypertension (W144—W188) // Nephrol. Dial. Transplant. - 2003. - V. 18. - P. 593 — 607.
94. Podocyte-specific deletion of dicer alters cytoskeleton dynamics and causes glomerular disease / S. J. Harvey, G. Jarad, J. Cunningham [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2008. – №19. – P. 2150 – 2158.
95. Podocyte-specific loss of functional micro-RNAs leads to rapid glomerular and tubular injury / J. Ho, K. H. Nig, S. Rosen [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2008. – №19. – P. 2069–2075.
96. Fornoni A. Role of inflammation in Diabetic Nephropathy / A. Fornoni, A. Ijaz, T. Tejada // Curr. Diab. Rev. – 2008. – №4. – P. 10 – 17.
97. Ferrera N. Vascular endothelial growth factor / N. Ferrera // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. - 2009.- № 29.-P. 789-791.
98. Кизуб И. В. Участие протеинкиназы С (ПКС) в механизмах нарушения сосудистого тонуса при сахарном диабете/ И. В. Кизуб, К. И. Клименко, А. И. Соловьев // Ж.Фарм. та лік. токсикологія. – 2015. - №3(44)
99. Кузьменко Ю. Ю. Морфофункціональні зміни судин гемомікроциркуляторного русла нирки в ранні терміни експерименту при дії великих доз метилтретбутилового ефіру / Ю. Ю. Кузьменко, О. О. Шевченко, Т. П. Куфтирева // Український морфологічний альманах. – 2009. – Т.7, №1. – С. 48 – 50.
100. Алавердян А. Р. Протеинкиназа С: от особенностей молекулярной структуры до возможной роли при развитии диабетической нейропатии / А. Р. Алавердян, Г. С. Варданян // 2009. - № 1. -Библ. 97 назв. - С. 19 - 28.

101. Kamp T.J. Regulation of Cardiac L-Type Calcium Channels by Protein Kinase A and Protein Kinase C/ T. J. Kamp, J. W. Hell // *Circ. Res.* 2000. Vol. 87(12). P. 1095 - 1102.
102. Синяченко О. В. Эндотелиальная дисфункция при гломерулонефрите : [монография] / О. В. Синяченко, С. В. Зяблицев, П. А. Чернобривцев. – Донецк : ООО "Типография "Новый мир", 2006. – 152 с.
103. Балаболкин М. И. Роль гликирования белков, окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений при сахарном диабете/ М. И. Балаболкин // *Сахарный диабет.* -2002. - №4. – С. 47 -58.
104. Бондарь И. А. Почки при сахарном диабете: патоморфология, патогенез, ранняя диагностика, лечение: Монография / И. А. Бондарь, В. В. Климонтов, И. П. Рогова, А. П. Надеев. – Новосибирск : Изд-во НГТУ, 2008. – 272 с.
105. Лебедева Н. О. Маркеры доклинической диагностики диабетической нефропатии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа / Н. О. Лебедева, О. К. Викулова // *Сахарный диабет.* 2012. - №2. - С. 38 - 45.
106. The enzymes. Hyaluronidases. Hydrolysis (sulfate esters, carboxyl esters, glycosides), hydration/ P. D. Boyer (ed.). K. Meyer, In: //Academic Press, New York. - 1971. - Vol. 5 . - P. 307 – 320.
107. Каменева Е. А. Сульфатированные гликозаминогликаны в диагностике диабетической ангиопатии / Е. А. Каменева // Сборник статей, посвященного 60-летию Государственного учреждения здравоохранения «Волгоградский областной центр медицинской профилактики». - 2005. - С. - 124.
108. Каменева Е. А. Определение сульфатированных гликозаминогликанов в сыворотке крови больных сахарным диабетом в диагностике диабетической ангиопатии / Е. А. Каменева // Межрегиональной научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Молодежь и наука: итоги и перспективы», Саратов.- 2006. - С.- 194 - 195.

