

МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМЕНИ С.И. ГЕОРГИЕВСКОГО  
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ В.И. ВЕРНАДСКОГО»  
МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

**Акаев Рустам Олхазурович**

**КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ  
МЕТОДОВ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ  
ВТОРИЧНОГО КАРДИОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА  
У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

3.1.18 – внутренние болезни

Диссертация на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель –  
д.м.н., профессор Крутиков Е.С.

Симферополь – 2022

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1 Современные представления о поражении почек при сахарном диабете II типа.....	14
1.2 Патогенетические аспекты поражения сердечно-сосудистой системы при сахарном диабете II типа.....	21
1.3 Современные возможности кардионепротеки.....	27
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	39
2.1 Дизайн исследования.....	39
2.2 Клиническая характеристика обследованных пациентов.....	41
2.3 Методы исследования.....	46
2.3.1 Общеклиническое обследование.....	46
2.3.2 Определение маркеров сердечного и почечного повреждения.....	48
2.3.3 Инструментальные методы исследования.....	52
2.4 Методы статистической обработки результатов.....	58
ГЛАВА 3. ВЗАИМОСВЯЗЬ МАРКЕРОВ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА И МАРКЕРОВ СНИЖЕНИЯ ФУНКЦИИ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С ВТОРИЧНЫМ КАРДИОРЕНАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА .....	60
3.1 Анализ содержания кардиомаркеров и маркеров функции почек у больных сахарным диабетом 2 типа, имеющих вторичный кардиоренальный синдром.....	60
3.2 Анализ корреляционных взаимосвязей кардио- и нефромаркеров с нарушениями центральной и внутривисочечной гемодинамики у больных с	

сахарным диабетом 2 типа .....	67
3.3 Состояние периферической микроциркуляции у больных с вторичным кардиоренальным синдромом и ее связь с маркерами состояния сердца и почек у больных сахарным диабетом 2 типа.....	78
ГЛАВА 4. РЕГРЕССИОННЫЙ И ROC-АНАЛИЗ КАРДИО- И НЕФРОМАРКЕРОВ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ, ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И БИОХИМИЧЕСКИМИ ДАННЫМИ КРОВИ И МОЧИ У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА.....	86
ГЛАВА 5. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ КОМБИНИРОВАННОЙ КАРДИОНЕФРОПРОТЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ ВТОРИЧНОГО КАРДИОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА .....	100
5.1 Оценка клинической эффективности комбинированной кардионефропротекции у больных сахарным диабетом 2 типа, имеющих вторичный кардиоренальный синдром.....	100
5.2 Анализ эффективности различных режимов кардионефропротективной терапии вторичного кардиоренального синдрома у больных сахарным диабетом 2 типа на показатели центральной и периферической гемодинамики.....	112
ГЛАВА 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	125
Выводы.....	138
Рекомендации.....	140
Перспективы дальнейшей разработки темы исследования.....	141
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	142
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	144

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы исследования**

Сахарный диабет (СД) является одной из крупнейших глобальных проблем здравоохранения XXI века. Быстрое экономическое развитие и урбанизация привели к распространению данной патологии. По данным Всемирной организации здравоохранения к 2040 году число больных СД 2 типа возрастет до 642 миллионов человек во всем мире.

В большинстве развитых стран СД 2 типа в настоящее время является ведущей причиной терминальной стадии почечной недостаточности, а также вносит существенный вклад в сердечно-сосудистые заболевания и как следствие, основной причиной летальности пациентов СД 2 типа.

В исследованиях продемонстрировано, что у больных СД 2 типа риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) в 2-4 раза, хронической сердечной недостаточности (ХСН) – в 2-3 раза выше, чем у лиц без диабета. Отмечено, что при СД 2 типа в 80% случаев отмечается развитие артериальной гипертензии (АГ). Диабетическая нефропатия развивается у 40-50 % больных СД 2 типа (Reutens A.T. et al., 2013).

Повреждение сердца и почек на фоне СД является важной и в значительной степени недооцененной причиной глобальной заболеваемости и смертности в общей популяции. В этой связи было выделено такое осложнение и определение как вторичный кардиоренальный синдром (КРС) у больных, страдающих СД, который характеризуется наличием сочетанной кардиальной и почечной патологии, при этом нарушение функции одного органа напрямую влияет на функциональное состояние другого, и наоборот.

С 1994 по 2014 годы число смертей, связанных с вторичным КРС у диабетических больных, выросло на 94% (Lozano R. et al., 2012). Этот колоссальный рост является одним из самых высоких среди всех зарегистрированных хронических заболеваний в мире (Jha V., 2014).

Одной из причин того, что вторичный КРС оказывает наибольшее влияние на увеличение риска смерти у пациентов с СД 2 типа, является невысокая эффективность стратегий лечебных мероприятий, которые направлены на то, чтобы предотвратить и замедлить прогрессирование сосудистых осложнений. Следовательно, существует значительный интерес к поиску новых терапевтических вариантов для коррекции данного синдрома.

### **Степень разработанности проблемы**

Центральные метаболические дефекты при СД 2 типа – инсулинорезистентность и глюкозотоксичность, является независимыми факторами риска как для формирования кардио- и нефропатии. (Pulakat L., 2011).

Метаболические эффекты инсулина на почки существенно отличаются от таковых на скелетные мышцы, печень, сосуды и в настоящее время активно изучаются. Недавние исследования установили, что резистентность к инсулину индуцирует синтез ангиотензина II в подоцитах за счет увеличения экспрессии ангиотензиногена (Hayden M.R. et al., 2005; Durvasula R.V. et al., 2004). Блокирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) уменьшает негативное воздействие ангиотензина II на подоциты и нормализует экспрессию специфичных для подоцитов белков: нефрин, подоцин и синаптоподин и др., тем самым способствуя снижению протеинурии (Whaley-Connell A.T. et al., 2006).

Кроме гиперфилтрации гиперинсулинемия активирует мезангиальное и тубулоинтерстициальное ремоделирование (Shepard P.R., Kahn B.B., 1999). Избыток инсулина способствует мезангиальной клеточной пролиферации, а также синтезу трансформирующего фактора роста- $\beta$  и протеинов, регулирующих отложение внеклеточного матрикса (Nicholas S.B., 2003).

Практически всегда течение СД 2 типа и метаболического КРС сопровождается альбуминурией. Уровень потери альбумина с мочой коррелирует с выраженностью повреждения почек. Используя меченный Alexa 568 альбумин в экспериментальной модели инсулинорезистентности было установлено, что независимо от гломерулярного повреждения в патогенез альбуминурии

вовлекается и щеточная каемка клеток проксимальных канальцев (Pavenstadt H. et al., 2003; Russo L.M. et al., 2009).

Прогрессирование диабетической нефропатии (ДН) сопровождается нарастанием клубочковой и системной гипертензии, гиперфльтрацией, окислительным стрессом, воспалением и активацией фибротических процессов в почке (Vaziri N.D. et al., 2004).

В ответ на активацию РААС повышается выработка таких биологически активных веществ как натрийуретических пептидов, брадикинина и адrenomедулина. Они уменьшают вазоконстрикцию, способствуют выведению натрия и замедляют ремоделирование сосудистой стенки и миокарда. Стимуляция синтеза натрийуретических пептидов, в основном натрийуретического пептида предсердного (типа А) и мозгового типа (типа В), направлена на общие патологические процессы, вовлеченные в прогрессирование патологии почек, включая гиперфункцию эндотелина-1, воспаление, окислительный стресс и фиброз. Но в большинстве случаев эти компенсационные механизмы не являются достаточными задержки развития диабетической нефропатии и ХСН (Magri P. et al., 1998).

Новое терапевтическое средство, продемонстрировавшее в недавних клинических исследованиях эффективность в коррекции хронической болезни почек (ХБП), способно повышать эндогенный уровень натрийуретических пептидов посредством ингибирования неприлизина. Неприлизин (нейтральная эндопептидаза) – мембраносвязанная металлопротеиназа, которая является ключевым ферментом деградации натрийуретических пептидов. Неприлизин встречается во многих тканях, но наиболее распространен в щеточной каемке клеток канальцевого эпителия.

Проведенные экспериментальные и клинические исследования показали, что фармакологическое ингибирование неприлизина сакубитрилом замедляет прогрессирование патологии почек (Morikawa S. et al., 2009). Единственное обширное исследование сакубитрила – PARADIGM-HF, включавшее 10521 пациента, доказало его положительное влияние на снижение риска летального

исхода от патологии сердечно-сосудистой системы у пациентов с ХСН и уменьшенной фракцией выброса. Также было обнаружено, что сакубитрил оказывает кардио- и нефропротективное действие как на животных моделях, так и у пациентов с ХСН без увеличения риска развития ангионевротического отека (Wang B.H. et al., 2015; Suematsu Y. et al., 2016).

Известно, что применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина II, блокаторов кальциевых каналов в комбинациях с другими антигипертензивными препаратами является «золотым стандартом» фармакологической кардио- и нефропротекции у пациентов с СД 2 типа. Однако в литературе отсутствуют данные об эффективности комбинированной терапии вышеперечисленных антигипертензивных средств с сакубитрилом в отношении кардио- и нефропротекции у данной группы больных.

### **Цель исследования**

оценить клиническую эффективность комбинации амлодипина и сакубитрила/валсартана по сравнению с амлодипином и валсартаном в отношении кардио- и нефропротекции у больных с вторичным кардиоренальным синдромом на фоне сахарного диабета 2 типа с учетом выраженности сердечной и почечной дисфункции.

### **Задачи исследования**

1. Оценить особенности взаимосвязи N-концевого мозгового натрийуретического пептида, альдостерона, цистатина С с течением сахарного диабета, альбинурией, фильтрационной способностью почек у больных сахарным диабетом 2 типа, имеющих вторичный кардиоренальный синдром.

2. Исследовать взаимосвязи кардио-, нефромаркеров с нарушениями центральной и внутривисочечной гемодинамики у больных с сахарным диабетом 2 типа.

3. Изучить у больных с сахарным диабетом 2 типа, имеющих вторичный кардиоренальный синдром, взаимосвязи кардиомаркеров, указывающих на

ремоделирование миокарда, и маркеров почечной дисфункции с показателями периферической микроциркуляции.

4. Определить прогностическую (диагностическую) значимость N-концевого мозгового натрийуретического пропептида, альдостерона и цистатина С в прогрессировании вторичного кардиоренального синдрома больных сахарным диабетом 2 типа с помощью регрессионного и ROC-анализа.

5. Провести клиническую оценку комбинации амлодипина с валсартаном и амлодипина с сакубитрилом/валсартаном, у больных с сахарным диабетом 2 типа, имеющих вторичный кардиоренальный синдром.

6. Изучить отдаленные результаты комбинированной кардионепротекции у больных с сахарным диабетом 2 типа с оценкой уровней кардио- и почечных маркеров.

### **Научная новизна**

В ходе работы были исследованы и проанализированы уровни кардио- и нефромаркеров у больных с вторичным КРС на фоне СД 2 типа в зависимости от течения заболевания, выраженности сердечной и почечной дисфункции.

Впервые с помощью методов статистического анализа и моделирования установлены взаимосвязи и выполнен прогноз усугубления кардиоренальной дисфункции у больных СД 2 типа на основании концентрации кардио- и нефромаркеров в крови, что позволяет расширить знания о влиянии дисбаланса активности РААС и системы натрийуретических пептидов на прогрессирование вторичного КРС.

Впервые с помощью множественной регрессии и ROC-анализа доказана высокая диагностическая информативность совместного определения уровней N-концевого натрийуретического пропептида и альдостерона в крови для оценки выраженности вторичного КРС у пациентов с СД 2 типа.

Впервые произведена сравнительная оценка клинической эффективности комбинаций амлодипина с валсартаном и амлодипина с сакубитрилом/валсартаном при длительности наблюдения 6 и 18 месяцев у больных СД 2 типа. Доказана эффективность включения сакубитрила в терапию



пациентов с вторичным КРС, развившемся на фоне СД 2 типа, как в отношении снижения среднего артериального давления (АД), так и для комплексной кардионефропротекции.

Впервые доказана высокая эффективность сакубитрила в отношении не только замедления формирования почечной дисфункции, но улучшения гемодинамических показателей на уровне паренхимы почек, что может применяться в комплексной коррекции диабетической нефропатии.

### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

Результаты работы позволили обосновать диагностическую ценность исследования уровней N-концевого натрийуретического пропептида (NT-proBNP) и альдостерона в крови для диагностики кардиоренальной дисфункции и оценки эффективности кардионефропротективной терапии.

Впервые доказана высокая чувствительность и специфичность комплексной оценки уровня кардиомаркеров (NT-proBNP, альдостерона) и параметров доплеровского исследования функции почек для прогнозирования риска снижения фильтрационной способности почек у больных СД и вторичным КРС.

Проведен комплексный анализ взаимосвязей уровней кардиологических и нефрологических маркеров с течением основного заболевания, выраженностью сердечной и почечной дисфункции, параметрами центральной и периферической гемодинамики у больных СД 2 типа.

Впервые оценена эффективность комбинированной кардионефропротекции с включением ингибитора неприлизина – сакубитрила, у больных сахарным диабетом 2 типа на основании изменения уровней кардио- и нефромаркеров, данных доплерографии сосудов почек, эхокардиографии и капилляроскопии.

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры пропедевтики внутренней медицины Института «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; нашли применение в клинической практике терапевтического отделения ГБУ «Грозненская центральная районная больница»

Министерства здравоохранения Российской Федерации; ГБУЗ РК «Бахчисарайская центральная районная больница» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### **Методология и методы исследования**

Работа выполнена в соответствии с этическими нормами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 года и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2013 года № 266.

Пациенты включались в исследование только после получения информированного согласия.

Больным, которые были включены в исследование, кроме обязательных общеклинических, лабораторных и инструментальных методов обследования, проводилось определение уровня альдостерона крови, мозгового натрийуретического пропептида типа В и цистатина С, доплерография внутривисочечных сосудов, эхокардиография, капилляроскопия. Вышеуказанные методы апробированы и применяются в клинической практике, что позволило получить достоверные результаты. Анализ полученных данных проводился с применением современных параметрических и непараметрических методов статистической обработки данных, корреляционного, регрессионного, ROC-анализа.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. У больных СД 2 типа прогрессирование вторичного КРС сопровождается повышением уровней кардиологических и нефрологических маркеров в крови. Данные показатели тесно взаимосвязаны с выраженностью дисфункции почек, нарушениями почечного кровотока, эхокардиографическими и капилляроскопическими параметрами.

2. Оценка концентрации N-концевого натрийуретического пропептида и альдостерона у больных СД 2 типа позволяет спрогнозировать снижение функции почек. Однако совместное определение уровней обоих кардиомаркеров, как и

изучение содержания альдостерона вместе с доплеровскими параметрами почечного кровотока имеет наибольшую прогностическую чувствительность и специфичность.

3. Повышение содержания кардиологических и нефрологических маркеров у больных с КРС, развившемся на фоне СД 2 типа, ассоциировано с прогрессированием дисфункции сердца и почек посредством негативного влияния на скорость клубочковой фильтрации (СКФ), параметры кровотока паренхимы почек, уровень экскреции альбумина с мочой, развитием ремоделирования миокарда и снижением его сократительной способности.

4. Применение у больных СД 2 типа и вторичным КРС комбинации амлодипина с сакубитрилом/валсартаном в сравнении с комбинацией амлодипина с валсартаном обладает преимуществом как в снижении среднего АД, так и в увеличении сократительной способности левого желудочка, замедлении снижения СКФ и уменьшения экскреции альбуминурии.

5. Длительная терапия (более 18 месяцев) амлодипином в комбинации с сакубитрилом/валсартаном способствует снижению уровня альдостерона в крови, альбуминурии, нормализации почечного кровотока и замедлению прогрессирования ремоделирования миокарда и систолической дисфункции сердца, тем самым обеспечивая эффективную кардионефропротекцию у больных с вторичным КРС, развившемся на фоне СД 2 типа.

#### **Степень достоверности результатов**

Достаточный объем выборки больных, дизайн исследования, применение принципов и методов доказательной медицины определяют достоверность результатов исследования. Стратификационные критерии, рандомизация и методы статистической обработки данных соответствуют поставленным задачам. Результаты исследований получены на сертифицированном оборудовании медицинского назначения и согласуются с современными представлениями по данной проблеме и результатами исследований ряда других авторов, опубликованными в научной печати.

#### **Личный вклад автора**

Автором диссертационной работы проанализирован материал, представленный в литературных источниках, определена актуальность и степень разработанности изучаемой проблемы, проведен патентно-информационный поиск, сформулированы цель и задачи научного исследования, определена его методология. Самостоятельно проведен набор и обследование больных, выполнен статистический анализ и последующая интерпретация статистических данных, сформулированы основные положения работы, выводы и практические рекомендации, подготовлен материал к публикации.

### **Апробация результатов исследования и публикации**

Апробация диссертационной работы состоялась на заседании проблемной комиссии по терапии и внутренней медицине Института «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского».

Материалы диссертации представлены на XXIV Международной медико-биологической конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье» (г. Санкт-Петербург, 2021); VIII международном образовательном форуме «Российские дни сердца» (г. Санкт-Петербург, 2021); IV Российской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Сахарный диабет: от мониторинга к управлению» (г. Новосибирск, 2021); конгрессе Европейского общества кардиологов «ESC Congress 2021 – The Digital Experience» (г. София-Антиполис, Франция, 2021).

По материалам диссертационной работы опубликовано 8 научных трудов, в том числе 4 журнальные статьи в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, 1 журнальная статья в издании, индексируемом в базе данных Scopus.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.00.05 – внутренние болезни. Результаты проведенного исследования

соответствуют области исследования специальностей, а конкретно – пунктам 2, 3 и 5 паспорта внутренних болезней.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 172 страницах машинописного текста, содержит 30 таблиц, иллюстрирована 82 рисунками. Научная работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, собственных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, указателя литературы. Список литературных источников включает в себя 202 работы, из них 70 кириллицей и 132 латиницей.

## ГЛАВА 1

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

#### 1.1 Современные представления о поражении почек при сахарном диабете

Диабетическая нефропатия (ДН) – одно из самых разрушительных осложнений СД и основная причина терминальной почечной недостаточности. При этом у больных с СД 1 типа 30% смертность и 5% смертность у пациентов с СД 2 типа обусловлены терминальной стадией ХБП. На первом месте среди причин летальных исходов у данных пациентов находятся макрососудистые осложнения (инфаркт миокарда, инсульт, тромбоз крупных сосудов). При этом ДН способствует как формированию, так и прогрессированию СН [38, 73, 90].

Для ДН характерными гистологическими изменениями на ранних стадиях являются структурно-функциональные нарушения подоцитов и тубулоцитов, гиперплазия мезангиоцитов, накопление компонентов внеклеточного матрикса (коллагена и фибронектина) с расширением мезангия. Данные изменения приводят к развитию фиброза: сначала нодулярного, а в последующем – глобального гломеруло- и тубулоинтерстициального склероза, клинически проявляющихся снижением функции почек [5, 134].

Молекулярные механизмы формирования ДН сложны и представляют собой совокупность нарушений, среди которых центральное место занимают ассоциированные с гипергликемией и гиперинсулинемией активация протеинкиназы С, увеличение синтеза цитокинов и факторов роста (в первую очередь трансформирующего фактора роста- $\beta$  – TGF- $\beta$ , эндотелиального сосудистого фактора роста – VEGF), стимуляция субстрата инсулинового рецептора, образование конечных продуктов гликирования (КПГ), активация клеточных сигнальных путей (MAP-киназный, PI3K/АКТ/mTOR, JAK-STAT, а также путь, опосредованный В-клеточными рецепторами) [27].