109. Dietary protein induces endothelin-mediated kidney injury through enhanced intrinsic acid production / D. E. Wesson, T. Nathan, T. Rose [et al.] // *Kidney Int.* – 2007. – Vol.71, №3. – P. 210 – 217.
110. Дедов И. И. Диабетическая нефропатия/ И. И. Дедов, М. В. Шестакова // *Универсум Паблишинг.* - 2000. - С. 237 - 239.
111. Перерва Л. А. Роль эндотелиальной дисфункции в прогрессировании диабетической нефропатии // *Медицина сегодня и завтра.* - 2003. - №4. - С. 74-76.
112. Симпозиум 104 «Диабетическая нефропатия»/ А. И. Дядык, Е. В. Щукина, Н. Ф. Яровая [та інш.] // *Новости медицины и фармации.* - 2012.- №16.- с. 426.
113. Лобода О. М. Механізми розвитку та прогресування діабетичної нефропатії / О. М. Лобода, І. О. Дудар, В. В. Алексеева // *Клінічна нефрологія.* - 2010. - № 9. - С.46 - 50.
114. Бондарь И. А. Роль дисфункции клубочковых клеток в развитии диабетической нефропатии / И. А. Бондарь, В. В. Климонтов // *Проблемы эндокринологии* - 2006. - Т.52, №4. - С. 45 - 48.
115. Eddy A. A. Progression in chronic kidney disease / A. A. Eddy // *Adv. Chronic Kidney Dis.* – 2010. – Vol.12. – P. 353 – 365.
116. Fadili W. Chronic renal allograft dysfunction: risk factors, immunology and prevention / W. Fadili, A. Habib, I. Laouad // *Arab Journal of Nephrology and Transplantation.* – 2013. – V.6, №1. – P.45–50.
117. Urinary transforming growth factor- β in patients with diabetic nephropathy: implications for the pathogenesis of tubulointerstitial pathology / A. Bottinger, R.E. Gilbert, A. Akdeniz [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2001: 16.- P. 2442–2443.
118. Roy, H. Biology of endothelial growth factor / H. Roy, S. Bhardway, S. Ylä-Hertuala // *FEBS Lett.* – 2006. –Vol. 580. – P. 2879 – 2887.
119. Association between global leukocyte DNA methylation, renal function, carotid intima-media thickness and plasma homocysteine in patients with stage 2-4

chronic kidney disease / P. W. Nanayakkara, J. C. Kiefte-de Jong, C. D. Stehouwer [et al.] // *Nephrol. Dial. Transpl.* – 2008. – №23. – P. 2586–2592.

120. Taha A. S. Urinalysis for interleukin-8 in the non-invasive diagnosis of acute and chronic inflammatory diseases, Crosshouse Hospital, Scotland, UK / A. S. Taha // *Postgrad. Med. J.* 2003. 79. P. 159-163.

121. Бондарь И. А. Фибриногенные и антифибриногенные факторы роста в развитии диабетической нефропатии/ И. А. Бондарь, В. В. Климонтов, Е. М. Парфентьева // *Сибирский медицинский журнал.*- 2011.- Т.26.- № 4- 2.

122. Медведев Н. В. Апоптоз и интерстициальный фиброз в развитии ремоделирования миокарда у больных пожилого возраста с артериальной гипертонией/ Н. В. Медведев, Н. К. Горшунова // *Успехи геронтологии.* - 2013. - Т. 26, № 2. - С. 326-330.

123. Kalluri R. Epithelial-mesenchymal transition and its implications for fibrosis/ R. Kalluri, E. G. Neilson // *J. Clin. Invest.* 2003. V. 112. P. 1776-1784.

124. K/DOQI clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in chronic kidney disease // *Am. J. Kidney Dis.* – 2003. – Vol.41, №4. – P. 81–92.

125. Drüke T. B. Atherosclerosis in CKD: differences from the general population / T. B. Drüke, Z. A. Massy // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2010. – Vol. 6. – P. 723–735.

126. Yang F. Hyperhomocysteinemia and atherosclerosis/ F Yang, Tan H-M, H. Wang// *Acta Physiol Sin.*- 2005.- № 57(2).- P. 103-114.

127. Роль свободнорадикального опосредованного окислительного стресса в развитии диабетической полинейропатии/ О. В. Занозина, Г. П. Рунов, К. М. Беляков [и др.] // *Сахарный диабет.* — 2004. — № 3. — С. 22 - 24.

128. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Colaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol : a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. // *Lancet.* - 2010. - № 376. - P. 1670 - 1681.

129. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Cardiology (ESC) and the European

Atherosclerosis Society (EAS) / Z. Reiner, A. L. Calapano, G. De Backer [et al.] // Eur Heart J. - 2011. - № 32 (14). - P. 1769 -1818.

130. Мамедов М. Н. Особенности липидных нарушений у больных сахарным диабетом 2-го типа : в каких случаях следует применять статины? / М. Н. Мамедов // Кардиология.- 2006. - № 3. - С. 90—95.

131. Шулутко Б. И. Тубулоинтерстициальные воспалительные заболевания почек / Б. И. Шулутко, С. В. Макаренко // Нефрология. – 2004. – №1. – С.89–98.

132. Пиріг Л. А. Хронічна ниркова недостатність / Л. А Пиріг, Д. Д. Іванов, О. І. Таран // Київ : Аврора–плюс, 2004. – №21. – С.3–19.

133. Шестакова М. В. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек / М. В. Шестакова, И. И. Дедов // М.:МИА, 2009.

134. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения / Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, М.: МИА,- 2011.

135. Metabolic syndrome and chronic kidney disease in Okinawa, Japan / Н. Tanaka [et al.] // Kidney Int. — 2006. — Vol. 69 (2). — P.369-374.

136. Гоженко А.И. Состояние кровотока в корковом веществе почек при нефротоксической форме острой почечной недостаточности/ А. И. Гоженко [и др.] // Кровообращение. – 1986. – Т.19. - № 13. – С. 57-58.

137. Гоженко А. І. Патогенез токсичних нефропатій / А. І. Гоженко // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2006. – №2 (4). – С.9–15.

138. Данн М. Д. Почечные простагландины: влияние на экскрецию натрия и воды, систему ренин-ангиотензин, почечный кровоток и гипертензию / М. Д. Данн // Гормоны и почки М. Медицина, 1983.-С. 110-138.

139. Гоженко А. І. Роль оксиду азоту в молекулярно–клітинних механізмах функції нирок / А. І. Гоженко // Український біохімічний журнал. – 2002. – Т. 74, № 4а. – С.96–97.

140. Биологическая роль оксида азота при сахарном диабете/ О. Н. Бондаренко, Г. Р. Галстян, М. Б. Анциферов [и др.] // Сахарный диабет.- 2002. - №2. - С: 56-63.

141. Rebic, D. Influence of endothelin-1 and nitric oxide on left ventricular remodelling in patients on peritoneal dialysis [Electronic resource] / D. Rebic, S. Rasic, V. Rebic // *Ren Fail.* – 2013. – Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24059246>.
142. Ruiz M. L-arginine-induced glomerular hyperfiltration response: the roles of insulin and ANG II / M. Ruiz, P. Singh, S. C. Thomson // *Am. J. Physiology: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology.* – 2008. – Vol.294, № 5. – P. 1744–1751.
143. D'Amico G. Urinary protein and enzyme secretion as markers of tubular damage / G. D'Amico, C. Bazzi // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2003. – 12. – P. 639-643.
144. IP-10 and Mig production by glomerular cells in human proliferative glomerulonephritis and regulation by nitric oxide / P. Romagnani [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002. 13. P. 53-64.
145. Snively C. Chronic Kidney Disease: Prevention and Treatment of Common Complications / C. Snivel, C. Gutierrez // *Am. Pham. Physician.* – Nov.15, 2004. – V.70, №10. – P.1921–1928.
146. Effects of the angiotensin II type 1 receptor antagonist candesartan, compared with angiotensin converting enzyme inhibitors, on the urinary excretion of albumin and type IV collagen in patients with diabetic nephropathy/ A. Sato, M. Tabata, K. Hayashi [et al.] // *Clin. Exp. Nephrol.* – 2003; 7(3).- P. 215–220.
147. Barnett A. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy / A. Barnett, S. Bain, P. Bouter // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol.35. – P.1952–1961.
148. Role of microvascular endothelium in progressive renal disease /D.H.Kang, J. Kanellis, C. Hugo [et al.] // *Journal Am. Soc. Nephrol.* – 2002. – № 13. – P.806–816.
149. Lopez–Novoa Jm. Common pathophysiological mechanisms of chronic kidney disease: Therapeutic perspectives / Jm. Lopez–Novoa, C. Martinez–Saldago, A.Rodriguez–Pena // *Pharmacol. Ther.* – 2010. – Vol.128. – P.61–81.