В настоящее время TGF- $\beta$  рассматривают как один из ведущих медиаторов

развития патологических изменений в почке при СД, так как он индуцирует синтез и накопление белков экстрацеллюлярного матрикса, процессы эпителиально-мезенхимальной трансдифференциации подоцитов и тубулоцитов, приводящие в конечном итоге к формированию гломеруло-, тубулоинтерстициального фиброза и повышающие риски сердечно-сосудистых событий [37, 45, 130]. Основными эффекторами, которые регулируют экспрессию профиброгенных генов-мишеней TGF- $\beta$ , являются факторы транскрипции Smad2/Smad3 (Similar to Mothers Against Decapentaplegic 2, 3). Их действие модифицируется TGF- $\beta$ -опосредованной активацией ключевых сигнальных киназ, таких как митоген-активируемые протеинкиназы (mitogen-activated protein kinase – MAP-киназа) и  $\alpha$ -серин/треонин-протеинкиназа (RAC-alpha serine/threonine-protein kinase – Akt-киназа) [137].

Начальные этапы развития ДН запускаются инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией. Механизмы метаболической сигнализации инсулина в почках до конца не исследованы и зачастую экстраполируются через процессы, протекающие в скелетных мышцах, печени и сосудах. Однако дефицит инсулина так же вреден для почек, как и его избыток. Исследования мышей с специфическим нокаутом рецептора инсулина в клубочках почек, подтверждают важную защитную роль инсулиновой сигнализации в поддержании гломерулярного фильтрационного барьера. При рождении данные животные имели нормальное развитие почек, но позже развивались подоцитопатия и апоптоз подоцитов с исходом в гломерулосклероз. Доказана регуляторная роль инсулина в формировании подоцитарного цитоскелета, в т.ч. через мобилизацию глюкозного транспортёра типа 4 (Glucose transporter 4 – GLUT-4) [102, 195].

Инсулинорезистентность усиливает экспрессию ангиотензина II (АТII) в почках. Активируют синтез тканевого АТII также наличие механического растяжения гломерулярной капсулы, повышение скорости фильтрации в клубочке. Данные изменения потенцируют повреждающее влияние гиперинсулинемии на нефроны. При этом медикаментозное блокирование РААС способствует восстановлению отростков подоцитов и нормализации экспрессии

подоцитспецифичных белков (нефрина, подоцина и синаптоподина), тем самым снижая уровень альбуминурии [151, 162].

По мере нарастания резистентности к инсулинзависимой активации метаболических сигнальных путей в тканях происходит стимуляция субстрата инсулинового рецептора-1 (insulin receptor substrate-1 – IRS-1) на внутриклеточном домене инсулинового рецептора такими факторами как АТФ, эндотелин-1, продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) и др. Это приводит к увеличению серинового и снижению тирозинового фосфорилирования IRS-1. Фосфорилирование в ser<sup>307</sup> способствует отделению IRS-1 от рецептора инсулина и его протеасомной деградации, тем самым уменьшая реализацию метаболических эффектов инсулина. Фосфорилирование в ser<sup>612</sup> и ser<sup>632</sup> ослабляет фиксацию на мембране гетеродимерного фермента фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), что приводит к снижению мембранной транслокации GLUT-4, ослаблению быстрых эффектов инсулина и недостаточному поглощению глюкозы клетками [111].

Второй сигнальный путь, активирующийся при стимуляции IRS-1, – MAP-киназный. При этом активируется фосфолипаза A2, участвующая в синтезе эйкозаноидов; рибосомальная киназа, запускаящая процесс трансляции белков; протеинфосфатазы, дефосфорилирующие многих ферментов. MAP-киназа самостоятельно фосфорилирует и тем самым активирует ряд факторов транскрипции (в том числе CREB – cAMP-response element-binding protein), обеспечивая считывание ряда генов, важных для деления и дифференцировки клеток. Эта активация приводит к усилению сигнальных путей роста, митогенеза, гипертрофии, а также ремоделирования в различных тканях, включая почки [166].

В настоящее время в инициации фиброза и ангиогенеза доказано участие микроРНК – коротких (21–25 нуклеотидов) некодирующих молекул РНК, регулирующих посттранскрипционную экспрессию генов посредством блокирования трансляции белков и/или индукции деградации матричной РНК. Длительная гипергликемия способствует снижению экспрессии miR-93 в подоцитах и эндотелиальных клетках почечных сосудов клубочков. Это



стимулирует мишень miR-93 – сосудистый эндотелиальный фактор роста-A – основной регулятор ангиогенеза, которому придается большое значение в развитии сосудистых осложнений и альбуминурии (АУ) при СД [182, 189].

Причиной повышения потери альбумина с мочой могут быть повреждение цитоскелета подоцитов, а также модуляция функции клеток проксимальных канальцев. Последняя достигается взаимодействием инсулина и мегалина – трансмембранного протеина, отвечающего за реабсорбцию и транспорт белков в проксимальных канальцах [112]. Именно нарушение функции мегалина является центральным фактором в патогенезе тубулярной потери альбумина.

Мегалин вместе с кубилином образует гетеродимерный рецепторный комплекс, который участвует в регуляции метаболической экспрессии белка, интернализации АТII и инсулина. Сканирование геномных ассоциаций выявило, что мегалин/DAB2 (Disabled-2 – цитоплазматический адапторный протеин) является одной из основных белковых систем, ассоциированных со снижением СКФ [97]. Кроме того, уменьшение концентрации мегалина посредством металлопротеиназного расщепления приводит к протеинурии как при СД 1, так и 2 типа, а блокада рецепторов АТII 1 подтипа восстанавливает экспрессию мегалина. Однако особенности данных взаимодействий еще продолжают изучаться [120, 157].

Избыток инсулина помимо воздействия на структуру гломерулярного фильтра может способствовать мезангиальному и тубулоинтерстициальному ремоделированию. В условиях гиперинсулинемии в мезангии активируется продукция TGF- $\beta$  и белков, регулирующих отложение внеклеточного матрикса [153].

Гиперинсулинемия и активация РААС имеют центральное значение в ранних морфофункциональных изменениях как клубочков, так и проксимальных канальцев посредством взаимодействия с серин-треониновой протеинкиназой mTOR (mammalian target of rapamycin). В составе внутриклеточных мультимолекулярных сигнальных комплексов mammalian target of rapamycin complex-1 (mTORC1) и mammalian target of rapamycin complex-2 (mTORC2) mTOR

является ключевым компонентом универсального сигнального пути PI3K/AKT/mTOR и участвует в регуляции клеточного метаболизма (активация синтеза белка, инициация трансляции), роста, пролиферации клеток, а также блокировании апоптоза.

Исследования последних лет показывают, что АТII и альдостерон влияют на mTOR-путь, активируя в почках пролиферативные и профибротические процессы. Почечная активация сигнального пути PI3K/AKT/mTOR запускает тканеспецифические процессы: утолщение базальной мембраны клубочков, отложение коллагена, расширение мезангия и инициация протеинурии. Таким образом, уже в дебюте СД 2 типа в почках наблюдается мезангиальная пролиферация и формирование интерстициального фиброза [71].

Хроническая гипергликемия повышает выработку в организме диацилглицерина, являющегося активатором большинства изоформ протеинкиназы C ( $\alpha$ ,  $\beta$ , и  $\delta$ ). Семейство ферментов протеинкиназы C/protein kinase C (PKC) участвует в регуляции внутриклеточной сигнализации в сердечно-сосудистой, иммунной и других системах. Повышение активности PKC происходит также под влиянием ростовых факторов, КПП, активных форм кислорода (АФК). PKC-опосредованное фосфорилирование протеинов приводит к активации выработки провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли- $\alpha$  – TNF- $\alpha$ , сосудистого эндотелиального фактора роста, интерлейкинов 1, 6, 8), повышению проницаемости сосудистой стенки и гиперпродукции компонентов внеклеточного матрикса [74, 173, 175].

Гипергликемия также активирует синтез КПП – существует прямая зависимость между концентрацией глюкозы крови и скоростью образования продуктов Амадори. Накопление КПП у пациентов с почечной дисфункцией может происходить двумя путями: посредством снижения клиренса на фоне ухудшения функции почек и в результате активации оксидативного стресса при прогрессировании ДН [72, 83].

Воздействие КПП на эндотелиальные клетки в почках сопровождается высвобождением провоспалительных медиаторов – молекулы адгезии сосудистых

клеток-1 (vascular cell adhesion molecule-1 – VCAM-1), молекулы межклеточной адгезии-1 (intercellular adhesion molecule-1 – ICAM-1). Это усиливает повреждение тканей почек. В экспериментальных исследованиях было показано, что введение КПП-модифицированного альбумина приводило к увеличению проницаемости почечных сосудов, активации воспалительного процесса в них, а также к структурным изменениям в клубочке. В ходе клинических исследований накопление КПП коррелировало с прогрессированием почечной недостаточности и необходимостью заместительной почечной терапии. Уровень КПП после трансплантации почки в крови снижался до значений меньших, чем у получающих гемодиализ пациентов, но оставался повышенным [70, 98, 115].

В тканях КПП связываются с рецептором КПП (receptor of advanced glycation end-products – RAGE) и тем самым могут влиять на развитие и прогрессирование дисфункции сердечно-сосудистой системы. Являясь мультилигандными представителями суперсемейства иммуноглобулинов, КПП-рецепторы экспрессируются на поверхности многих видов клеток. Также существует растворимая изоформа КПП-рецепторов (sRAGE – soluble RAGE), которая циркулирует в плазме и выполняет антиатеросклеротическую функцию, являясь приманкой для КПП [77].

Помимо КПП, КПП-рецепторы взаимодействуют с другими лигандами: протеинами семейства S100 / кальгранулины (S100B, S100A12, S100A4, S100A6, S100A8 и S100P), бокс 1 группы высокой подвижности (HMGB1), пептидом амилоид- $\beta$ , интегрином  $\alpha_M\beta_2$  (Mac-1). С большинством из перечисленных лигандов рецепторы связываются при помощи домена иммуноглобулина V-типа, поэтому разрабатываемые в настоящее время фармакологические средства блокирования RAGE-пути нацелены преимущественно на V-домен. Только S100A6, S100A12 и агрегаты амилоида- $\beta$  способны также связываться с доменами C1 и C2 [114].

Накопление КПП и гиперстимуляция специфических рецепторов активирует никотинамидадениндинуклеотидфосфат оксидазу (NADPH) и ядерный фактор «каппа-би» или каппа-легкая цепь-усилитель активированных В-клеток (nuclear

factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells – NF- $\kappa$ B), провоцирующих синтез провоспалительных агентов (кальгранулин С, интерлейкин-6, интерлейкин-8, TNF- $\alpha$ ), генерацию АФК и накопление КПП, создавая порочный круг [93, 197].

Окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция (ЭД), нейрогормональная активация и сосудистое ремоделирование провоцируют формирование протромботического состояния посредством повышения вязкости крови, адгезивности эндотелия и агрегационной способности тромбоцитов. Гиперпродукция цитокинов и факторов роста способны влиять на мегакариоцитопоз, увеличивая размер и объем тромбоцитов. С увеличением объема тромбоциты способны вместить больше  $\alpha$ -гранул и тромбоксана А<sub>2</sub>, а их мембрана – рецепторов GP IIb/IIIa. Параллельно с повышением активности сосудистого и тромбоцитарного звеньев гемостаза у больных СД 2 типа изменяется состояние плазменно-коагуляционного звена: повышается уровень фибриногена, Д-димера, снижается – антитромбина III, протеина С [28, 68, 78].

Механизмы, с помощью которых почечная дисфункция оказывает негативное влияние на систему гемостаза, у больных с вторичным КРС многогранны и до конца не изучены. Важное значение на формирование протромботического состояния при СД 2 типа и КРС может иметь выраженная активация РААС, влияющая на все звенья системы гемостаза [40, 42].

Таким образом, нарушения внутриклеточной сигнализации, активация провоспалительных и профибротических процессов имеют не только общий механизм возникновения, но и, поддерживая активность друг друга, стимулируют прогрессирование ДН у пациентов с СД 2 типа.

## **1.2 Патогенетические аспекты поражения сердечно-сосудистой системы при сахарном диабете**

Прогрессирование вторичного (метаболического) КРС сопровождается неуклонным снижением сердечной и почечной функции. Сочетанное негативное влияние гипергликемии, дислипидемии, инсулинорезистентности приводит к нарушению функционального состояния эндотелия сосудов, дисрегуляции тонуса и увеличению проницаемости сосудистой стенки, активации провоспалительных, атеросклеротических и проагрегантных процессов (Рисунок 1). Данные патологические процессы взаимно усиливают друг друга, провоцируя снижение сердечной и почечной функции, что в итоге проявляется прогрессированием вторичного КРС [1, 11].

Сердечная недостаточность (СН) – сложный синдром, патофизиологически основан на нейрогормональной активации (в первую очередь РААС) и изменении вегетативного контроля (стимуляция симпатической нервной системы – СНС). Эти механизмы компенсируют сердечную деятельность в условиях снижения функции миокарда, однако их хроническая активация оказывает неблагоприятное воздействие, усугубляющее СН [81, 165, 170].

Усиление влияний РААС сопровождается сужением сосудов (посредством АП), задержкой соли и воды (с помощью альдостерона). Кроме того, РААС содействует развитию ЭД и оказывает профибротическое влияние на миокард и почечную паренхиму. Активация СНС увеличивает частоту сердечных сокращений (ЧСС), сократительную способность миокарда и артериальный тонус для поддержания сердечного выброса, но ее длительная активность приводит к повышению постнагрузки из-за устойчивой вазоконстрикции, способствуя гиперактивации РААС и усиливая гипертрофию и апоптоз кардиомиоцитов [17, 36, 56].

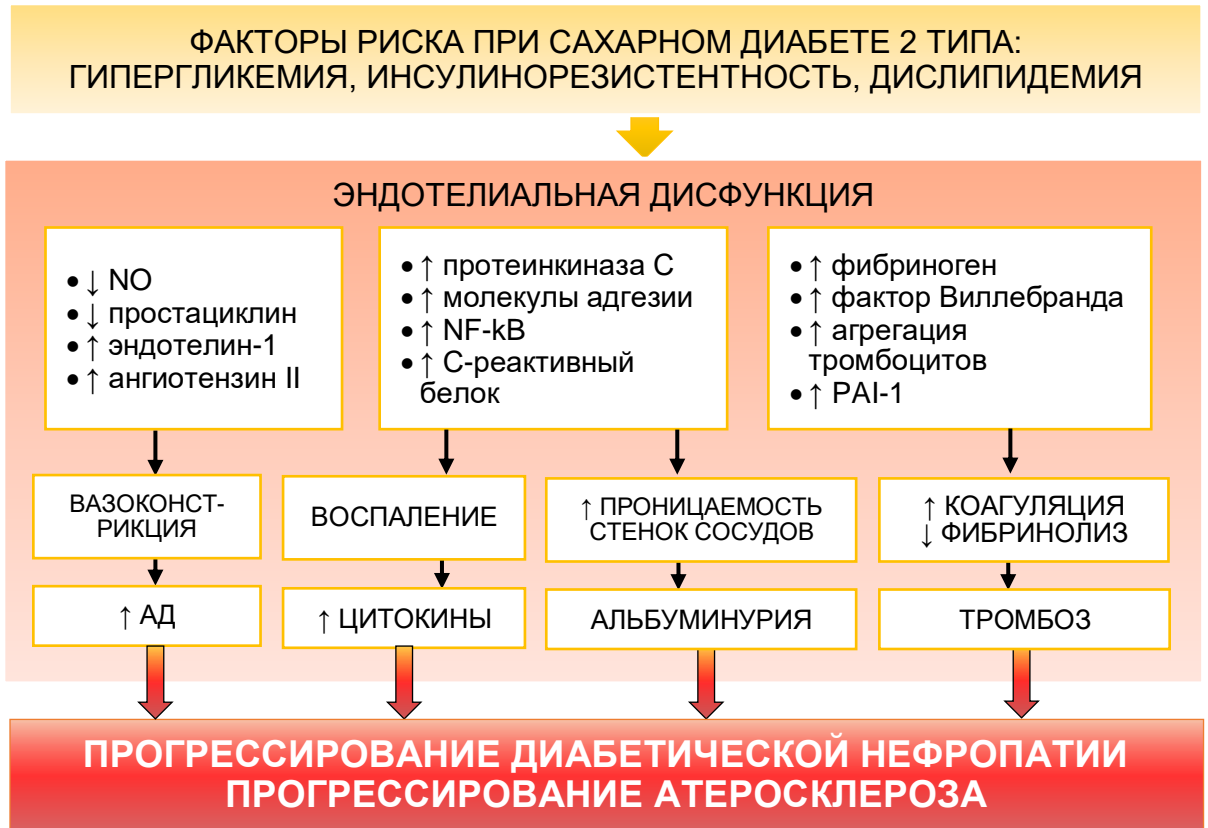


Рисунок 1. Общность патогенеза диабетической нефропатии и патологии сердечно-сосудистой системы у больных сахарным диабетом 2 типа

Примечания:

1 – ↑ – повышение;

2 – ↓ – снижение;

3 – NO – оксид азота;

4 – NF-κB – ядерный фактор «каппа-би»;

5 – PAI-1 – ингибитор тканевого активатора плазминогена.

Некоторые пептиды, такие как натрийуретические пептиды (НУП, NP – natriuretic peptide): предсердный – ANP, мозговой – BNP, С-тип – CNP, а также брадикинин и адреномедуллин, оказывают эффекты, противоположные РААС и СНС, тем самым ослабляя вазоконстрикцию, уменьшая задержку натрия в организме и замедляя ремоделирование сердца и сосудов.

Но этих компенсаторных действий недостаточно для предотвращения или замедления прогрессирования СН. Полипептид ANP (atrial natriuretic peptide) вырабатывается клетками предсердий сердца, BNP (brain natriuretic peptide) происходит преимущественно из миокарда желудочков сердца (гораздо меньше

предсердий), а CNP, в основном, экспрессируется в центральной нервной системе, костях и эндотелии.

Все три пептида метаболизируются через рецептор-опосредованный клиренс и ферментативный распад (посредством неприлизина – цинк-зависимой металлопротеиназы). Кроме натрийуретических пептидов неприлизин катализирует деградацию и других вазодилататоров – брадикинина, субстанции P, адреномедулина, вазоактивного кишечного полипептида и пептида, связанного с геном кальцитонина [129, 191].

Синтез как предсердного, так и мозгового НУП стимулируется увеличением напряжения сердечной стенки при перегрузке объемом или давлением. Концентрация данных пептидов значительно выше у пациентов с СН, чем с сохраненной функцией сердца, и тесно коррелируют с ее выраженностью, а также с другими параметрами дисфункции левого желудочка, такими как фракция выброса (ФВ), давление заклинивания легочных капилляров и конечное диастолическое давление левого желудочка [92].

В почках ANP и BNP ведут к увеличению кровотока, клубочковой фильтрации, ингибированию реабсорбции натрия в проксимальных и дистальных канальцах нефронов. Кроме того, НУП подавляют действие РААС и СНС, снижают секрецию эндотелина, оказывают противовоспалительное, антифибротическое и антигипертрофическое действие *in vitro* в кардиомиоцитах, сердечных фибробластах. В культивируемых адипоцитах ANP и BNP способствуют активации липолиза, увеличивают синтез и секрецию адипонектина.

Важным связующим звеном между повреждениями сердечно-сосудистой системы и почечной дисфункцией является субъединица внутриклеточных мультимолекулярных сигнальных систем – mTOR. Данная протеинкиназа серин-треониновой специфичности контролирует активность сигнальных комплексов mTORC1 и mTORC2, играющих ключевую роль в контроле клеточного роста, а также в организации актинового цитоскелета, выживании клеток и метаболизме липидов. Активация mTOR-пути в условиях инсулинорезистентности инициирует

как фибротические процессы в миокарде, так и гломерулярные изменения – утолщение базальной мембраны, мезангиальное расширение, отложение коллагена в перикапиллярном пространстве [21, 33].

Гипергликемия также может активировать mTORC1 через активацию рибосомальной протеинкиназы S6 $\beta$ -1 (S6K1) и, таким образом, запускать пролиферативные процессы. Факторы роста и цитокины (например, NF-kB посредством TNF- $\alpha$ ) через mTORC2 регулируют состояние актинового цитоскелета в проксимальном канальце, способствуя формированию тубулоинтерстициального фиброза [76, 123].

В кардиомиоцитах и сосудистых гладкомышечных клетках АТФ способствует клеточному росту путем активации PI3K, последующего фосфорилирования S6K1 и диссоциации эукариотического фактора инициации трансляции 4E (eukaryotic translation initiation factor 4E – eIF-4E) от связывающего белка (eIF4E-binding protein 1 – 4EB-P1) [99].

Метаболические нарушения и ЭД приводят к росту экскреции альбумина с мочой. При этом альбуминурия является как главным диагностическим маркером дисфункции почечного эндотелия, так и фактором, усугубляющим течение диабетических микроангиопатий. Превышение референсных значений альбуминурии (>30 мг/сут.) свидетельствует о генерализованной ЭД и повышенной проницаемости всего сосудистого русла как для альбумина, так и более крупных молекул, например, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [52, 113].

Проникающие сквозь эндотелий молекулы липидов и белков дополнительно повреждают сосудистую стенку, что ведет к гиперэкспрессии на ее поверхности молекул адгезии (молекулы межклеточной адгезии-1, E-селектина), активации воспаления с последующим образованием атеромы. Таким образом, ЭД является существенным фактором риска развития атеросклероза независимо от артериальной гипертензии (АГ), дислипидемии, ожирения, курения [69].

Количество уремических токсинов – веществ, аккумулирующихся в крови из-за сниженного почечного клиренса, превышает 100. К ним относятся конечные



продукты липоксидации, КПП, паратиреоидный гормон, гомоцистеин, асимметричный диметиларгинин (АДМА). Данные вещества обладают кардиотоксическим действием и способствуют прогрессированию атеросклероза.

Доказательства влияния КПП на развитие дисфункции сердца у пациентов с СД получены в результате экспериментальных и клинических работ. Было показано, что у крыс с гипергликемией и ожирением активация КПП-рецепторов влияет на метаболизм кальция и тем самым инициирует диастолическую дисфункцию. У трансгенных мышей с гиперэкспрессией КПП-рецепторов в миокарде, концентрация внутриклеточного кальция была снижена как в диастолу, так и в систолу. У пациентов, находящихся на диализе, концентрация КПП в тканях коррелировала с выраженностью диастолической дисфункции [50, 100].

Увеличение концентрации КПП в крови повышает агрегацию тромбоцитов, стимулирует синтез цитокинов макрофагами, активирует хемотаксис моноцитов, пролиферацию гладкомышечных клеток. Таким образом, КПП многосторонне вовлечены в патогенез КРС, а формирующаяся диастолическая дисфункция предрасполагает к развитию СН, что вызывает дальнейшее снижение функции почек, создавая порочный круг.

На фоне снижения почечного клиренса гомоцистеина, данная сульфгидрильная аминокислота накапливается в организме и оказывает кардиотоксическое действие. Благодаря гипергомоцистеинемии ускоряются процессы атеросклеротического повреждения сосудов, активируются окисление ЛПНП и пролиферация гладкомышечных клеток, а повышение уровня гомоцистеина на 1 мкмоль/л у больных со сниженной функцией почек повышает риск сердечно-сосудистых событий на 1% [119, 201].

Являясь эндогенным ингибитором NO-синтетазы, АДМА блокирует синтез вазодилатирующей молекулы оксида азота, повышает агрегацию тромбоцитов и адгезию моноцитов. Повышение базисного уровня АДМА в плазме крови является одним из факторов развития ЭД и индикатором высокого риска сердечно-сосудистых осложнений у больных СД 2 типа. Накоплению АДМА в организме способствует не только снижению его экскреции с почками, но и

гипергомоцистеинемия, хроническая гипергликемия и гиперхолестеринемия, которые блокируют почечный фермент диметиларгининдиметиламиногидролазу (dimethylarginine dimethylaminohydrolase – DDAH), расщепляющий данное соединение.

Как повышение уровней АДМА, так и гомоцистеина в крови сопровождается нарушением эндотелийзависимой вазодилатации, развитием вазоспазма и увеличением системного сосудистого сопротивления. Данные изменения усиливают оксидативный стресс, тканевую гипоксию, инфильтрацию провоспалительными клетками и нарушение функции микроциркуляторного русла. Происходит гибель кардиомиоцитов, активируются процессы заместительного фиброза и ремоделирование сердца. Прогрессирующий миокардиальный фиброз при СД обнаруживается даже без сопутствующих ИБС и АГ [89, 196].

Формирование фиброза в миокарде ассоциировано с повышением экспрессии TGF- $\beta$ , фактора роста соединительной ткани, а также с замедленным разрушением коллагена в связи с гипоэкспрессией матриксных металлопротеаз (в частности матриксной металлопротеазы-2) и образованием сшивок между молекулами коллагена под действием КПП [48].

Описанные в литературе результаты клинических и экспериментальных исследований указывают на тесную взаимосвязь прогрессирования ДН и развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД 2 типа, что и составляет основу патогенеза КРС. Однако многие механизмы формирования кардиоренальной дисфункции продолжают активно изучаться. Открытие новых молекулярных и эпигенетических механизмов сочетанного повреждения сердца и почек позволит использовать новые подходы в диагностике КРС и расширить арсенал средств кардио- и нефропротекции у больных с СД 2 типа.

### 1.3 Современные возможности кардионепротекции

Вторичный КРС имеет сложный патогенез и характеризуется комбинированным поражением как структур почек (клубочков и канальцев), так и сердца (кардиомиоцитов, перикапиллярного пространства и вегетативных нервных волокон). Поэтому не существует эффективной монотерапии ДН и диабетической кардиомиопатии, а текущее лечение включает блокаду РААС, гликемический и липидный контроль, изменение образа жизни [91, 187]. Цель данных методов – замедление прогрессирования КРС, но они далеко не всегда исключают формирование терминальных стадий почечной и сердечной недостаточности. В связи с этим очевидна потребность разработки новых эффективных методов лечения вторичного КРС, которые улучшат функцию почек, уменьшат прогрессирование СН и, в конечном итоге, улучшат выживаемость пациентов. Кроме того, активно исследуются и внедряются новые методы кардионепротекции: противовоспалительные (антагонисты JAK1/JAK2, CCR-2, CCL-2; ингибиторы фосфодиэстеразы, антитела к TGF- $\alpha$  и эпирегулину), снижающие окислительный стресс (ингибиторы NADPH-оксидазы, ксантиноксидазы) и влияющие на сосуды препараты (агонисты GLP-1, ингибиторы SGLT-2, активаторы Tie-2) [198].

Препараты, влияющие на РААС – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), стали стандартами в лечении ДН. Данные лекарственные средства влияют на системную и почечную гемодинамику, а также оказывают антифибротический и антипротеинурический эффекты [25]. Важную роль в механизмах нефропротективного действия модуляторов РААС играют метаболические эффекты. Так, в экспериментах установлено, что при СД иАПФ снижают экспрессию в почках протеинкиназы C, TGF- $\beta$  и его рецептора, аккумуляцию коллагена в почках [7, 32].

Применение иАПФ у больных СН со сниженной ФВ способствует снижению заболеваемости СД 2 типа. Это доказано в исследовании SOLVD 1994 года - у 6% пациентов, принимавших эналаприл, развился СД 2 типа при медиане

наблюдения 2,9 года, по сравнению с 22% в группе плацебо [48].

В экспериментальных и клинических исследованиях доказано, что применение БРА блокировало стимулирующий эффект АТII на синтез VEGF и его рецептора в эпителиоцитах канальцев, а также уменьшало почечную экспрессию TGF- $\beta$ . Помимо нефропротективного действия доказан и кардиопротективный эффект БРА, что отражено в исследовании LIFE 2002 года. У больных СД с электрокардиографическими признаками гипертрофии левого желудочка прием лозартана снижал смертность от сердечно-сосудистых причин на 37%, общую смертность – на 39%, частоту госпитализаций по поводу СН – на 41%.

За последние годы получены данные по клинической эффективности прямых ингибиторов ренина (ПИР), блокирующих РААС на инициальных этапах (реакция ренин-ангиотензиноген) и предлагающих новый подход к профилактике повреждения органов-мишеней и сердечно-сосудистых осложнений. Единственным активным пероральным препаратом, одобренным для лечения АГ, является алискирен. Другие пероральные ПИР (ремикирен, эналкирен) показали меньший терапевтический потенциал и недостаточную селективность.

Алискирен эффективно блокирует выработку активного ренина и в отличие от иАПФ и БРА, которые ослабляют обратное ингибирование синтеза ренина, не приводит к реактивному повышению активности ренина плазмы. В ходе недавних клинических исследований установлено, что прием алискирена повышал содержание ренина в плазме, но снижал его активность предположительно за счет связывания с активным центром ренина. Ещё на фоне терапии алискиреном отсутствовало повышение концентрации циркулирующего проренина, а связывание алискирена с активным сайтом проренина приводило к снижению экспрессии (про)ренинового рецептора. Данные эффекты ослабляют проренин-индуцированную профибротическую сигнализацию в почке и оказывают нефропротективное воздействие [51, 65, 168].

В исследовании AVOID 2009 года, доказан антипротеинурический эффект применения алискирена в дополнении к терапии БРА (лозартаном) в виде

снижения среднего отношения альбумина к креатинину мочи на 20%. При этом между группами лечения наблюдалась незначительная разница в АД, что указывает на независимость нефропротективного эффекта алискирена от уровня АД [80, 156, 164].

Потенциально полезные эффекты в отношении кардионефропротекции имеют НУП, в том числе повышение натрийуреза, диуреза, расширение сосудов, угнетение РААС. Активность НУП может снижаться под действием нейтральной эндопептидазы неприлизина. Кроме того, неприлизин ингибирует брадикинин и субстанцию Р. Для нейтрализации эффектов неприлизина и повышения концентрации циркулирующих НУП в клинической практике используют ингибиторы неприлизина.

Первым доступным пероральным ингибитором неприлизина был кандоксатрил, но в клинических исследованиях он не показывал снижение АД и сосудистого сопротивления (системного и легочного) у пациентов с СН [75]. Также не получил широкое распространение в клинической практике экадотрил (еще один ингибитор неприлизина), применение которого при СН было остановлено после доказанной низкой терапевтической эффективности. У пациентов, получавших экадотрил, регистрировалась более высокая смертность и частота побочных эффектов, не смотря на высокие уровни циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) в плазме и моче. Другие маркеры патологии сердечно-сосудистой системы (активность ренина, АПФ или N-концевой ANP) не показали существенной динамики [101].

Омапатрилат – первый ингибитор одновременно неприлизина и АПФ, показал первоначально очень многообещающие результаты в ходе клинических испытаний. По сравнению с кандоксатрилом он имел лучший профиль в отношении снижения АД и сосудистого сопротивления. Но в сравнении с эналаприлом в рандомизированном исследовании OVERTURE 2002 года у пациентов с СН (класс NYHA II–IV) первичная конечная точка (комбинированный риск смерти или сердечно-сосудистых событий) не отличалась в двух группах. При этом частота ангионевротического отека в группе

омапатрилата составила 0,8% против 0,5% у эналаприла. Однако в исследовании OStAVE (2002) у пациентов с АГ данная разница была выраженнее (2,2% против 0,7% у эналаприла). Учитывая высокую частоту развития ангионевротического отека (чему способствует повышенный уровень брадикинина) и отсутствие существенной пользы по сравнению с эналаприлом у пациентов с СН, внедрение омапатрилата в практическую медицину было остановлено [86, 136, 155].

Сакубитрил – это первый ингибитор неприлизина, использующийся в клинической практике и представляющий из себя пролекарство. Он выпускается в таблетированной лекарственной форме исключительно комбинацией с валсартаном (молярное соотношение 1:1), так как ингибирование неприлизина сопровождается рефлекторной активации РААС и снижением потенциально полезных эффектов [34, 148].

В то же время комбинация с иАПФ ассоциирована с высоким риском развития ангионевротического отека из-за чрезмерной блокады деградации брадикинина. Следовательно, для безопасного сочетания ингибитора неприлизина с ингибитором РААС используются БРА. Комбинированный препарат сакубитрил/валсартан стал первым двойным ингибитором и рецепторов ангиотензина, и неприлизина.

После перорального приема сакубитрил/валсартан диссоциирует на валсартан и сакубитрил, который впоследствии метаболизируется до активной формы – LBQ657. Пиковые концентрации обоих препаратов достигаются примерно в одно и то же время (через 1,5-4,5 ч), а равновесная концентрация сакубитрила, LBQ657 и валсартана достигается через 3 дня [121, 135].

Фармакодинамические эффекты сакубитрила/валсартана у пациентов с СН согласуются с одновременным ингибированием неприлизина и блокадой РААС. В контролируемом исследовании II фазы сакубитрил/валсартан по сравнению с монотерапией валсартаном, приводил к значительному увеличению натрийуреза, повышению экскреции с мочой цГМФ и снижению плазменных уровней предсердного натрийуретического пропептида (MR-proANP), указывающего на выраженное ингибирование неприлизина [132].

В рандомизированном параллельном двойном слепом исследовании II фазы PARAMOUNT у пациентов с СН II-III класса по NYHA, с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) и уровнем NT-proBNP более 400 пг/мл, через 12 недель мониторинга (первичная конечная точка) сакубитрил/валсартан снижал концентрацию NT-proBNP и тропонина, что свидетельствует о снижении стресса и травматизма миокардиальной стенки. Уровень цГМФ в моче и BNP в плазме увеличивались вследствие ингибирования неприлизина [61, 125, 183].

В масштабном рандомизированном клиническом исследовании PARADIGM-HF (2015 год) оценена эффективность БРА и ингибитора неприлизина в сравнении с монотерапией иАПФ для снижения общей смертности и заболеваемости при СН. Установлено, что комбинация сакубитрил/валсартан снижала риск сердечно-сосудистой смертности среди пациентов с СН со сниженной ФВ по сравнению с эналаприлом, а также замедляла потерю функции почек. В экспериментальных исследованиях показано, что сочетание ингибирования неприлизина и РААС уменьшало протеинурию, а также гистологические признаки повреждения почек [59, 160].

Во время исследования UK HARP-III (2018 год) выполнялось сравнение влияния сакубитрила/валсартана и ирбесартана (лицензированного БРА для применения при ДН у больных СД 2 типа) на функцию почек и другие исходы у больных с ХБП. После 12 месяцев наблюдения было установлено, что у исследуемых, получавших комбинацию ингибитора неприлизина и БРА, отмечалось более значимое снижение АД и биомаркеров СН (тропонин I, NT-proBNP) по сравнению с монотерапией ирбесартаном [116].

Терапия сакубитрилом/валсартаном после 8 недель исследования самцов крыс, перенесших субтотальную нефрэктомия, способствовала снижению выраженности сердечных гипертрофии и фиброза, а также фиброза аорты, связанных с ХБП в сравнении с терапией валсартаном. Комбинация сакубитрил/валсартан также повышала массу митохондрий и уменьшала их дисфункцию [185].

Проводимые клинические исследования сакубитрила/валсартана позволили

расширить показания к его использованию: кроме терапии ХСН у пациентов с систолической дисфункцией, сакубитрил/валсартан может использоваться для терапии эссенциальной артериальной гипертензии. В руководстве Европейского кардиологического общества по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2021 года также расширен список показаний для назначения ингибиторов рецепторов неприлизина, например, в качестве замены иАПФ или БРА, для снижения риска госпитализации по поводу СН и смерти у больных с ХСН [145].

Ингибитор фосфодиэстеразы пентоксифиллин, хорошо зарекомендовавший себя в лечении сосудистых заболеваний широкого спектра, также обладает противовоспалительными свойствами. В исследовании по ренопротекции при ДН, оценивающим влияние пентоксифиллина наряду с ингибированием РААС на прогрессирование поражения почек у пациентов с СД 2 типа установлено, что применение пентоксифиллина было ассоциировано со значительным снижением альбуминурии и замедлением темпов прогрессирования нефропатии [152]. Но требуются крупные рандомизированные клинические исследования с длительными периодами наблюдения для оценки истинной эффективности данного лекарственного средства и подтверждения долгосрочных органопротективных эффектов в терапии как ДН, так и вторичного КРС у пациентов с СД 2 типа.

Инкретиномиметики в последние годы стали неотъемлемой частью терапии СД 2 типа, а их кардиопротективные и метаболические эффекты подтверждены рандомизированным контролируемым исследованием LEADER 2016 года. Анализ результатов данного исследования показал и наличие ренопротективных эффектов у агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (glucagon-like peptide-1 – GLP-1) лираглутида [143, 180, 184].

Рецепторы GLP-1 экспрессируются на поверхности эндотелиоцитов почек. Так, у нокаутированных по GLP-1 мышей в условиях гипергликемии развивалась более тяжелая нефропатия по сравнению с мышами дикого типа. Кроме того, агонисты рецепторов GLP-1 обладают натрийуретическим эффектом, вероятно, за



счет снижения активности натрий-водородного обменника 3 (NHE3). Рецепторы GLP-1 также обнаружены на эндотелиальных клетках сердца, поэтому применение их агонистов, обладающих инсулиноподобным эффектом, индуцирует поглощение глюкозы кардиомиоцитами, повышает устойчивость миокарда к ишемии [146, 192].

В исследовании LEADER пациенты с СД 2 типа в группе лираглутида имели значительно более низкий риск комбинированного почечного исхода (впервые возникшей персистирующей макроальбуминурии, персистирующего удвоения уровня сывороточного креатинина, терминальной стадии почечной недостаточности или смерти от почечной недостаточности). Но несмотря на общее снижение рисков почечного исхода, после 36 месяцев наблюдения СКФ в группе лираглутида была практически сопоставима с плацебо [126].

В исследовании SUSTAIN-6 (2016 год) пациенты, получавшие семаглутид, имели низкий риск развития новой или прогрессирования имеющейся ДН, определяемой как альбуминурия  $\geq 300$  мг/сут., стойкое удвоение уровня креатинина сыворотки крови и СКФ  $\leq 45$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> или необходимость программной заместительной почечной терапии [141].

Аналогичные кардио- и ангиопротекторные свойства показали ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (sodium/glucose cotransporter-2 – SGLT-2). За счет увеличения почечной элиминации глюкозы ингибиторы SGLT-2 способствуют снижению массы тела, нормализации почечной гемодинамики, что положительно влияет на миокардиальную, эндотелиальную и тубулогломерулярную функции. Кроме того, ингибиторы SGLT-2 снижают уровень мочевой кислоты в крови за счет повышения экскреции с мочой, что также может способствовать снижению сердечно-почечного риска [79, 144].

Дополнительные благоприятные эффекты ингибиторов SGLT-2 на функцию почек при СД 2 типа связаны с восстановлением дистального транспорта натрия в macula densa, противодействующего дезадаптивной тубулогломерулярной обратной связи. В результате снижается гиперфильтрация и объем циркулирующей крови. Повышенная доставка натрия в петлю Генле и дистальные

отделы нефрона способствует диурезу и повышению эффективности других диуретиков, которые ингибируют реабсорбцию натрия дистально. Снижение активности NHE3 на фоне приема ингибиторов SGLT-2 может усилить мочегонный эффект [64, 163].

Увеличение дистальной доставки натрия повышает эффективность НУП и противодействует механизмам альдостерона. Поскольку застойные явления являются основной причиной госпитализации с СН, то данные эффекты частично объясняют меньшее число госпитализаций у пациентов с снижением сердечной функции, наблюдаемое в клинических испытаниях [194].

Модификацией гемодинамических механизмов можно также объяснить результаты наблюдательного исследования EMPA-REG OUTCOME, которое показало, что пациенты с СН и признаками перегрузки жидкостью имели лучшую работоспособность и более низкие маркеры застойных явлений после 1 месяца приема эмпаглифлозина. Для подтверждения важности диуретического и натрийуретического эффектов ингибиторов SGLT-2, недавний исследовательский анализ исхода исследования EMPA-REG OUTCOME показал, что маркеры объема плазмы (гемоглобин и гематокрит) являются важными медиаторами снижения смертности от ССЗ при применении эмпаглифлозина [124, 179].

Негемодинамические механизмы ингибиторов SGLT-2 также способствуют торможению кардиоренального повреждения посредством блокады внутрипочечной РААС и улучшения функции тубулоинтерстиция. Последний эффект вероятно достигается благодаря повышению гематокрита, не связанному с гемоконцентрацией, и уменьшению кортикальной гипоксии почек [174].