150. Reduced number of circulating endothelial progenitor cells predicts future cardiovascular events: proof of concept for the clinical importance of endogenous vascular repair / C. Schmidt-Lucke, L. Rössig, S. Fichtlscherer [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111. – P. 2981–2987.
151. The cardio-ankle vascular index predicts chronic kidney disease in Japanese subjects / D. Maebuchi, M. Sakamoto, J. Fuse [et al.] // *Artery Research*. – 2013. – Vol. 7. – P. 48–53.
152. Reduction in microalbuminuria as an integrated indicator for renal and cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes / S. Araki, M. Haneda, D. Koya [et al.] // *Diabetes*. – 2007; 56. – P. 1727–1730.
153. Endothelial dysfunction, inflammation and atherosclerosis in chronic kidney disease – a cross-sectional study of predialysis, dialysis and kidney-transplantation patients / A. Recio-Mayoral, D. Banerjee, C. Streater, J. C. Kaski // *Atherosclerosis*. – 2011. – Vol. 216. – P. 446–451.
154. Kuznetsova E. Concerning the question of the origin and development of urinary symptoms among the patients with diabetes mellitus type 1 and 2 / E. Kuznetsova, S. Kuznetsov, A. Gozhenko // *Journal of Health Sciences*. – 2014. – 4(8). – P. 139–150.
155. Zyga, S. Cardiovascular Disease and Chronic Inflammation in End Stage Kidney Disease / S. Zyga, P. Kolovos // *International Journal of Caring Sciences*. – 2013. – Vol. 6. – P. 29–36.
156. Mortality after acute renal failure: models for prognostic stratification and risk adjustment / G. M. Chertow, S. H. Soroko, E. P. Paganini [et al.] // *Kidney Int*. – 2006. – vol. 70. – pp. 1120 – 1126.
157. Арутюнов Г. П. Тубулоинтерстициальный аппарат почки и его поражение при артериальной гипертензии / Г. П. Арутюнов, Л. Г. Оганезова // *Клиническая нефрология*. – 2011 : 1. – С. 52 – 57.
158. Климонтов В. В. Хроническая болезнь почек при сахарном диабете / В. В. Климонтов, Н. Е. Мякина. – Новосибирск : Издательство НГУ. – 2014. – с. 44.

159. Long-term prognosis of focal sclerosis glomerulonephritis. An analysis of 250 cases with particular regard to tubulointerstitial changes / M. Wehrmann, A. Bohle, H. Held [et al.] // *Clin. Nephrol.* - 1990; 33.- P. 115–122.
160. Benigni A. Tubulointerstitial disease mediators of injury: the role of endothelin / A. Benigni // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2000; 15(6). - P. 50 – 52.
161. Шамхалова М. Ш. Факторы тубулоинтерстициального поражения почек при сахарном диабете / М. Ш. Шамхалова, К. О. Курумова, М. В. Шестакова // *Сахарный диабет.* - 2009. - №4. - С. 61 - 65.
162. Okon K. Tubulo–interstitial changes in glomerulopathy. Prognostik significance / K. Okon // *Pol. J. Pathol.* – 2003. – V.54 (3). – P. 163 – 169.
163. Lewis A. Diabetic nephropathy, inflammation, hyaluronan and interstitial fibrosis / A. Lewis, R. Steadman, P. Manley // *Histol. Histopathol.* – 2008. – Vol.23. – P. 731 – 739.
164. Кобалава Ж. Д. Сердечно–сосудистые заболевания и функциональное состояние почек / Ж. Д. Кобалава, С. В. Виллевалде, В. С. Моисеев // *Российский кардиологический журнал.* – 2013. – № 4. – С. 33–37.
165. Esson M. L. Diagnosis and Treatment of Acute Tubular Necrosis / M. L. Esson, R. W. Schrier // *Ann. Int. Med.* - 2002. -137(9). -P. 744-752.
166. Судинна патологія нирок : монографія / Зербіно Д. Д., Багрій М. М., Дядик О. О. [та інш.]- Вінниця : Нова Книга ; ФОП Каштелянов О. І. , 2015.- 456 с.
167. Гоженко А. И. Энергетическое обеспечение основных почечных функций и процессов в норме и при повреждении почек : дис.. ... д-ра мед. наук: 14.03.04 : защищ. 1987 / Гоженко Анатолий Иванович. – Черновцы, 1987. – 368 с.
168. Гоженко А. И. Взаимосвязь энергетического обмена, почечных процессов и функций в норме и патологии / А. И. Гоженко, С. И. Конкин, А. С. Федорук // *Украинский НДИ медицины транспорта.* – Одесса. - 1997. – 70 с.
169. Роговий Ю. Є. Механізми розвитку тубуло–інтерстиційних пошкоджень при патології нирок (експериментальне дослідження): автореф.

дис. ... д-ра мед. наук: 14.03.04 / Роговий Юрій Євгенович; Одеський державний медичний університет, 2000. – 36 с.

170. Jong P. E. Fact or fiction of the epidemic of chronic kidney disease let us not squabble about estimated GFR only, but also focus on albuminuria / P. E. Jong, R. T. Gansevoort // *Nephrol. Dial. Transpl.* – 2008. – №23. – P. 1092 – 1095.

171. Prevalence of low glomerular filtration rate in nondiabetic Americans: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANESIII) // *J. Am. Soc Nephrol.* – 2002. – Vol. 13 (5). – P. 1338–1349

172. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury / W. K.Han [et al.] // *Kidney Int.* - 2008. -73. -P. 863-869.

173. Nangaku, M. Activation of the rennin– angiotensin system and chronic hypoxia of the kidney [Text] / M. Nangaku, F. Toshiro // *Hypertens.* – 2008. –Vol. 31. – P. 175 –184.

174. Функціональний нирковий резерв : монографія / А. І. Гоженко, А. В. Кравчук, О. П. Никитенко [та інш.]. – Одеса: Фенікс, 2015. – 182 с.

175. Салихов И. Г. Функциональный почечный резерв и канальцевые функции почек у больных с СД 2 типа / И. Г. Салихов, А. Н. Максудова, Д. М. Хакимова // *Сахарный диабет* . - 2011. - №2. - С. 82 - 85.

176. Bonegio R. Role of apoptosis in the pathogenesis of acute renal failure / R. Bonegio, W. Lieberthal // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2002. – Vol. 11, №3. – P. 301 – 308.

177. Проблемы диагностики и стратификации тяжести острого повреждения почек / А. В. Смирнов, И. Г. Каюков, О. А. Дегтерева [и др.] // *Нефрология*. – 2009. – №3. – С. 9–18.

178. Мухин Н. А. Снижение скорости клубочковой фильтрации – общепопуляционный маркер неблагоприятного прогноза / Н. А. Мухин // *Тер. архив.* – 2007. – №6. – С. 5–10.

179. Мухин Н. А. Нефропротективная стратегия / Учебное пособие для послевузовского образования: Нефрология // Н. А. Мухин, В. В. Фомин / под ред. Е.М. Шилова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С. 629–644.