Ингибиторы SGLT-2 продемонстрировали снижение числа госпитализаций по причине декомпенсации СН. Аналогичные изменения не отмечались у пациентов в исследованиях LEADER и SUSTAIN-6, несмотря на описанные выше сердечно-сосудистые и почечные преимущества агонистов рецептора GLP-1. Вероятно, это связано с тем, что влияние ингибиторов SGLT-2 на течение СН обусловлено в первую очередь гемодинамическими эффектами, а натрийурез, усиливающийся на фоне приема агонистов рецепторов GLP-1, меньше, чем у

ингибиторов SGLT-2. Отсутствие положительного эффекта лираглутида и фактическое увеличение частоты побочных эффектов при СН со сниженной ФВ ставят под сомнение теоретическое преимущество улучшения метаболизма глюкозы в миокарде. А увеличение частоты сердечных сокращений из-за прямого действия GLP-1 на синоатриальный узел может оказаться вредным у больных с СН [108, 138].

Антигипергликемический эффект ингибиторов дипептидилпептидазы 4 (DPP-4) в значительной степени обусловлен замедленной инактивацией GLP-1. Однако ингибирование DPP-4 имеет и свои результаты: повышается уровень как кардиопротективных НУП, так и провоспалительных хемокинов, способствующих неблагоприятному ремоделированию желудочков. В условиях СН прием ингибиторов DPP-4 может способствовать гиперсекреции стромально-клеточного фактора-1 (stromal cell-derived factor-1 – SDF-1), который участвует в развитии фиброза миокарда [161]. Однако другие исследования *in vivo* как кратковременного, так и длительного ингибирования DPP-4 показали сохранение функции миокарда и отсутствие прогрессирования сердечного фиброза. Поэтому требуется дальнейшее изучение механизмов усугубления СН, связанных с ингибиторами DPP-4, и уточнение препарат-специфических и класс-специфических рисков [82, 128].

Также DPP-4 экспрессируется в проксимальных канальцевых эпителиоцитах, что обосновывает возможность приема ингибиторов данного фермента для торможения почечного фиброза и прогрессирования диабетической нефропатии. Данные антифибротические эффекты вероятно объясняют наблюдаемое в исследованиях SAVOR-TIMI (2011) и TECOS (2017) снижение альбуминурии. Ингибирование DPP-4 в почках также сопровождается натрийуретическими эффектами, но по сравнению с агонистами рецептора GLP-1 и ингибиторами SGLT-2 данные эффекты мало выражены и не играют важную роль в улучшении исходов при СН [47, 49, 66].

Результаты многих исследований последних лет указывают на важную роль активации провоспалительных путей в развитии и прогрессировании ДН. Так,

провоспалительный хемокин моноцитарный хемотаксический фактор-1 (monocyte chemoattractant protein-1 – MCP-1), также известный как CCL-2 (C-C motif ligand-2), стимулирует миграцию моноцитов и макрофагов, активирует ими синтез провоспалительных факторов (TNF- $\alpha$ , интерлейкины 6 и 10), оказывает значимое влияние на развитие тубулоинтерстициального фиброза и поэтому стал мишенью для перспективных методов лечения. Как на животных моделях, так и в клинических исследованиях было показано, что антагонист MCP-1 – CCX140-B, оказывает благоприятное воздействие на ДН. CCX140-B снижает уровень альбуминурии и количество воспалительных макрофагов в паренхиме почек, повышает чувствительность к инсулину [3, 149].

В эксперименте на мышинных моделях установлено положительное влияние прямого ингибирования MCP-1 с применением препарата NOX-E36. После применения NOX-E36 отмечалось снижение альбуминурии и нормализация структуры гломерулярного эндотелиального гликокаликса [87]. В целом предварительные данные о фармакологической блокаде MCP-1 показали высокую эффективность, но необходимо изучить долгосрочные эффекты данных препаратов на почечные исходы и смертность.

Активное участие в модуляции провоспалительных сигналов в патогенезе диабетических микрососудистых осложнений играет JAK-STAT сигнальный путь, представляющий собой цепь взаимодействий между клеточными белками – янускиназ (JAK), преобразователя сигналов и активатора белков транскрипции (STAT), а также рецепторов. Данный путь передает информацию с поверхности клетки к ее ядру и участвует в таких процессах, как иммунитет, канцерогенез, деление и гибель клеток. Стимуляция JAK-STAT пути ускоряет прогрессирование ДН, а ингибирование ферментов JAK1 и JAK2 барицитинибом эффективно снижает уровень альбуминурии и провоспалительных маркеров, таких как MCP-1, по сравнению с плацебо. Однако частым побочным эффектом барицитиниба являлась анемия, что сужает возможности применения данного препарата, в том числе у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП).

Дисрегуляция сосудистых факторов роста, таких как VEGF, ангиопоэтины-1

и -2 (Angpt-1 и Angpt-2) является важным патогенетическим механизмом в развитии диабетических микрососудистых осложнений, в том числе почек. Однако в настоящее время анти-VEGF-терапию проводят только при диабетической ретинопатии (ДР), а ее клиническая эффективность в коррекции ДН еще не установлена.

Как Angpt-1, так и Angpt-2 конкурируют за связывание с рецептором Tie-2 (tyrosine kinase with immunoglobulin-like and EGF-like domains 2), причем Angpt-1 активирует рецептор, а Angpt-2 действует как антагонист. Дисбаланс между Angpt-1 и Angpt-2 при развитии ДН может являться перспективной фармакологической мишенью. В настоящее время разработаны первые препараты, поддерживающие высокий уровень активации рецепторов Tie-2 – ингибитор тирозинфосфатазы эндотелиального белка сосудов (VE-PTP) и АКВ-9778. Последний проходит клинические испытания у пациентов с ДР и продемонстрирует терапевтическую эффективность в комбинации с ранибизумабом по сравнению с анти-VEGF монотерапией. [95].

В литературе упоминаются исследования о влиянии на гиперстимуляцию рецептора эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor – EGFR), участвующего в развитии и прогрессировании ХБП. В этом патогенетическом механизме наибольшее влияние оказывают EGFR лиганды трансформирующего ростового фактора- $\alpha$  (transforming growth factor- $\alpha$  – TGF- $\alpha$ ) и эпирегулин. Поскольку прямые ингибиторы EGFR (обратимые ингибиторы – gefитиниб и эрлотиниб, необратимый – афатиниб) часто вызывают побочные эффекты (анемия, нейтропения, нарушение функции почек, дерматиты, диарея), были разработаны гуманизированные моноклональные антитела IgG<sub>4</sub> – LY3016859, связывающие и нейтрализующие как TGF- $\alpha$ , так и эпирегулин. Исследования 1 фазы, проводимые как у здоровых добровольцев, так и у пациентов с ДН показали безопасность препарата LY3016859, но не доказали эффективности в отношении протеинурии, гиперкреатинемии по сравнению с плацебо [181].

Окислительный стресс активно вовлечен в патогенез вторичного КРС.

Изоформы фермента NADPH-оксидазы (NOX) участвуют в синтезе активных форм кислорода и стимулируют развитие воспаления. В качестве потенциального терапевтического варианта были предложены ингибиторы NADPH-оксидазы, например, ингибитора рап-NOX APX-115, который в исследованиях на мышинных моделях СД показал эффективность в снижении альбуминурии. В отличие от APX-115, ингибитор NOX1/4 GKT137831 в исследованиях 2 фазы у больных СД 2 типа и альбуминурией не показало значимой терапевтической эффективности в коррекции ДН В настоящее время продолжаются клинические исследования ингибиторов рап-NOX в отношении коррекции диабетической микроангиопатии и снижении сердечно-сосудистых рисков [96, 110].

Другим препаратом, способным улучшать сердечно-сосудистые прогнозы, является ингибитор ксантиноксидазы – аллопуринол. Кроме снижения гиперурикемии, данный препарат в многочисленных клинических исследованиях значительно снижал протеинурию при приеме в дополнение к лекарственным средствам, блокирующим РААС. Недавнее рандомизированное клиническое исследование у пациентов с СД 2 типа и бессимптомной гиперурикемией показало, что лечение аллопуринолом в течение 3 лет приводило к значительному снижению не только сывороточных уровней мочевой кислоты, но и экскреции альбумина с мочой, артериального давления. Важными преимуществами данного препарата являются хорошая переносимость и доступность. Изучение плейотропных эффектов аллопуринола у пациентов с СД 1 и 2 типа продолжается и в настоящее время [41, 142].

Все вышесказанное подтверждает отсутствие эффективных универсальных методов терапии вторичного КРС на фоне существования большого количества лекарственных средств и их комбинаций, используемых для коррекции данного синдрома. По мере углубления знаний о патогенезе КРС у больных СД 2 типа открываются новые потенциальные терапевтические мишени. В следствие этого, требуется продолжать расширение арсенала средств для клинического применения, обеспечивая таким образом новые универсальные возможности кардионефропротективной терапии у больных с СД 2 типа.

## ГЛАВА 2

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1 Общая методология работы и дизайн исследования

Научная работа спланирована и выполнена в соответствии с требованиями к осуществлению медицинских клинических исследований. Для решения поставленных задач и в конечном итоге достижения цели, исследование структурировано на несколько самостоятельных разделов с определением приоритетности в очередности их выполнения. Исследование проводилось на базе терапевтического отделения ГБУЗ РК «Городская клиническая больница №7» г Симферополя. Протокол исследования согласован с независимым этическим комитетом медицинской академии им. С.И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». Все участники клинического исследования были проинформированы и дали согласие на добровольное информированное участие в исследовании.

Проводимое исследование состояло из трех этапов (Рисунок 2).

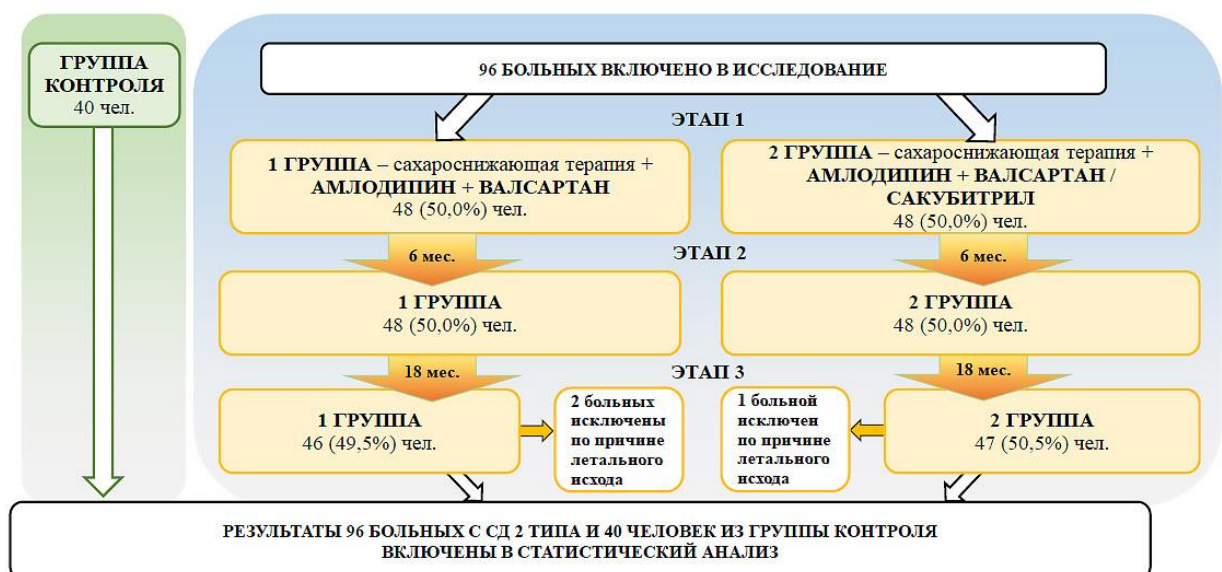


Рисунок 2 – Дизайн исследования

Для достижения цели и решения задач нами было проведено обследовано 96 больных с СД 2 типа, имевших вторичный КРС. Контрольную группу составили 40 практически здоровых лиц, у которых также был проведен комплексный анализ содержания кардио- и нефромаркеров.

На 1 этапе, проводилось исследования с целью выявления кардио- и нефромаркеров, указывающих на ремоделирование миокарда и снижение функции почек у больных с СД 2 типа, получавших стационарное лечение.

Диагноз СД 2 типа устанавливался на основании критериев клинических рекомендаций «Сахарный диабет 2 типа у взрослых» и рекомендаций по сахарному диабету [16, 104].

Наличие вторичного КРС у исследуемых больных с СД 2 типа определялось на основании одновременного присутствия кардиальной дисфункции (нарушение ритма, изменение показателей эхокардиографии (снижение сократительной способности сердца, изменение объемов камер сердца и наличие данных, свидетельствующих о ремоделировании миокарда), повышение NT-proBNP) и ХБП (снижение расчетной СКФ и/или повышение экскреции альбумина с мочой >30 мг/сут.).

Критериями включения больных в исследование был диагноз СД 2 типа и наличие вторичного КРС.

В группу не включались больные при отказе от исследования, возраст старше 80 и моложе 40 лет, беременность и период лактация, высокая артериальная гипертензия, ИБС: нестабильная стенокардия и стабильная стенокардия (III-IV класса), инфаркт миокарда, неблагоприятные нарушения ритма и проводимости, пороки сердца, ХСН IV функционального класса и острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе. Кроме того, не проводили исследования больных имеющих пролиферативную стадию диабетической ретинопатии, острое или хроническое заболевание почек, а также заболевания печени с нарушением ее функции в анамнезе, анемию, онкологические заболевания и другие сопутствующие соматические заболевания в стадии субкомпенсации или декомпенсации на момент проведения исследований.



В этот период всем больным были проведены: клиническое, лабораторное и инструментальное обследование. А также, проведены консультации и осмотр невролога, осмотр офтальмолога для оценки сосудов глазного дна.

Все больные были рандомизированы на 2 сопоставимые группы по полу, возрасту, уровню АД и длительности заболевания. 1 группа – 48 (50,00%) больных, которые получали комбинацию дигидропиридинового антагониста кальция амлодипина в стартовой дозе 5 мг/сутки и блокатора рецепторов ангиотензина валсартана II в стартовой дозе 80 мг/сутки, а 2 группа – 48 (50,00%) больных, которые получали комбинацию дигидропиридинового антагониста кальция амлодипина в стартовой дозе 5 мг/сутки, ингибитора неприлизина сакубитрила в стартовой дозе 48,6 мг/сутки и блокатора рецепторов ангиотензина II валсартана в стартовой дозе 51,4 мг/сутки.

Второй этап обследования проводили через 6 месяцев. У больных оценивали изменения АД, регистрировали жалобы, проводили стандартное физикальное обследование, определяли содержание креатинина с расчетом СКФ, цистатина С, мозгового натрийуретического пропептида, альдостерона, выполняли ЭКГ, эхокардиографию, доплерографическое исследование внутрипочечных сосудов. При необходимости корректировали дозировку лекарственных средств.

Третий этап проводили спустя 18 месяцев от начала лечения. Также оценивали данные клинико-лабораторных и инструментальных исследований: уровень креатинина, цистатина С, мозгового натрийуретического пропептида, альдостерона, ЭКГ, эхокардиографию, доплерографическое исследование внутрипочечных сосудов.

## **2.2 Клиническая характеристика обследованных больных**

В проводимое нами исследование включены 96 больных с СД 2 типа, имевших вторичный КРС. Из них мужчин было 54 (56,25%) больных и женщин 42 (43,75%). Средний возраст обследованных составил  $60,27 \pm 7,53$  года и масса

тела –  $83,03 \pm 9,19$  кг.

В первую группу вошли 48 больных (мужчин – 26, женщин – 22) с СД 2 типа в возрасте  $59,38 \pm 7,74$  лет. Во вторую группу вошли также 48 больных (мужчин – 28, женщин – 20) с СД 2 типа в возрасте  $61,17 \pm 7,29$  лет.

С помощью критериев Лиллиефорса и W Шапиро-Уилка установлено, что распределение по возрасту и массе тела не соответствовало критериям нормальности как в 1 группе (Рисунок 3), так и во 2 группе (Рисунок 4).

Продолжительность СД 2 типа у всех больных составила  $9,53 \pm 2,82$  года, при этом в 1 группе данный параметр был равен  $9,44 \pm 2,86$  годам, а во 2 группе –  $9,63 \pm 2,80$  годам. При первичном исследовании у 29 (30,21%) обследованных больных уровень HbA1c  $6,5-7,0\%$ , а у 67 (69,79%) пациентов – уровень HbA1c  $>7,0\%$ , что может указывать на наличие повышенного риска прогрессирования хронических сосудистых осложнений сахарного диабета.

Наличие непролиферативной диабетической ретинопатии установлено у 17 (35,42%) больных, включенных в 1 группу, и у 15 (31,25%) больных, включенных во 2 группу; препролиферативной – у 2 (4,16%) пациентов 1 группы и 3 (6,35%) пациентов 2 группы.

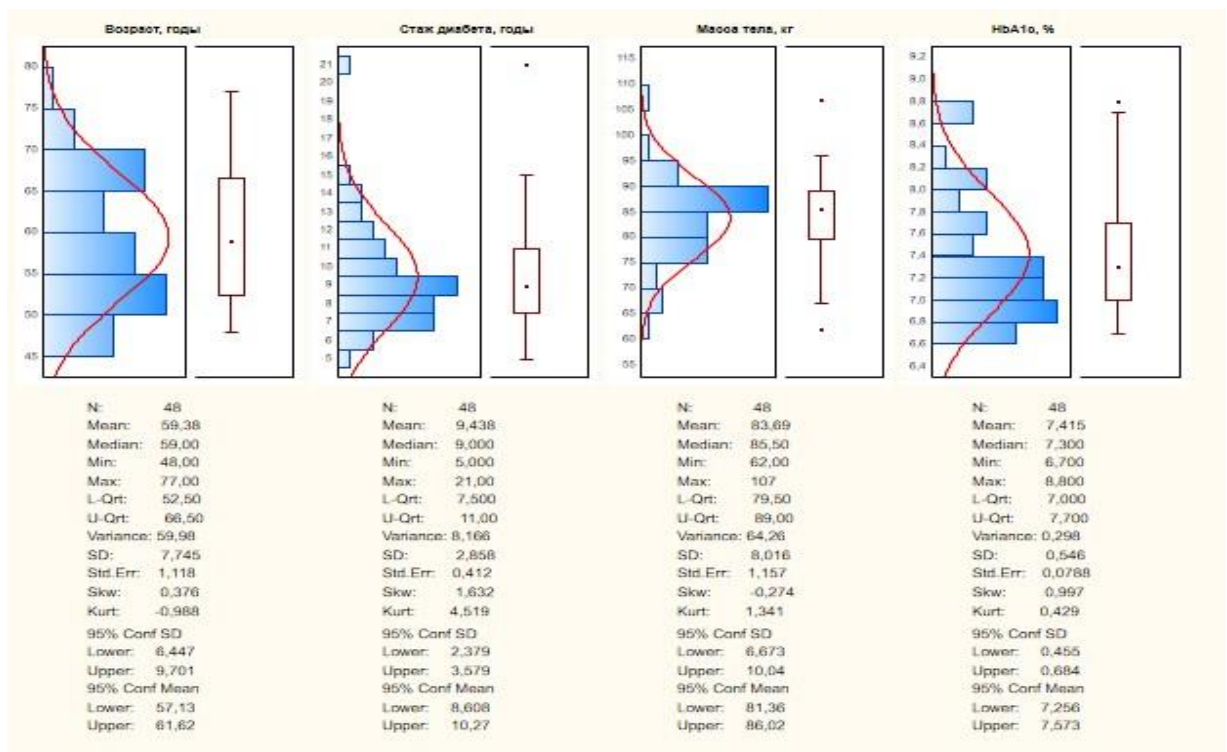


Рисунок 3 – Гистограмма распределения клинических показателей у больных

## сахарным диабетом 2 типа в 1 группе

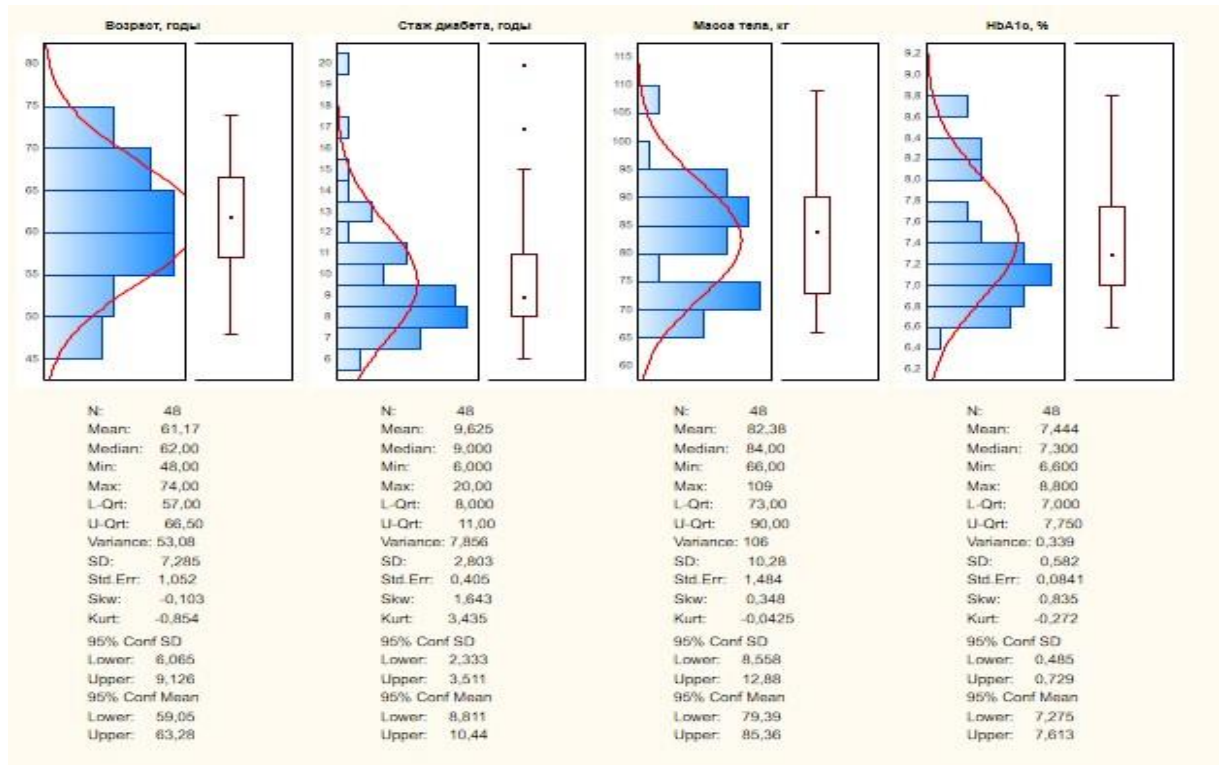


Рисунок 4 – Гистограмма распределения клинических показателей у больных сахарным диабетом 2 типа во 2 группе