180. Чернеховская Н. Е. Коррекция микроциркуляции в клинической практике: монография / Н. Е. Чернеховская, В. К. Шишло, А. В. Поваляев [и др.] // Москва, 2013. – 208 с.
181. Иванов Д. Д. Ренальный континуум: возможно ли обратное развитие ХБП? / Д. Д. Иванов // Нефрология. – 2006. – Т.10. - №1. – С. 103 – 105.
182. Национальные рекомендации: Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции [Текст] // Российский кардиологический журнал. – 2014. –8 (112). – С. 7–37.
183. Renal functional reserve in humans: Effect of protein intake on glomerular filtration rate / J. P. Bosch, A. Saccaggi , A. Lauer [et al.] // Am. J. Med. - 1983. - V. 75. - P. 943 - 950.
184. Bosch J.P. Short-term protein loading in assessment of patients with renal disease / J. P. Bosch, A. W. Lauer, Sh. F. Glabman // Am. J. Med. – 1984. – V.77. – P.873–879.
185. Рогов В. А. Функциональный резерв почек при нефротическом синдроме / В. А. Рогов, И. М. Кутырина, Н. Е. Тареева // Терапевтический архив. – 1990. – № 6. – С. 55–58.
186. Исследование функционального резерва почек у здоровых лиц при применении допамина / Хуснутдинова Л. А., Максудова А. Н., Хакимова Д. М. [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. - 2009. - №4. - С. 16-18.
187. Изменения системной гемодинамики и функционального почечного резерва у больных диабетической нефропатией / В. В. Климонтов, И. А. Бондарь, Л. И. Желтова [и др.] // Актуальные проблемы нефрологии: Материалы Российской научно-практической конференции – Оренбург, 2001. – С. 211.
188. Гоженко А. И. Методика определения почечного функционального резерва у человека / А. И. Гоженко, Н. И. Куксань, Е. А. Гоженко // Нефрология.- 2001.- Т.5, №4 . - С.70-73.

189. Особенности осморегулирующей функции почек у больных с сахарным диабетом 1 типа / E. S. Kuznetsova, E. N. Kuznetsova, V. V. Shuhtin [и др.] // Journal of Education, Health and Sport. - 2015. - 5(8). - P. 64 - 72.
190. Спосіб визначення ниркового функціонального резерву : методичні рекомендації / А. І. Гоженко, В. М. Сірман, О. А. Гоженко [та інш.].- Київ .– 2012.- 26 с.
191. Пат. 42860 UA, МПК А61В 5/20 (2009) Спосіб визначення функціонального ниркового резерву / Гоженко А. І. (Україна), Хамініч А. В., Лебедєва Т. Л., Гоженко О.А. [та інш.] ; заявник – ДП УНДІ медицини транспорту МОЗ України. – № и 2009 01459; заяв. 23.02.09; опубл. 27.07.09, Бюл. № 14, 2009 р.
192. Пат. 50050 А UA, МПК А24В 4/12 (2002) Спосіб діагностики ниркового функціонального резерву / Гоженко А. І.; заявник – Одеський державний медичний університет. – № 20011042200; заяв. 03.04.01; опубл.15.10.02, Бюл. № 10, 2002 р.
193. Изменения системной гемодинамики и функционального почечного резерва у больных диабетической нефропатией / В. В. Климонтов, И. А. Бондарь, Л. И. Желтова [и др.] // Актуальные проблемы нефрологии: Материалы Российской научно-практической конференции – Оренбург, 2001. – С.211.
194. Терехин С. С. Оценка микроциркуляции у лиц с разным уровнем резерва кровотока методом лазерной доплеровской флоуметрии и витальной биомикроскопии / С. С. Терехин, И. А. Тихомирова // Ярославский педагогический вестник. – 2012. – №3. – Том III. – С. 140–144.
195. Тестирование вазорегулирующей функции сосудистого эндотелия в стратификации сердечно-сосудистого риска / П. А. Лебедев, Е. А. Лебедева, Л. И. Калакутский [и др.] // Функциональная Диагностика. – 2011. – № 1. – С. 14.
196. Циркулирующие предшественники эндотелиальных клеток при нарушенном углеводном обмене у больных ишемической болезнью сердца /

- М. М. Руда, Т. И. Арефьева, А. В. Соколова [и др.] // Кардиология. – 2010. – №1. – С. 13–20
197. Angiopoietins can directly activate endothelial cells and neutrophils to promote proinflammatory responses / C. Lemieux, R. Maliba, J. Favier [et al.] // *Blood*. – 2005. – Vol.105 (4). – P.1523–1530.
198. Blann A. D. Circulating endothelial cells and endothelial progenitor cells: two sides of the same coin, or two different coins? / A. D. Blann, A. Pretorius // *Atherosclerosis*. – 2006. – Vol. 188. – P. 12–18
199. Effects of increased renal tubular vascular endothelial growth factor (VEGF) on fibrosis, cyst formation, and glomerular disease / S. Nakroush, M. J. Moeller, F. Theilig [et al.] // *Am J Pathol*. – 2009. – Vol. 175. – P. 1883–1895.
200. Коррекция микроциркуляции в клинической практике: монография / Н. Е. Чернеховская, В. К. Шишло, А. В. Поваляев [и др.] – Москва, 2013. – 208 с.
201. Хамініч А. В. Функціональний стан нирок в умовах спонтанного та індукованого діурезу у нефрологічно здорових осіб / А. В. Хамініч, А. І. Гоженко, Л. В. Романів [та інш.] // *Вісник морської медицини*. – 2008. – № 3–4. – С.70–75.
202. Bryan, N. S. Nitrite in nitric oxide biology: cause or consequence? A systems based review/ N. S. Bryan // *Free Radic Biol Med*. – 2006. – Vol. 41. – P.691–701.
203. Хамініч А. В. Роль гуморальних факторів у регуляції гомеостатичної функції нирок / А. В. Хамініч, Л. В. Романів // *Матеріали ІV Міжнародної конференції “Европейская наука XXI века”*. – Прага. – 2008. – Т.13. – С. 43-46.
204. Вплив хлориду кадмію на стан осморегулювальної функції нирок білих щурів за умов водного та сольового навантаження / А. І. Гоженко, В. Ю. Карчаускас [та інш.] // *Одеський медичний журнал*. – 2002. – №6. – С.16–19.
205. Наточин Ю. В. Соотношение фильтрационно-реабсорбционных и секреторных процессов и эволюция осмо- и ионорегуляции функций почек /

- Ю. В. Наточин // Эволюционная биохимия и физиология. – 1973. – Т.9, №1. – С. 346–354.
206. Гоженко А. И. Влияние осмотических нагрузок на функциональное состояние почек здоровых людей / А. И. Гоженко, С. И. Доломатов, П. А. Шумилова // Нефрология. – 2004. – Т.8, № 2. – С. 44– 48.
207. Особенности осморегулирующей функции почек у больных с сахарным диабетом 2 типа / Е. С. Кузнецовой, А. С. Кузнецовой, В. В. Шухтин, А. И. Гоженко // Ж. Український журнал нефрології та діалізу.- 2015.- № 4 (48).
208. Наточин Ю. В. Клиническая и молекулярная физиология осморегулирующей функции почки (к 200-летию со дня рождения Ф.Г.Я. Генле) / Ю. В. Наточин // Клиническая нефрология. – 2009. – №4. – С. 25 – 31.
209. Пахмурный Б. А. Осморегулирующая функция почек при хроническом нефрите / Б. А. Пахмурный, А. И. Гоженко // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1984. – №4. – С.57 – 60.
210. Наточин Ю. В. Введение в нефрологию / Ю. В. Наточин, Н. А. Мухин. – ООО Аргумент, ГЭОТАР – МЕДИА. - издательская группа. - 2007. – 160 с.
211. Пішак В. П. Взаємозв'язки у патогенезі тубуло–інтерстиційного синдрому в кірковій, мозковій речовині та сосочку нирок / В. П. Пішак, Ю. Є. Роговий // Одеський медичний журнал. – 2002. – №2. – С.15–18.
212. Кухарчук О. Л. Патогенетична роль та методи корекції інтегративних порушень гормонально–месенджерних систем регуляції гомеостазу натрію при патології нирок: автореф. дис. ... д–ра мед. наук: 14.03.04 / Кухарчук О. Л. – Одеса. – 1996. – 34 с.
213. Романів Л. В. Роль нирок у регуляції водно–сольового обміну / Л. В. Романів, А. В. Хамініч // Вісник проблем біології і медицини. – Полтава. – 2008. – Вип. №3. – С.8–14.
214. Andersen J. L. Volume expansion during acute angiotensin II receptor (AT 1) blockade and NOS inhibition in conscious dogs / J. L. Andersen, N. C.