Все обследованные пациенты имели диабетическую нефропатию. Уровень суточной альбуминурии соответствовал микроальбуминурии (30-300 мг/сут.). Расчетная СКФ 30-45 мл/мин – у 23 (23,96%) больных, 45-60 мл/мин – у 34 (35,42%) больных; 60-90 мл/мин – у 37 (38,54%) больных, >90 мл/мин – у 2 (2,08%) больных. Диабетическая полинейропатия в виде сенсорной формы дистальной симметричной нейропатии диагностирована у 24 (50,00%) больных, входивших в 1 группу, и у 26 (54,17%) больных, входивших во 2 группу. Комбинированное поражение (сенсомоторная форма диабетической нейропатии) выявлено у 15 (31,25%) больных 1 группы и 14 (29,17%) больных 2 группы.

Как в 1 группе, так и во 2 группе все больные с СД получали пероральную сахароснижающую терапию (Таблица 1). Бигуаниды принимали 47 (97,92%) больных в 1 группе и 45 (93,75%) больных – во 2; тиазолидиндионы –

соответственно 12 (25,00%) и 10 (20,83%) больных; препараты сульфонилмочевины – 27 (56,25%) и 31 (64,68%) больных; ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (DPP-4) – 8 (16,67%) и 11 (22,92%) больных; агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) – 7 (14,58%) и 5 (10,42%) больных; ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT-2) – 3 (6,25%) и 2 (4,17%) больных. Обследованные пациенты как в 1, так и во 2 группе не получали инсулины.

На 3 этапе (через 18 месяцев от начала наблюдения) 2 (4,17%) больных 1 группы и 1 (2,08%) больной из 2 группы были исключены из-за летального исхода.

У всех пациентов 1 и 2 группы до включения в исследование были диагностированы сердечная недостаточность II-III функционального класса, артериальная гипертензия 2 степени, по поводу которой они уже получали иАПФ, БРА, блокаторы медленных кальциевых каналов,  $\beta_1$ -адреноблокаторы, агонисты  $I_1$ -имидазолиновых рецепторов, тиазидные и тиазидоподобные диуретики в виде моно- или комбинированной терапии. Кроме того, 68 (70,83%) больных имели диабетическую кардиомиопатию, 41 (42,71%) – ИБС: диффузный кардиосклероз, 12 (12,50%) больных – ИБС: стабильную стенокардию I-II функционального класса.

Диагностику артериальной гипертензии, ИБС: диффузного кардиосклероза, стенокардии напряжения, сердечной недостаточности устанавливали на основании рекомендаций Российского кардиологического общества 2020 г.

Таблица 1 – Распределение принимаемых больными сахарным диабетом 2 типа сахароснижающих лекарственных средств по группам

Лекарственные средства	1 группа (n=48)	2 группа (n=48)	Всего (n=96)
Бигуаниды			
Метформин	9 (18,75%)	6 (12,50%)	15 (15,63%)
Метформин пролонгированного действия	38 (79,17%)	39 (81,25%)	77 (80,21%)

Тиазолидиндионы			
Пиоглитазон	12 (25,00%)	10 (20,83%)	22 (22,92%)
Препараты сульфонилмочевины			
Гликлазид МВ	17 (35,42%)	18 (37,50%)	5 (5,21%)
Глимепирид	6 (12,50%)	8 (16,67%)	14 (14,58%)
Глипизид	1 (2,08%)	1 (2,08%)	2 (2,08%)
Глипизид ретард	3(6,25%)	4 (4,17%)	7 (7,29%)
Ингибиторы дипептидилпептидазы-4			
Ситаглиптин	7 (14,58%)	9 (18,75%)	16 (16,67%)
Вилдаглиптин	1 (2,08%)	2 (4,17%)	3 (3,13%)
Агонисты рецепторов глюкогоноподобного пептида-1			
Эксенатид	3 (6,25%)	4 (8,33%)	7 (7,29%)
Эксенатид пролонг	1 (2,08%)	-	1 (1,04%)
Лираглутид	3 (6,25%)	1 (2,08%)	4 (4,17%)
Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа			
Эмпаглифлозин	3 (6,25%)	2 (4,17%)	5 (5,21%)

Контрольную группу (КГ) составили 40 практически здоровых лиц без СД 2 типа. В гендерном соотношении эта группа была - 21 (52,50%) мужчина и 19 (47,50%) женщин. Средний возраст составил  $60,3 \pm 7,0$  года. В этой группе кроме общих критерий включения в исследование были: отсутствие СД 2 типа, нахождение результатов исследуемых лабораторных и инструментальных параметров в пределах референсных лимитов. Критерии исключения соответствовали таковым для исследования в целом. Клинико-anamnestическая характеристика обследованных двух групп больных и контрольной группы представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Особенности больных сахарным диабетом 2 типа 1 и 2 групп и контрольной группы по полу, возрасту и клинико-anamnestическим характеристикам

Показатель	Контрольная группа	1 группа	2 группа
Всего человек, абс.кол.	40	48	48

Мужчины, абс.кол.	21 (52,50%)	26 (54,17%)	28 (58,33%)
Женщины, абс.кол.	19 (47,50%)	22 (45,83%)	20 (41,67%)
Возраст, годы	60,33±7,05	59,38±7,74	61,17±7,29
Масса тела, кг	72,53±8,59	83,69±8,02	82,38±10,28
Стаж диабета, годы	-	9,44±2,86	9,63±2,80
Непролиферативная диабетическая ретинопатия, абс.кол.	-	17 (35,42%)	15 (31,25%)
Препролиферативная диабетическая ретинопатия, абс.кол.	-	2 (4,17%)	3 (6,25%)
Диабетическая полинейропатия, абс.кол.	-	39 (81,25%)	40 (83,33%)

## 2.3 Методы исследования

### 2.3.1 Общеклиническое обследование

Исследование больных проведено в соответствии со стандартами клинической практики и с учетом принципов Хельсинкской Декларации. Протоколы исследования были анализированы Этическим комитетом ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского».

У больных проводили оценку жалоб, данных анамнеза и объективного осмотра (антропометрических параметров, индекса массы тела), осмотр невропатолога, офтальмолога. Диабетическая полинейропатия устанавливалась неврологом при наличии жалоб на судороги в мышцах голенях и стопах, болей в стопах в состоянии покоя, чувства онемения, парестезии, зябкость стоп, снижения вибрационной, тактильной, болевой, температурной чувствительности.

Наличие и степень диабетической ретинопатии (ДР) определялось врачом-офтальмологом по классификации, принятой Общероссийской общественной организацией «Ассоциация врачей-офтальмологов» [16].

Всем обследованным больным и лицам контрольной группы проводили стандартное лабораторное обследование. Определяли показатели общего анализа крови (ОАК), гликированный гемоглобин, данные липидограммы, креатинин, трансаминазы.

Определение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) было сертифицировано в соответствии с National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) и стандартизовано с референсными значениями, принятыми в Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Определение уровня HbA1c в крови выполнялось методом иммуноингибирования на полуавтоматическом биохимическом анализаторе StatFax 3300 (Awareness Technology, США).

Согласно действующим клиническим рекомендациям значимым диагностическим критерием СД является уровень HbA1c  $\geq 6,5$  % (48 ммоль/моль). Перевод HbA1c из ммоль/моль в % осуществлялся по формуле:  $(0,0915 \times \text{HbA1c ммоль/моль}) + 2,15 = \text{HbA1c \%}$ .

Определение уровня общего холестерина (ОХ) проводили в сыворотке крови ферментативным колориметрическим методом на полуавтоматическом анализаторе StatFax 3300 (Awareness Technology, США).

Уровень креатинина у исследуемых пациентов определяли кинетическим методом (по Яффе) на полуавтоматическом анализаторе StatFax 3300 (Awareness Technology, США).

Для определения функционального состояния почек производился расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ (2009), основываясь на результатах уровня креатинина крови. Формула СКД-ЕРІ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration):

$$\text{СКФ} = 141 \times \min\left(\frac{\text{Scr}}{k}, 1\right)^\alpha \times \max\left(\frac{\text{Scr}}{k}, 1\right)^{-1,209} \times 0,9^{\text{возраст}} \times \\ \times 1,018^{\text{возраст}} \text{ [для женщин]} \times 1,159^{\text{возраст}} \text{ [для афроамериканцев]},$$

где Scr – уровень креатинина сыворотки крови, мг/дл;

k – коэффициент, равный 0,7 для женщин и 0,9 для мужчин;

$\alpha$  – коэффициент, равный -0,329 для женщин и -0,411 для мужчин.

Суточная альбуминурия определялась посредством сбора суточной мочи без использования консервантов. За 12-14 часов исключался прием алкоголя, острой и соленой пищи, влияющих на цвет мочи пищевых продуктов (свекла, морковь), а также лекарственных препаратов (ацетилсалициловая кислота, фуразолидон,

ибупрофен, метронидазол). Перед забором образца пациенты проводили тщательный туалет наружных половых органов. Количество альбумина в моче определяли методом иммунотурбидиметрии на полуавтоматическом биохимическом анализаторе StatFax 3300 (Awareness Technology, США). Референсные значения соответствовали 0-30,0 мг/сут.

Анализ распределения исследуемых показателей с применением теста **Колмогорова–Смирнова** указывал на возможность говорить о нормальности распределения признаков при  $p > 0,05$  (Таблица 3).

Таблица 3 – Распределение вариационных рядов клинико-лабораторных показателей у больных сахарным диабетом 2 типа

Показатель	1 группа (n=48)			2 группа (n=48)		
	Lilliefors p	Shapiro- Wilk's W	p	Lilliefors p	Shapiro- Wilk's W	p
Возраст	p<0,10	0,945	0,024	p>0,20	0,967	0,193
Масса тела	p<0,15	0,960	0,105	p<0,10	0,950	0,038
Стаж СД	p<0,10	0,879	0,000	p<0,15	0,960	0,105
НbA1c	p<0,01	0,904	0,001	p<0,01	0,908	0,001
Среднее АД	p<0,10	0,940	0,016	p<0,01	0,972	0,311
Креатинин	p<0,10	0,921	0,003	p<0,15	0,952	0,049
СКФ	p>0,20	0,971	0,269	p>0,20	0,967	0,200
Альбуминурия, мг/сут	p<0,20	0,975	0,403	p>0,20	0,970	0,261

Примечание –  $p > 0,05$  – нормальное распределение признака.

### 2.3.2 Определение маркеров сердечного и почечного повреждения

Определение маркеров сердечного и почечного повреждения у больных с СД 2 типа и лиц КГ проводили в венозной крови забор которой делали натощак через 10-14 часов после последнего приема пищи. Венозную кровь стабилизировали гепарином натрия в концентрации 17 МЕ/мл, центрифугировали в течение 10 минут и 1300g при 25°C. Полученную плазму переносили в другую пробирку, замораживали и хранили при -20°C.

Концентрацию цистатина С определяли в венозной крови на



иммуноферментном анализаторе с применением набора реактивов для количественного определения цистатина С (RD191009100 Human Cystatin C ELISA, «BioVendor», Чешская Республика).

Исследуемые образцы плазмы помещали в лунки микропланшета, покрытые поликлональными античеловеческими антителами к цистатину С, в объеме 100 мкл и инкубировали 30 мин в шейкере-инкубаторе StatFax 2200 (Awareness Technology, США) со скоростью 600 встряхиваний в минуту при 25°C. Затем лунки промывали трехкратно промывочным буферным раствором (0,35 мл на лунку) и добавляли в них 100 мкл раствора, содержащего конъюгированные с пероксидазой хрена поликлональные античеловеческие антитела к цистатину С. Повторно инкубировали в течение 30 мин в шейкере-инкубаторе при 25°C и промывали 3 раза буферным раствором (0,35 мл на лунку). В каждую лунку добавляли 100 мкл субстратного раствора и инкубировали пластину в течение 10 мин при 25°C, исключая попадание прямых солнечных лучей и встряхивание образцов. Реакцию конъюгации поликлональных антител к цистатину С с субстратом тормозили понижающим рН стоп-раствором, содержащим серную кислоту.

Измеряли оптическую плотность каждой лунки при длине волны 450 и 630 нм, которая была пропорциональна концентрации цистатина С в исследуемых образцах. Производили вычитание показателей при 630 нм из показаний при 450 нм. Результаты сопоставлялись с калибровочной кривой, построенной на значениях оптической плотности контрольных образцов с известным содержанием цистатина С (Рисунок 5). Для перевода в мг/л полученные значения делили на 1000. Чувствительность анализа составляла 0,25 нг/мл. Референсные значения находились в пределах 0,50-1,20 мг/л.

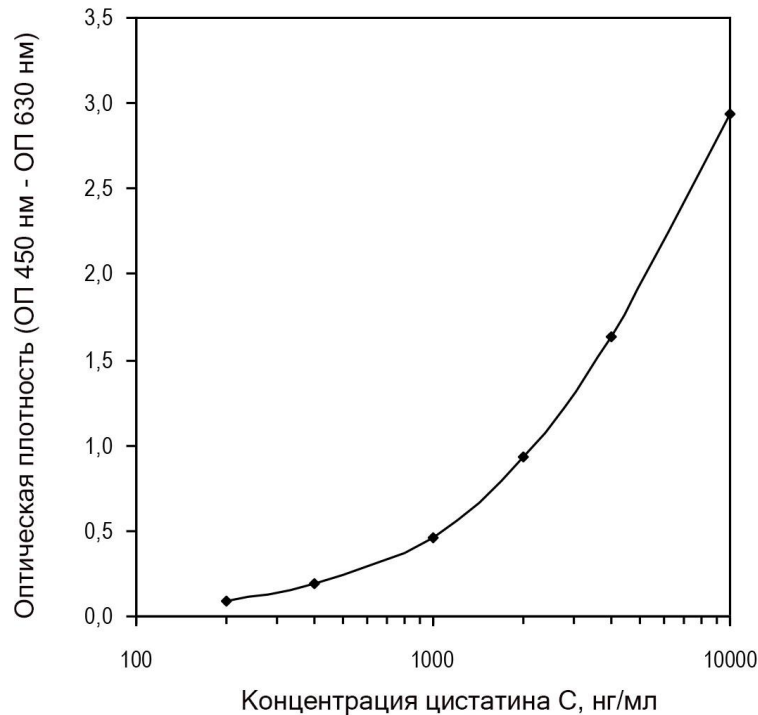


Рисунок 5 – Калибровочный график концентрации цистатина С при 450 нм и 630 нм

Исследование уровня N-концевого мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) проводили в венозной крови пациентов и здоровых лиц КГ. Определение выполнялось методом иммуноферментного анализа на анализаторе StatFax 3300 (Awareness Technology, США) с набором реактивов для количественного определения человеческого мозгового натрийуретического пропептида (Human proBNP ELISA, «RayBiotech», США).

Размороженные образцы плазмы тщательно перемешивали и помещали с помощью микродозатора в лунки в объеме 100 мкл. Для связывания про-НУП со специфическими иммобилизованными антителами к NT-proBNP образцы инкубировали 2,5 ч в шейкере-инкубаторе инкубаторе StatFax 2200 (Awareness Technology, США) со скоростью 600 встряхиваний в минуту при 25°C.

Лунки промывали буферным раствором в объеме 300 мкл 4 раза и добавляли биотинилированные античеловеческие антитела к NT-proBNP. После инкубирования в течение 1 ч и четырехкратного промывания несвязавшихся

антител к NT-proBNP в лунки добавляли стрептавидин, конъюгированный с пероксидазой хрена, в объеме 100 мкл. Длительность инкубирования – 45 мин при 25°C.

Производили повторное промывание лунок и добавляли 100 мкл раствора тетраметилбензидина. После 30 мин инкубирования раствора тетраметилбензидина в лунку добавляли 50 мкл стоп-раствора, содержащего серную кислоту. При этом происходило изменение цвета содержимого лунки с синего на желтый, интенсивность которого была прямо пропорциональна количеству связанного NT-proBNP. Оптическую плотность измеряли при 450 нм.

Полученное значение оптической плотности для каждого образца исследуемой плазмы размещали на оси Y калибровочного графика (Рисунок 6). Нормальные значения концентрации NT-proBNP находились в диапазоне 0-125 пг/мл для лиц моложе 75 лет и в диапазоне 0-450 пг/мл для лиц старше 75 лет.