Sandgaard, P. Bie // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2002. – Vol.282, №4. – P.1140–1148.

215. Экспериментальная и клиническая патофизиология, экспериментальная терапия заболеваний почек и расстройства водно–солевого обмена (сборные данные) // *Нефрология и диализ.* – 2003. – Т.5, №3. – С.249–264

216. Stanton B. Adaptation of distal tubule and collecting duct to increased sodium delivery, II. Sodium and potassium transport // *Am J Physiol.* 1988; 255: F1269-F1275; Rose B. Diuretics. *Kidney Int.*- 1991.-№ 39,- P. 336–352.

217. Особенности ионорегулирующей функции почек экспериментальных животных при проведении нагрузочных проб, приготовленных на водопроводной и дистиллированной воде / Т. Л. Лебедева, А. И. Гоженко [и др.] // *Нефрология.* – 2007. – №4. – С. 55 – 59.

218. Pathogenesis of salt and water retention in the congestive heart failure syndrome. Anand I. , Poole-Wilson P., Colucci W., Massie B. [et al.]. *Heart Failure: Scientific Principles and Clinical Practice.* New York, NY: Churchill Livingstone; 1997. - P. 155 – 171.

219. Kanahara, M. New Methodological Approach to Improve Reproducibility of Brachial Artery Flow–Mediated Dilatation [Electronic resource] / M. Kanahara, H. Harada, A. Katoh // *Echocardiography.* – 2013. - PubMed – 2390 - 9753.

220. Odedra K. Neurohormones, Aldosterone, and Heart Failure: Aldosterone and Heart Failure / K. Odedra, A. Ferro // *Int J Clin Pract.*- 2006.- 60 (7). - P. 835 – 846.

221. Nangaku M. Activation of the rennin– angiotensin system and chronic hypoxia of the kidney / M. Nangaku, F. Toshiro // *Hypertens.* – 2008. –Vol. 31. – P. 175 – 184.

222. Malyszko, J. Mechanism of endothelial dysfunction in chronic kidney disease / J. Malyszko // *Clin Chim Acta.* – 2010. – Vol. 11(19–20). – P.1412–1420.

223. Vuurmans J. L. Effects of endothelin – 1 and endothelin – 1 – receptor blockade on renal function in humans / J. L. Vuurmans, P. Boer, H. A. Koomans // *Nephrology Dialysis Transplantation.* – 2004. –Vol. 19. – P.2742 – 2746.

224. Angiotensin II: a key factor in the inflammatory and fibrotic response in kidney disease / M. Ruiz–Ortega, M. Ruperez, V. Esteban [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2006. – Vol. 21. – P. 16 – 20.
225. Effect of endothelin–1 on regional kidney blood flow and renal arteriole calibre in rabbits / K.M. Denton, A. Shweta, L. Finkelstein [et al.] // *ClinExp. Pharmacol Physiol*. – 2004. – Vol. 31. – P. 494 – 501.
226. Endothelin - 1 Increases Glomerular Permeability and Inflammation Independent of Blood Pressure in the Rat. / M. A. Saleh, E. I. Boesen, S. Jennifer [et al.] // *Hypertension*. – 2010. – Vol. 56. – P. 942 – 949.
227. Власов, В. В. Доказательная медицина: поиск научно обоснованной информации / В. В. Власов, О. Ю. Реброва // *Заместитель главного врача*. – 2010. – № 2. – С. 44–53.
228. Закирова Л. Ф. Структура причин хронической болезни почек и летальности пациентов, получающий программный гемодиализ/ Л. Ф. Закирова, О. Н. Сигитова // *Нефрология и диализ*. – 2013. – Т. 15. – № 4. – С. 345.
229. Котельников Г. П. Доказательная медицина. Научно обоснованная медицинская практика: монография 2–е изд., перераб. и доп. / Г. П. Котельников, А. С. Шпигель. – М.: ГЭОТАР – Медиа. - 2012. – 242 с.
230. Сигитова, О. Н. Хроническая болезнь почек: современное состояние вопроса / О. Н. Сигитова // *Дневник казанской медицинской школы*. – 2013. – № 1 (1). – С. 59 - 62.