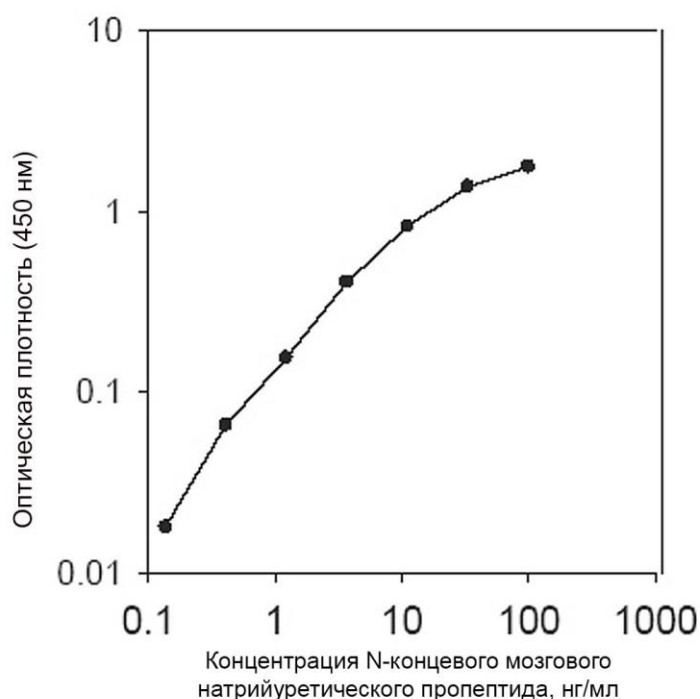


Рисунок 6 – Калибровочный график концентрации мозгового натрийуретического пропептида при 450 нм

Количество альдостерона также определяли в сыворотке крови иммуноферментным анализом на полуавтоматическом анализаторе StatFax 3300 (Awareness Technology, США) с набором реактивов для количественного определения альдостерона Aldosterone ELISA kit («Diagnostics Biochem Canada», Канада).

За сутки до проведения анализа больным рекомендовали исключить блюда с большим количеством поваренной соли, повышенную физическую активность, прием алкоголя. За 3 недели до исследования исключали прием диуретиков, за 1 неделю – гипотензивных препаратов. Забор крови для исследования проводился утром с 8 до 10 часов в положении тела сидя.

Размороженные образцы плазмы исследуемых пациентов и лиц КГ тщательно перемешивали, помещали в объеме 50 мкл в лунки микропланшета, на которые нанесены антиальдостероновые поликлональные антитела. Затем в лунки добавляли 100 мкл раствора-конъюгата альдостерона с пероксидазой хрена и инкубировали 1 ч в шейкере-инкубаторе StatFax 2200 (Awareness Technology, США) со скоростью 600 встряхиваний в минуту при 25°C.

Лунки промывали буферным раствором в объеме 350 мкл в 1 лунку трехкратно. После полного удаления промывочного раствора из лунок в них добавляли по 150 мкл раствора тетраметилбензидина и инкубировали 20 мин при 25°C со скоростью 600 встряхиваний в минуту. Затем в лунку вносили 50 мкл останавливающего раствора и тщательно перемешивали. Оптическую плотность определяли при 450 нм с помощью считывателя микропланшетов в течение 20 мин после добавления останавливающего раствора. Полученное значение оптической плотности для каждого образца исследуемой плазмы сопоставляли с кривой калибровочного графика (Рисунок 7).

Референсные значения равнялись 22,01–353,00 пг/мл.

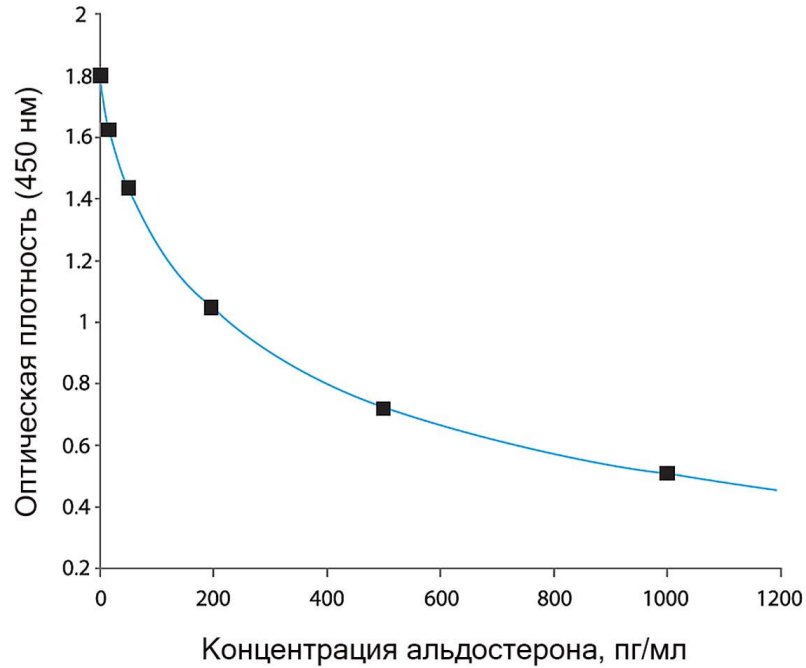


Рисунок 7 – Калибровочный график концентрации альдостерона при 450 нм

Распределение вариационных рядов показателей сердечного и почечного повреждения представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Распределение вариационных рядов показателей сердечного и почечного повреждения у больных сахарным диабетом 2 типа

Показатель	1 группа (n=48)			2 группа (n=48)		
	Lilliefors p	Shapiro-Wilk's W	p	Lilliefors p	Shapiro-Wilk's W	p
Цистатин С	p<0,10	0,953	0,053	p<0,10	0,937	0,013
Мозговой натрийуретический пропептид	p<0,01	0,828	0,000	p<0,01	0,816	0,000
Альдостерон	p>0,20	0,958	0,083	p>0,20	0,960	0,099

Примечание – p>0,05 – нормальное распределение признака.

### 2.3.3 Инструментальные методы исследования

Всем больным проводили эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) на аппарате Affiniti 50 (Philips Ultrasound, США) в стандартных эхокардиографических доступах. При проведении ЭхоКГ определяли:

#### Линейные размеры

- конечно-диастолический размер левого желудочка (КДРЛЖ),
- конечно-систолический размер левого желудочка (КСРЛЖ),
- толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ),
- толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП),
- индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ),
- передне-заднее укорочение левого желудочка (Пер-Зад УкорЛЖ),
- дополнительно рассчитывали диаметр восходящего отдела аорты,
- размер корня аорты на уровне синусов Вальсальвы,
- размер легочной артерии.

#### Объемные показатели

- конечно-диастолический объем левого желудочка (КДОЛЖ),
- конечно-систолический объем левого желудочка (КСОЛЖ),
- ударный объем (УО),
- фракция выброса (ФВ),
- средний размер правого желудочка (ПЖ),
- размер левого предсердия (ЛП)
- индекс объема правого предсердия,

Описывали состояние клапанного аппарата, участков гипо-, дис- и акинезии, признаки гипертрофии миокарда, наличие жидкости в полости перикарда.

Результаты оценки распределения значений показателей ЭхоКГ с помощью тестов Колмогорова-Смирнова и Лиллиефорса представлены в таблице 5.

В комплексное обследование больных входило проведение стандартной электрокардиографии (ЭКГ) в 12 отведениях на аппарате Esoate P-80 («Esoate», Италия). На ЭКГ анализировали водитель ритма, частоту сердечных сокращений, положение электрической оси сердца, определяли состояние процессов деполяризации и реполяризации в миокарде. Обращали внимание на наличие нарушений ритма, проводимости, ишемических и рубцовых изменений, оценивали наличие гипертрофии левого желудочка, а также признаков увеличения правого предсердия.

Таблица 5 – Распределение показателей эхокардиографии у больных сахарным диабетом 2 типа

Показатель	1 группа (n=48)			2 группа (n=48)		
	Lilliefors p	Shapiro- Wilk's W	p	Lilliefors p	Shapiro- Wilk's W	p
Индекс массы миокарда левого желудочка	p>0,20	0,985	0,778	p<0,05	0,941	0,019
Ударный объем	p>0,20	0,972	0,312	p>0,20	0,964	0,144
Передне-заднее укорочение левого желудочка	p<0,05	0,959	0,095	p<0,10	0,966	0,181
Фракция выброса	p<0,05	0,952	0,050	p<0,10	0,963	0,132
Конечно-систолический размер левого желудочка	p<0,10	0,896	0,001	p<0,10	0,915	0,002
Конечно-систолический объем левого желудочка	p<0,20	0,950	0,038	p>0,20	0,962	0,117
Конечно-диастолический объем левого желудочка	p<0,10	0,914	0,002	p<0,10	0,921	0,003
Конечно-диастолический размер левого желудочка	p<0,10	0,941	0,018	p<0,15	0,938	0,013
Толщина задней стенки левого желудочка	p<0,10	0,825	0,001	p<0,01	0,825	0,001
Толщина межжелудочковой перегородки	p<0,01	0,905	0,001	p<0,01	0,882	0,002
Правый желудочек (средний размер)	p<0,01	0,958	0,084	p<0,01	0,953	0,053
Левое предсердие	p<0,20	0,972	0,293	p<0,10	0,961	0,113
Индекс объема	p<0,01	0,832	0,000	p<0,01	0,846	0,000

правого предсердия						
-----------------------	--	--	--	--	--	--

Примечание –  $p > 0,05$  – нормальное распределение признака.

Ультрасонография проводилась с использованием аппарата Affiniti 50 (Philips Ultrasound, США). При этом определяли скорость почечного кровотока в правой стволочной, сегментарных и междольковых артериях. В исследуемых артериях высчитывали пиковую, конечно-диастолическую скорость и индекс резистентности. Полученные скоростные показатели выражали в см/с. Результаты оценки распределения значений показателей доплеровского исследования сосудов почек представлены в таблице 6.



Таблица 6 – Показатели доплеровского исследования сосудов почек в обследованной выборке

Показатель	1 группа (n=48)			2 группа (n=48)		
	Lilliefors p	Shapiro- Wilk's W	p	Lilliefors p	Shapiro- Wilk's W	p
Пиковая скорость (ствол)	p<0,01	0,936	0,011	p<0,05	0,952	0,048
Конечно- диастолическая (ствол)	p<0,01	0,894	0,000	p<0,10	0,943	0,021
Индекс резистентности (ствол)	p<0,10	0,954	0,060	p<0,01	0,947	0,031
Пиковая скорость (сегментарные артерии)	p<0,05	0,963	0,130	p<0,05	0,938	0,014
Конечно- диастолическая (сегментарные артерии)	p<0,01	0,955	0,066	p<0,05	0,970	0,265
Индекс резистентности (сегментарные артерии)	p<0,10	0,971	0,271	p<0,10	0,957	0,076
Пиковая скорость (междольковые артерии)	p<0,05	0,952	0,049	p<0,01	0,951	0,045
Конечно- диастолическая (междольковые артерии)	p<0,01	0,911	0,001	p<0,01	0,914	0,002
Индекс резистентности (междольковые артерии)	p>0,20	0,970	0,251	p<0,15	0,969	0,235

Примечание – p>0,05 – нормальное распределение признака.

Капилляроскопию выполняли после 15 мин отдыха в положении сидя при температуре окружающей среды 18-21°C. Для этого на чистую кожу ногтевого валика безымянного пальца исследуемой руки наносили иммерсионное масло (показатель преломления 1,515±0,002) и проводили регистрацию параметров капиллярной сети с помощью цифрового капилляроскопа CapillaryScore 500 Pro (Dino-Lite, Нидерланды) при **350-кратном** увеличении. Измеряли длину капиллярных петель (мкм) и плотность капиллярной сети (кап./мм<sup>2</sup>). Результаты оценки распределения значений данных показателей представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Показатели капилляроскопии в обследованной выборке

Показатель	1 группа (n=48)			2 группа (n=48)		
	Lilliefors p	Shapiro- Wilk's W	p	Lilliefors p	Shapiro- Wilk's W	p
Длина капиллярных петель	p>0,20	0,938	0,013	p<0,20	0,974	0,361
Плотность капиллярной сети	p<0,01	0,912	0,002	p<0,10	0,965	0,160

Примечание – p>0,05 – нормальное распределение признака.

#### 2.4 Методы статистической обработки результатов

Перед статистической обработки полученных данных проводили определения нормальности распределения вариационных рядов. Этот показатель вариационных рядов оценивали по критерию Lilliefors и W критерию Шапиро-Уилка (Shapiro-Wilk's W). Затем в зависимости распределения для проведения статистической обработки данных использовали параметрические или непараметрические методы.

При нормальном распределении определяли t-критерий Стьюдента. Проводили вычисление средней величины (M) и стандартного отклонения (SD) и ошибки (m). При отсутствии нормального распределения независимых выборок использовали непараметрический U-критерий Вилкоксона-Манна-Уитни. При этом рассчитывали медиану (Me), а также первый и третий квартили (Q1; Q3). Различия считали статистически значимыми при значении p<0,05.

Кроме того, для оценки степени взаимосвязи между показателями проводили корреляционный анализ. Вычислялись коэффициенты парной корреляции по критерию Пирсона (r) и критерию Спирмена (ρ).

При наличии нескольких факторных признаков и результирующей переменной использовали метод множественной регрессии с построением уравнения множественной линейной регрессии с определением коэффициентов для каждого факторного признака и возможности расчета основной переменной. Также применялся логистический регрессионный анализ с расчетом  $\chi^2$ , связь

считалась статистически значимой при значении  $p < 0,05$ .

Для оценки определения прогностической информативности оцениваемых методов выполняли ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic curve) с построением операционных характеристических кривых и расчетом площади кривой (AUC).

Статистическую обработку полученных данных проводили на компьютере с использованием пакета программ Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft Corp., США) и STATISTICA 10 (StatSoft Inc., США).

**ГЛАВА 3****ВЗАИМОСВЯЗЬ МАРКЕРОВ КАРДИОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА У  
БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА****3.1 Анализ содержания кардиомаркеров и маркеров функции почек у  
больных сахарным диабетом 2 типа.**

При анализе результатов клинико-лабораторного обследования больных с СД 2 типа и лиц КГ на первом этапе установлено повышение уровня среднего АД до 103,33 (100,00; 106,67) мм рт. ст., что выше по сравнению с КГ ( $U=984,50$ ,  $p<0,001$ ). Среднее значение АД в КГ равнялось 98,33 (95,83; 103,33) мм рт. ст. Также в КГ определялись более низкие значения HbA1c, креатинина, суточной альбуминурии по сравнению с больными с СД 2 типа (Таблица 8).

Уровень HbA1c у обследованных пациентов составил 7,30 (7,00; 7,70) % ( $U=0,00$ ,  $p<0,001$  в сравнении с КГ). Средние значения концентрации креатинина по сравнению с КГ у больных СД 2 типа оказались выше ( $U=396,00$ ,  $p<0,001$ ), а СКФ – ниже ( $U=338,00$ ,  $p<0,001$ ). Уровень СКФ у больных СД 2 типа равнялся  $57,26\pm 15,30$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, у лиц КГ –  $83,80\pm 11,46$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> (Рисунок 8).

Суточная альбуминурия, имеющая распределение не отличное от нормального (Рисунок 9), у обследованных больных была равна  $82,28\pm 8,26$  мг/сут. ( $U=0,00$ ,  $p<0,001$ ), что свидетельствует не только о наличии почечной дисфункции, но и повышенном сердечно-сосудистом риске. Экскреция альбумина с мочой в КГ составила  $7,51\pm 2,22$  мг/сут.

Таблица 8 – Клинико-лабораторные показатели пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Показатель	Контрольная группа (n=40)	СД 2 тип (n=96)
Систолическое АД, мм рт. ст.	130,00 (125,00; 135,00)	135,00 (130,00; 140,00) 2)***
Диастолическое АД, мм рт. ст.	80,00 (80,00; 90,00)	90,00 (85,00; 90,00) 2)**
Среднее АД, мм рт. ст.	98,33 (95,83; 103,33)	103,33 (100,00; 106,67) 2)***
HbA1c, %	4,80 (4,60; 5,05)	7,30 (7,00; 7,70) 2)***
Креатинин, мкмоль/л	72,50 (67,30; 84,70)	104,45 (88,50; 127,85) 2)***
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	83,50 (76,00; 93,00)	57,00 (45,50; 67,00) 2)***
Альбуминурия, мг/сут.	7,30 (5,90; 8,45)	83,20 (76,80; 86,95) 1)***

Примечания

1 – \* –  $p < 0,05$ ;

2 – \*\* –  $p < 0,01$ ;

3 – \*\*\* –  $p < 0,001$ ;

4 – 1) – вероятность различий по t-критерию Стьюдента по показателям с контрольной группой;

5 – 2) – вероятность различий по U-критерию Уитни по показателям с контрольной группой.

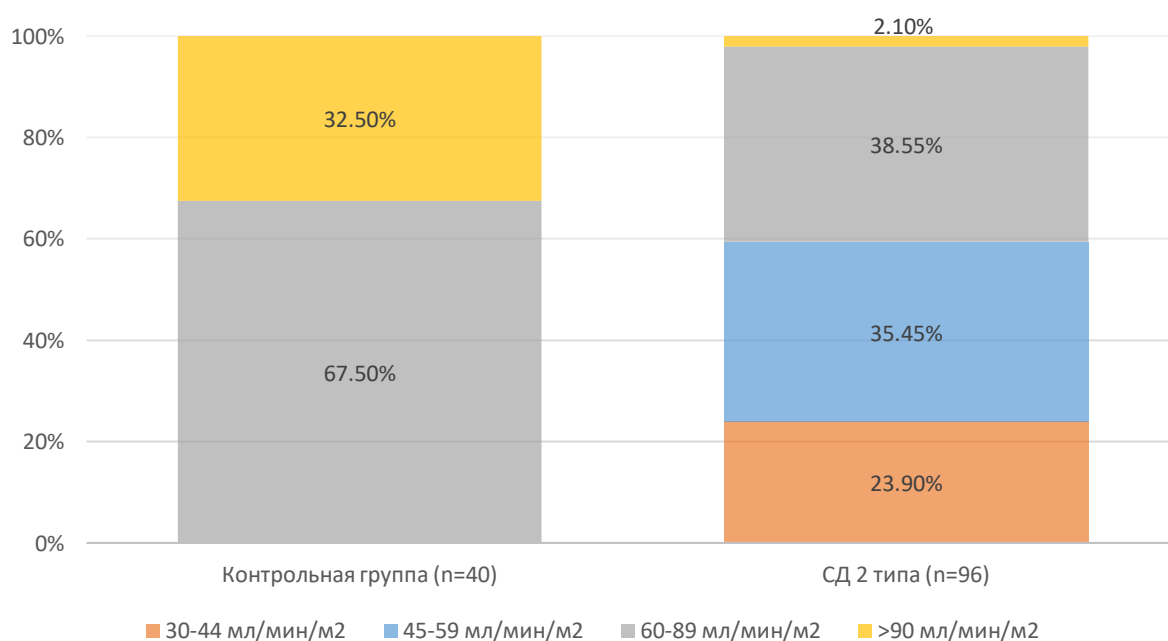


Рисунок 8 – Значения СКФ у больных сахарным диабетом 2 типа

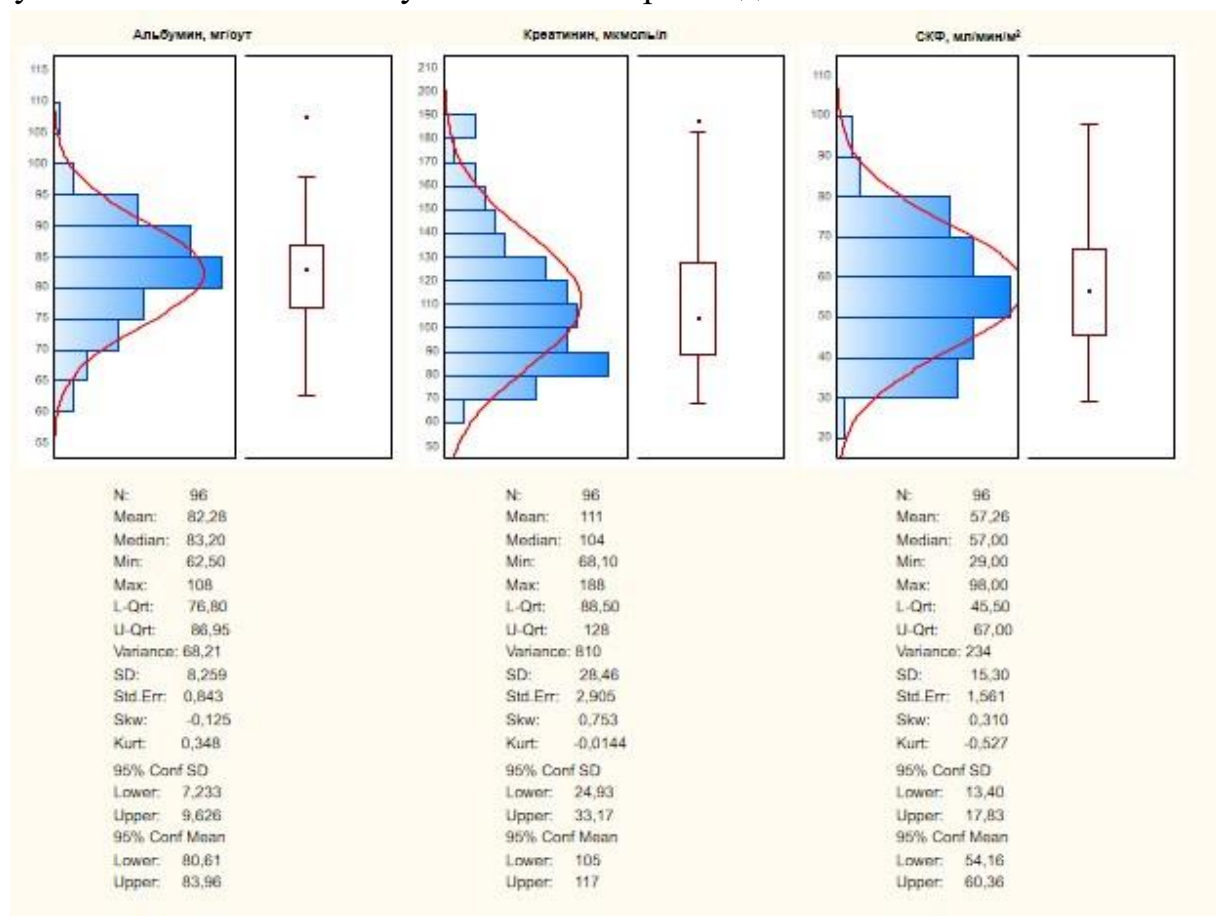


Рисунок 9 – Распределение показателей альбуминурии, креатинина и СКФ у больных сахарным диабетом 2 типа

Нами установлено изменение маркеров состояния сердца и функции почек в исследуемых группах. Выявлено повышение альдостерона, NT-proBNP, цистатина С, что указывает на возрастание сердечно-сосудистых рисков.

Так, средние значение альдостерона у больных СД 2 типа составило  $161,65 \pm 64,92$  пг/мл., в то время как уровень альдостерона в КГ был достоверно ниже –  $115,60 \pm 31,50$  пг/мл ( $p < 0,001$ ) (Рисунок 10).

Уровень NT-proBNP у больных СД 2 типа был также достоверно выше по сравнению с КГ и составил  $426,50$  ( $278,50$ ;  $863,50$ ) пг/мл., а в КГ NT-proBNP –  $83,00$  ( $69,00$ ;  $97,00$ ) пг/мл. ( $U=120,50$ ,  $p < 0,001$ ) (Рисунок 11).

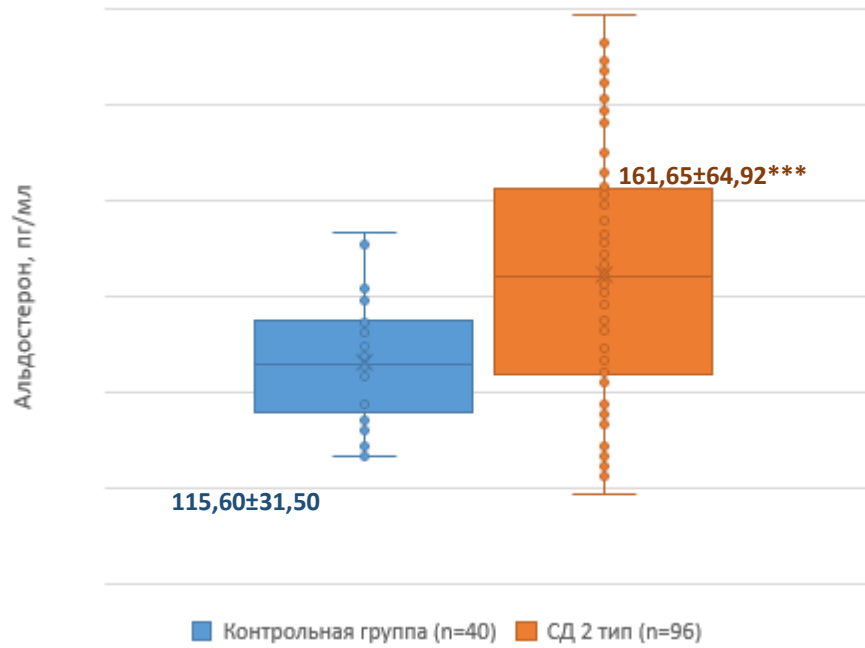


Рисунок 10 – Концентрация альдостерона у больных сахарным диабетом 2 типа  
Примечание – \*\*\* –  $p < 0,001$ .

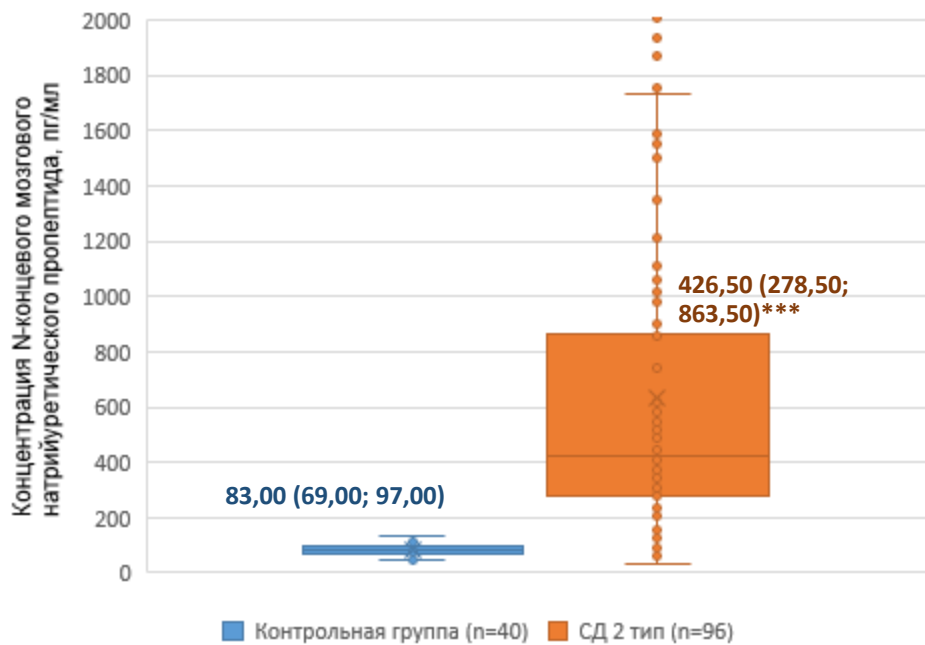


Рисунок 11 – Значения N-концевого мозгового натрийуретического пропептида у больных сахарным диабетом 2 типа  
Примечание – \*\*\* –  $p < 0,001$ .

Средняя концентрация цистатина С у пациентов с СД 2 типа равнялась 1,28 (0,76; 1,58) мг/л (Рисунок 12). В КГ уровень цистатина С был существенно ниже, составив 0,75 (0,62; 0,88) мг/л ( $U=833,00$ ,  $p<0,001$ ).

Анализ внутривисочечной гемодинамики при доплеровском исследовании сосудов почек у обследованных больных показал снижение скоростных показателей и увеличение индексов резистентности (Таблица 9). Так, в ствовой почечной артерии средние значения пиковой скорости у больных СД 2 типа равнялись 81,00 (78,00; 86,00) см/сек. и 112,00 (109,00; 117,00) см/сек. в КГ ( $U=0,00$ ,  $p<0,001$ ); конечно-диастолической – 21,00 (18,00; 24,00) см/сек и 36,00 (33,00; 38,00) см/сек. в КГ ( $U=0,00$ ,  $p<0,001$ ).

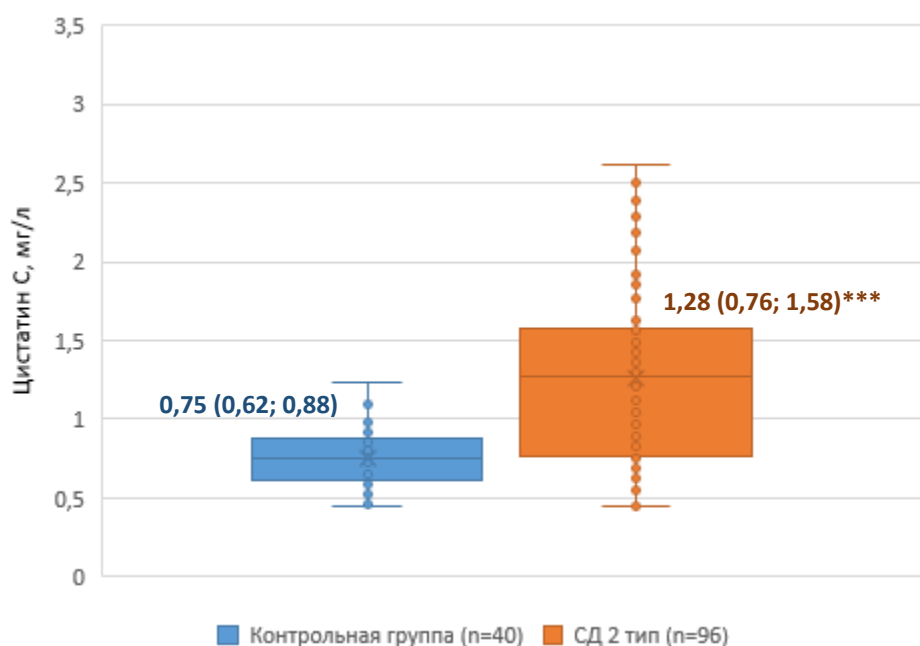


Рисунок 12 – Концентрация цистатина С у больных сахарным диабетом 2 типа  
Примечание – \*\*\* –  $p<0,001$ .

В междольковых артериях пиковая скорость в группе пациентов с СД 2 типа была равна 27,00 (24,00; 29,00) см/сек., а в КГ 37,00 (35,00; 39,00) см/с, ( $U=27,00$ ,  $p<0,001$ ). Конечно-диастолическая скорость соответственно 11,00 (9,00; 13,00) см/сек. и 19,00 (18,00; 21,00) см/сек. ( $U=0,00$ ,  $p<0,001$ ). При этом установлено увеличение индекса резистентности междольковых артерий. Так в



группе пациентов с СД 2 типа этот показатель составил 0,66 (0,64; 0,69), а в КГ 0,55 (0,54; 0,58) ( $U=49,50$ ,  $p<0,001$ ). Изменения этих данных у больных с СД 2 типа указывают на снижение почечного кровотока как в магистральных сосудах (стволовая почечная артерия), так и артериях мелкого калибра (междольковые артерии).

Таблица 9 – Показатели доплеровского исследования сосудов почек у больных сахарным диабетом 2 типа

Показатель	Контрольная группа (n=40)	СД 2 тип (n=96)
Пиковая скорость (сегментарные артерии), см/с	55,00 (53,00; 59,00)	44,50 (41,00; 48,00)***
Конечно-диастолическая (сегментарные артерии), см/с	24,00 (23,00; 27,00)	17,00 (16,00; 19,00)***
Индекс резистентности (сегментарные артерии)	0,56 (0,55; 0,58)	0,66 (0,64; 0,68)***
Пиковая скорость (ствол), см/с	112,00 (109,00; 117,00)	81,00 (78,00; 86,00)***
Конечно-диастолическая (ствол), см/с	36,00 (33,00; 38,00)	21,00 (18,00; 24,00)***
Индекс резистентности (ствол)	0,67 (0,65; 0,69)	0,74 (0,72; 0,77)***
Пиковая скорость (междольковые артерии), см/с	37,00 (35,00; 39,00)	27,00 (24,00; 29,00)***
Конечно-диастолическая (междольковые артерии), см/с	19,00 (18,00; 21,00)	11,00 (9,00; 13,00)***
Индекс резистентности (междольковые артерии)	0,55 (0,54; 0,58)	0,66 (0,64; 0,69)***

Примечания

1 – \* –  $p<0,05$ ;

2 – \*\* –  $p<0,01$ ;

3 – \*\*\* –  $p<0,001$ .

У больных с СД 2 типа также отмечено изменение ряда эхокардиографических показателей (Таблица 10). Данные проведенной эхокардиографии свидетельствовали о наличии у больных СД признаков ремоделирования миокарда и снижения его систолической функции.

Таблица 10 – Показатели эхокардиографии больных сахарным диабетом 2 типа

Показатель	Контрольная группа (n=40)	Больные СД 2 типа (n=96)
ЛП (см)	3,7 [3,6; 3,8]	4,05 [3,6; 4,325] <sup>***</sup>
КДРЛЖ(см)	4,6 [4,3; 5,1]	6,12 [5,775; 6,725] <sup>***</sup>
КДОЛЖ (мл)	110 [103,75; 120]	152 [129; 175,25] <sup>***</sup>
КСРЛЖ(см)	2,9 [2,7; 3,4]	4,55 [4,05; 4,9] <sup>***</sup>
КСОЛЖ(мл)	28 [26; 32]	44,5 [33; 58,25] <sup>***</sup>
ТЗСЛЖ (см)	0,9 [0,8; 1]	1,3 [1,1; 1,3] <sup>***</sup>
ТМЖП (см)	1 [0,9; 1]	1,3 [1,2; 1,4] <sup>***</sup>
ПЖ (см)	2,6 [2,4; 2,8]	3 [2,9; 3,3] <sup>1)***</sup>
ИММЛЖ(г/м <sup>2</sup> )	88,00 [84,00; 91,00]	118,00 [ (110,50; 125,00)] <sup>***</sup>
УО (мл)	67,00 [57,50; 78,00]	61,50 [ (56,00; 65,00)] <sup>**</sup>
пер-зад укор.ЛЖ (%)	29,00 [28,00; 31,50]	27,50 [ (25,00; 30,00)] <sup>**</sup>
ФВ (%)	67 [65; 68]	45 [42; 47] <sup>***</sup>

## Примечания

1 – \* – p&lt;0,05;

2 – \*\* – p&lt;0,01;

3 – \*\*\* – p&lt;0,001.

Наблюдались дилатационные изменения левого и правого желудочков сердца, а также признаки гипертрофии межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка.

Индекс объема правого предсердия составлял у больных – 40,50 (38,40; 42,30) мл<sup>2</sup>/м<sup>2</sup> (U=41,50, p<0,001). В КГ индекс объема правого предсердия равнялся – 24,20 (22,85; 25,85) мл/м<sup>2</sup>.

Эти исследования показали, что у больных СД 2 типа, имеющих вторичный КРС, отмечалось повышение содержания кардиомаркеров – альдостерона и NT-proBNP, маркера почечной дисфункции – цистатина С. У обследованных больных также отмечены изменения, указывающие на выраженные патологические изменения правых и левых отделов сердца, наличие систолической дисфункции, о чем свидетельствовал сниженный сердечный выброс. Показатели доплеровского

исследования сосудов почек свидетельствуют о снижении скорости почечной дисфункции и прогрессированию вторичного КРС у больных СД 2 типа.

### **3.2 Анализ корреляционных взаимосвязей кардио- и нефромаркеров с нарушениями центральной и внутривисочечной гемодинамики у больных с сахарным диабетом 2 типа**

Полученные при обследовании больных СД 2 типа результаты позволили нам оценить взаимосвязи показателей функции сердечно-сосудистой системы, почек с параметрами центральной, внутривисочечной гемодинамики, длительностью и течением СД. На рисунке 13 представлена корреляционная взаимосвязь уровня HbA1c с суточной экскрецией альбумина с мочой ( $\rho=0,38$ ;  $t(N-2)=3,92$ ;  $p<0,001$ ), на рисунке 14 – с показателями креатинина ( $\rho=0,48$ ;  $t(N-2)=5,30$ ;  $p<0,001$ ) и СКФ ( $\rho=-0,49$ ;  $t(N-2)=5,44$ ;  $p<0,001$ ). Таким образом, недостижение целевых значений HbA1c способствует прогрессированию диабетической нефропатии и усугублению почечной дисфункции.

Неблагоприятное прогностическое значение высоких значений HbA1c на почки также подтверждается и наличием множественных корреляционных взаимосвязей HbA1c с показателями доплер анализа сосудов почек (Таблица 11). Так, у больных СД 2 типа выявлены отрицательные корреляционные взаимосвязи между HbA1c и пиковыми скоростями в стволе почечной артерии ( $\rho=-0,45$ ;  $t(N-2)=-4,83$ ;  $p<0,001$ ), сегментарных ( $\rho=-0,42$ ;  $t(N-2)=-4,50$ ;  $p<0,001$ ) и междольковых артериях ( $\rho=-0,45$ ;  $t(N-2)=-4,85$ ;  $p<0,001$ ).

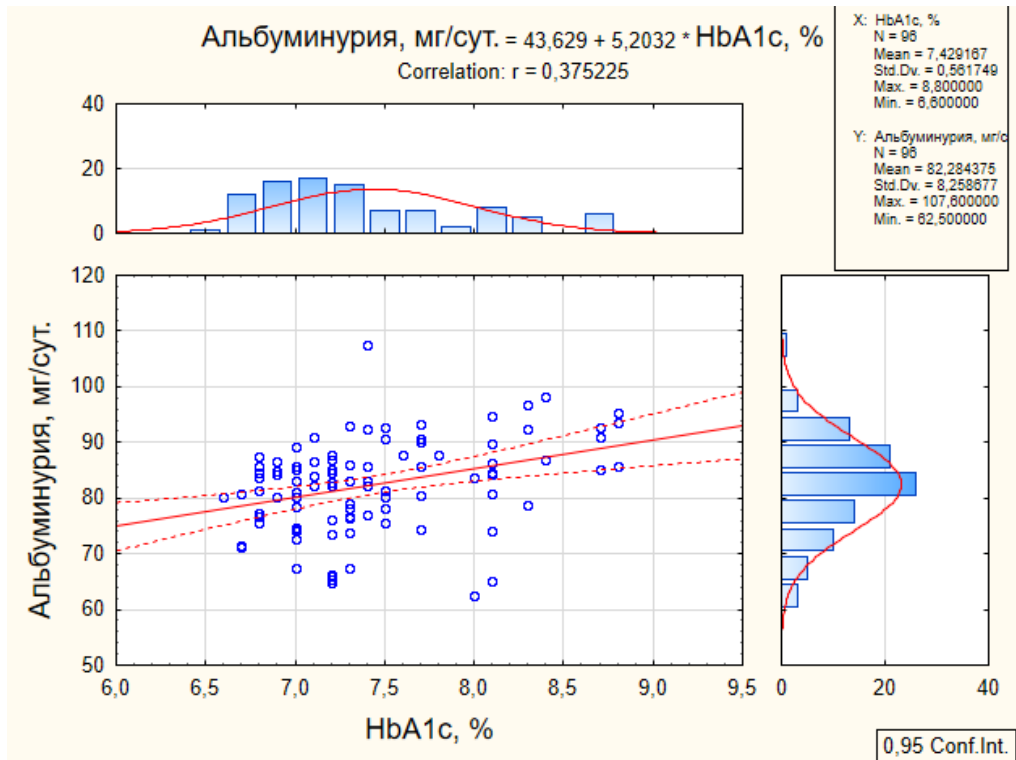


Рисунок 13 – Распределение и корреляция уровня HbA1c и альбуминурии у больных сахарным диабетом 2 типа

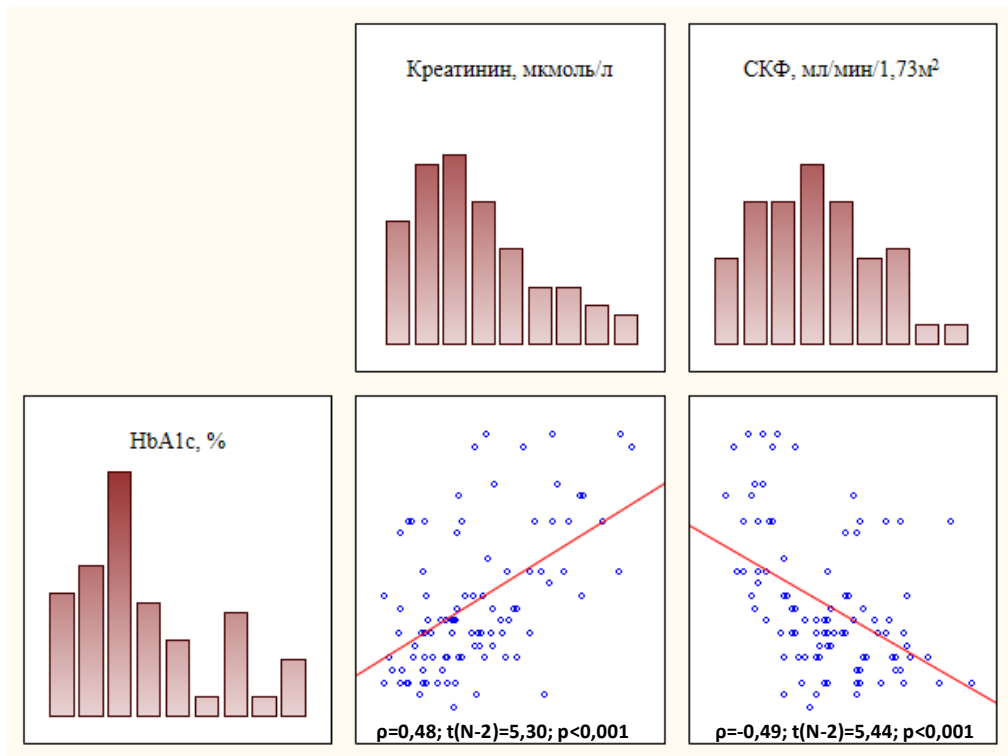


Рисунок 14 – Распределение и корреляция HbA1c и показателей функции почек у больных сахарным диабетом 2 типа

Таблица 11 – Результаты рангового корреляционного анализа уровня гликированного гемоглобина с показателями доплеровского исследования сосудов почек у больных сахарным диабетом типа

Признак	Spearman $\rho$	t(N-2)	p
Пиковая скорость (сегментарные артерии), см/с	-0,42	-4,50	<0,001
Конечно-диастолическая (сегментарные артерии), см/с	-0,40	-4,24	<0,001
Индекс резистентности (сегментарные артерии)	0,48	5,24	<0,001
Пиковая скорость (ствол), см/с	-0,45	-4,83	<0,001
Конечно-диастолическая (ствол), см/с	-0,46	-5,09	<0,001
Индекс резистентности (ствол)	0,47	5,14	<0,001
Пиковая скорость (междольковые артерии), см/с	-0,45	-4,85	<0,001
Конечно-диастолическая (междольковые артерии), см/с	-0,45	-4,94	<0,001
Индекс резистентности (междольковые артерии)	0,46	5,03	<0,001

Аналогичные взаимосвязи выявлены и с конечно-диастолическими скоростями на всех уровнях почечного кровотока. При этом между уровнем HbA1c и индексами резистентности фиксировались положительные корреляционные взаимосвязи – в стволе ( $\rho=0,47$ ;  $t(N-2)=5,14$ ;  $p<0,001$ ), сегментарных ( $\rho=0,48$ ;  $t(N-2)=5,24$ ;  $p<0,001$ ) и междольковых артериях ( $\rho=0,46$ ;  $t(N-2)=5,03$ ;  $p<0,001$ ).

При изучении взаимосвязей HbA1c с показателями эхокардиографии у обследованных пациентов отмечены взаимосвязи с конечно-диастолическим объемом левого желудочка ( $\rho=0,21$ ;  $t(N-2)=2,04$ ;  $p=0,044$ ), индексом объема правого предсердия ( $\rho=0,37$ ;  $t(N-2)=3,81$ ;  $p<0,001$ ), отрицательная – с ударным объемом ( $\rho=-0,22$ ;  $t(N-2)=-2,22$ ;  $p=0,029$ ) (Таблица 12).

В ходе анализа установлено наличие положительных взаимосвязей между HbA1c и концентрациями кардионейрофмаркеров у больных СД 2 типа (Рисунок 15).

Таблица 12 – Результаты рангового корреляционного анализа уровня гликированного гемоглобина с показателями эхокардиографии у больных сахарным диабетом 2 типа

Признак	Spearman $\rho$	t(N-2)	p
КДОЛЖ (мл)	0,21	2,04	0,044
ИММЛЖ (г/м <sup>2</sup> )	0,20	1,96	0,052
Ударный объем (мл)	-0,22	-2,22	0,029
Пер-зад. Укор. ЛЖ (%)	-0,17	-1,64	0,105
ИОПП (мл/м <sup>2</sup> )	0,37	3,81	<0,001

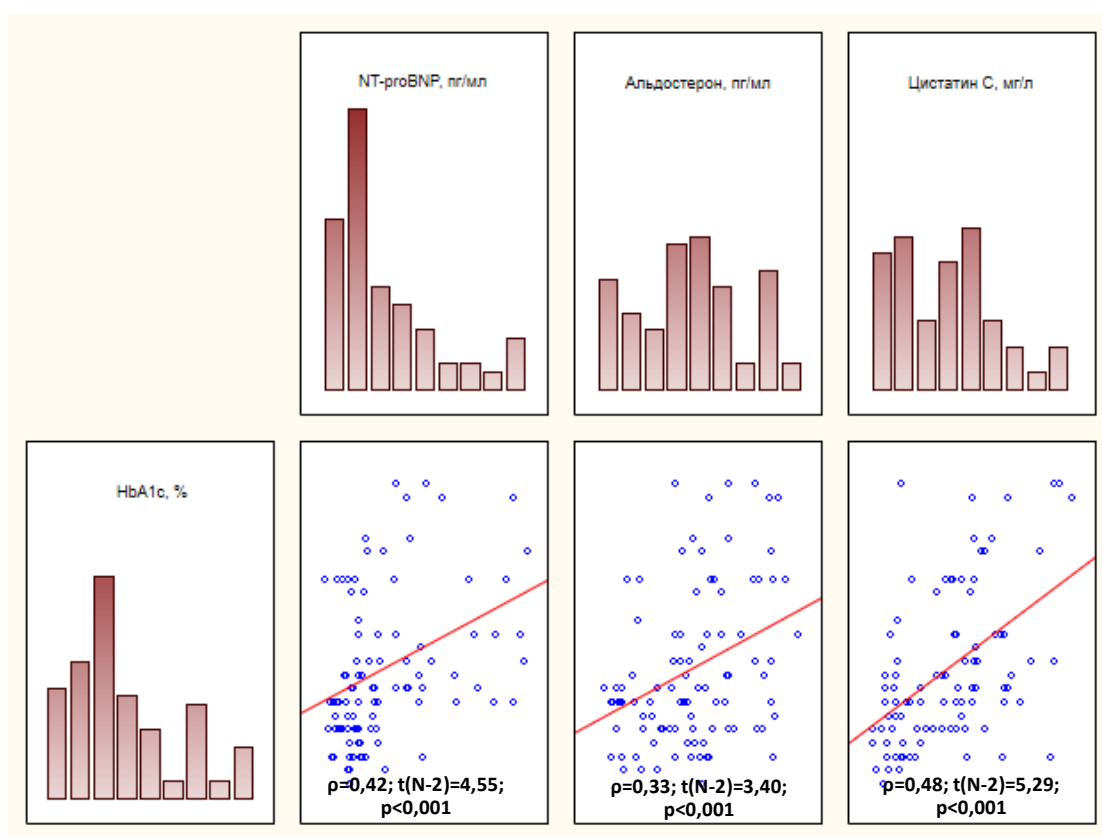


Рисунок 15 – Распределение и корреляция HbA1c и уровней кардионейрофармацевтиков у больных СД 2 типа

Наиболее тесная взаимосвязь HbA1c определялась с уровнем цистатина С ( $\rho=0,48$ ;  $t(N-2)=5,29$ ;  $p<0,001$ ), что указывает на неблагоприятное воздействие хронической гипергликемии на прогрессирование ДН.

У больных СД 2 типа и вторичным КРС кроме HbA1c с концентрацией

кардионефромаркеров были взаимосвязаны среднее АД (Рисунок 16), альбуминурия (Рисунок 17), СКФ (Рисунок 18). Цистатин С также показывал наиболее высокий коэффициент корреляции среди исследуемых маркеров с уровнем среднего АД ( $\rho=0,38$ ;  $t(N-2)=4,03$ ;  $p=0,001$ ). Это подтверждает важность коррекции уровней систолического и диастолического АД для эффективной нефропротекции у больных СД 2 типа.

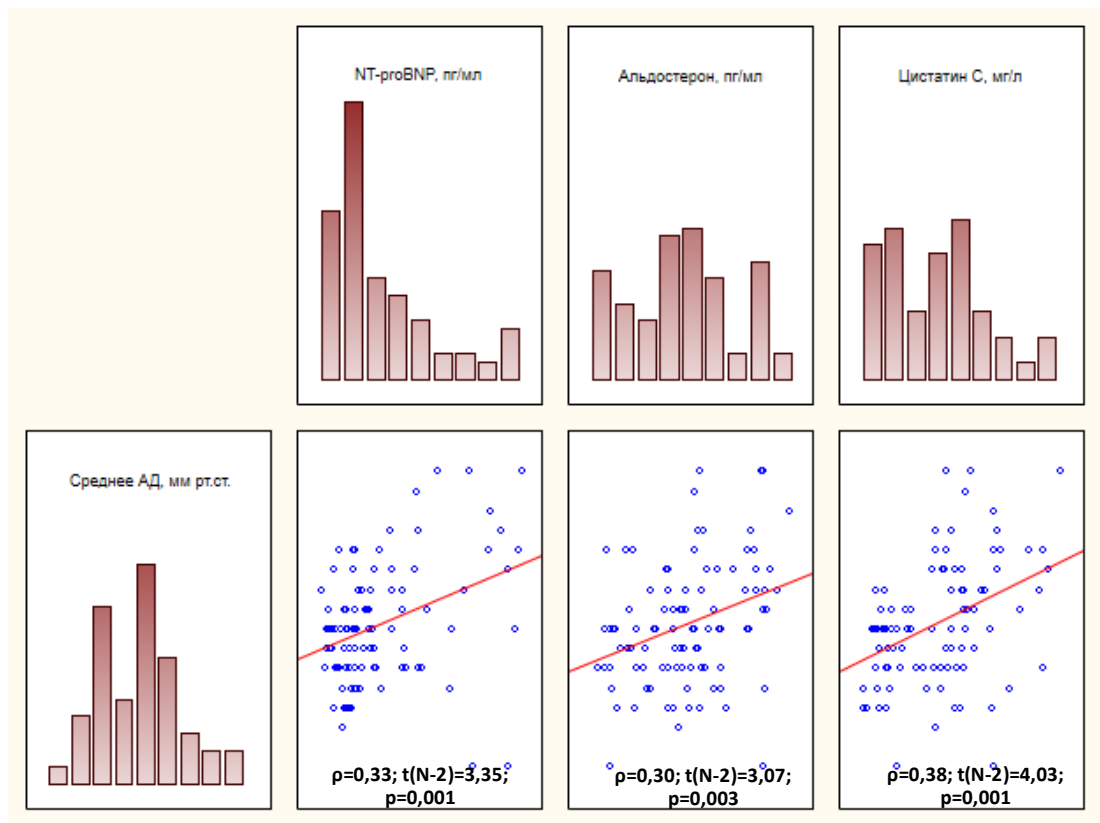


Рисунок 16 – Распределение и корреляция среднего артериального давления и уровней кардионефромаркеров у больных СД 2 типа

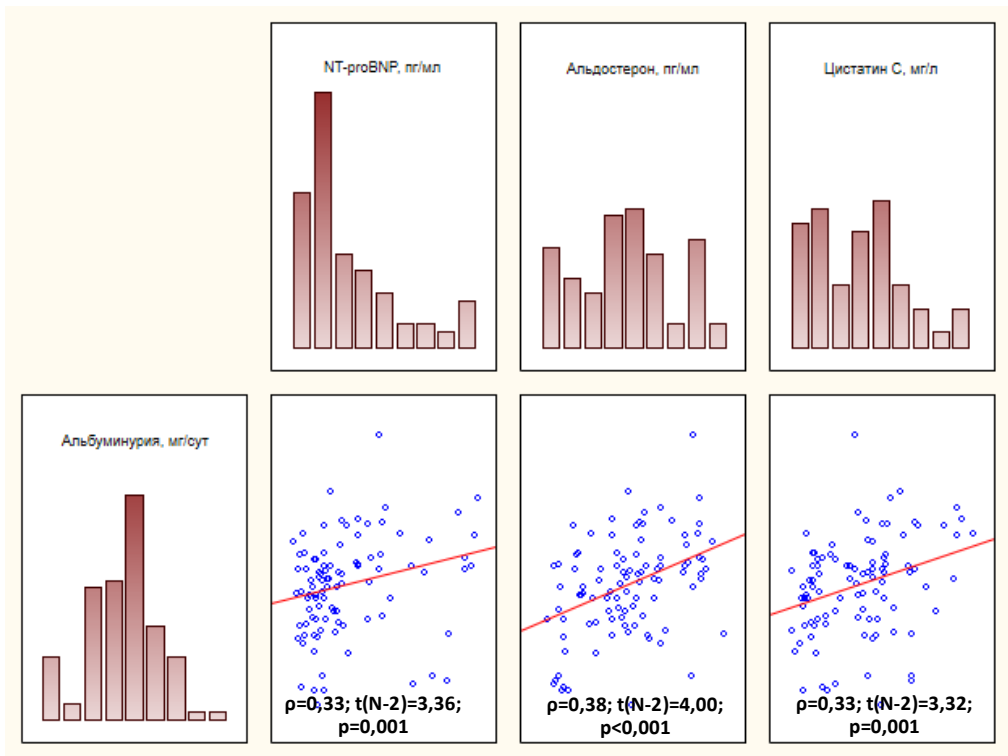


Рисунок 17 – Распределение и корреляция альбуминурии и уровней кардионейрофромаркеров у больных СД 2 типа

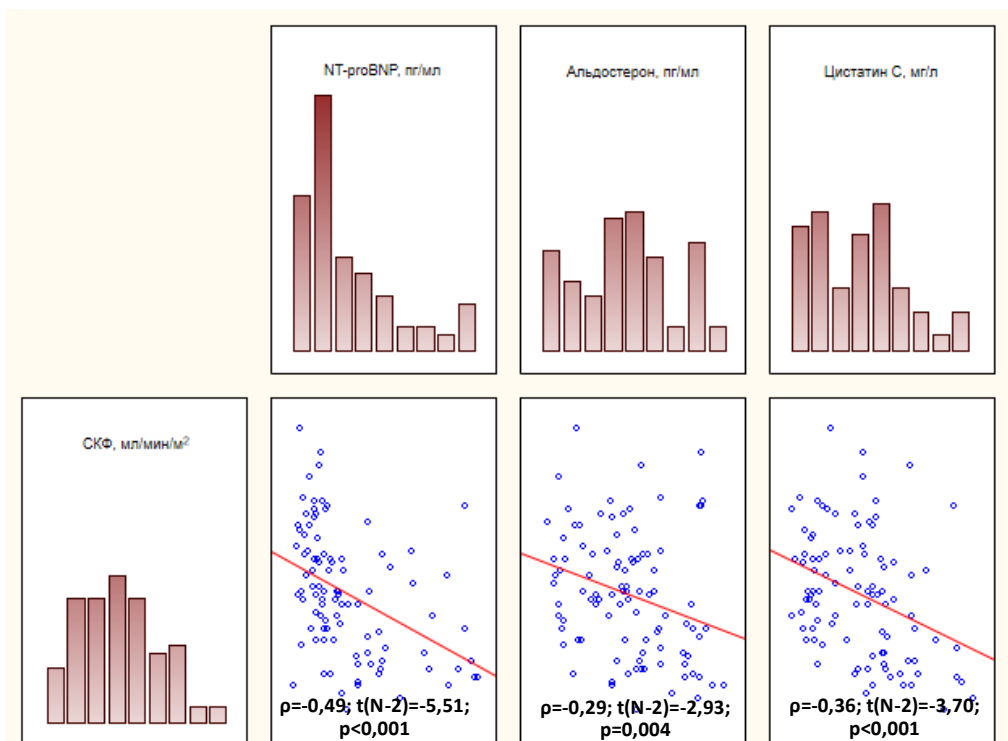


Рисунок 18 – Распределение и корреляция СКФ и уровней кардионейрофромаркеров у больных СД 2 типа



Несмотря на регистрацию статистически значимых взаимосвязей показателя альбуминурии со всеми исследуемыми кардиомаркерами, наибольший коэффициент корреляции и уровень значимости фиксировался в паре с альдостероном ( $\rho=0,38$ ;  $t(N-2)=4,00$ ;  $p<0,001$ ). Это указывает на активное участие РААС в патогенезе как ДН, так и вторичного КРС у больных СД 2 типа, а также обосновывает необходимость включения лекарственных препаратов, блокирующих эффекты РААС на различных уровнях, в схемы кардионепропротекции.

Показатель также был взаимосвязан с уровнями NT-proBNP ( $\rho=-0,49$ ;  $t(N-2)=-5,51$ ;  $p<0,001$ ), альдостерона ( $\rho=-0,29$ ;  $t(N-2)=-2,93$ ;  $p=0,004$ ) и цистатина С ( $\rho=-0,36$ ;  $t(N-2)=-3,70$ ;  $p<0,001$ ). Если о взаимосвязи уровня цистатина С со СКФ и мочевой экскрецией альбумина не стоит сомневаться, наличие подобных корреляционных взаимосвязей с альдостероном и NT-proBNP указывает на многогранность патогенетических взаимосвязей при прогрессировании вторичного КРС у больных СД 2 типа.

Нами установлено, что уровень альдостерона имеет отрицательные корреляционные взаимосвязей между со скоростными показателями доплеровского исследования сосудов почек, а также положительные – с индексами резистентности (Таблица 13).

Так, коэффициент корреляции Спирмена между уровнем альдостерона и пиковой скоростью в междольковых артериях составляет  $-0,44$  (при  $t(N-2)=-4,79$  и  $p<0,001$ ). Коэффициент корреляции Спирмена между уровнем альдостерона и конечно-диастолической скоростью в междольковых артериях –  $-0,44$  (при  $t(N-2)=-4,71$  и  $p<0,001$ ), а индексом резистентности –  $0,38$  (при  $t(N-2)=3,98$  и  $p<0,001$ ).

У больных СД 2 типа имеющих вторичные КРС отмечены отрицательные корреляционные взаимосвязи уровня альдостерона с ударным объемом ( $\rho=-0,24$ ;  $t(N-2)=-2,39$ ;  $p=0,019$ ), передне-задним укорочением левого желудочка ( $\rho=-0,22$ ;  $t(N-2)=-2,17$ ;  $p=0,032$ ), положительная – с индексом объема правого предсердия ( $\rho=0,20$ ;  $t(N-2)=2,02$ ;  $p=0,046$ ) (Таблица 14). Следовательно, повышение концентрации альдостерона сопровождается снижением почечного кровотока,

функциональных возможностей как левых, так и правых отделов сердца.

Таблица 13 – Результаты рангового корреляционного анализа уровня альдостерона с показателями доплеровского исследования сосудов почек у больных сахарным диабетом 2 типа

Признак	Spearman $\rho$	t(N-2)	p
Пиковая скорость (сегментарные артерии), см/с	-0,40	-4,25	<0,001
Конечно-диастолическая (сегментарные артерии), см/с	-0,43	-4,58	<0,001
Индекс резистентности (сегментарные артерии)	0,39	4,16	<0,001
Пиковая скорость (ствол), см/с	-0,39	-4,13	<0,001
Конечно-диастолическая (ствол), см/с	-0,43	-4,68	<0,001
Индекс резистентности (ствол)	0,41	4,33	<0,001
Пиковая скорость (междольковые артерии), см/с	-0,44	-4,79	<0,001
Конечно-диастолическая (междольковые артерии), см/с	-0,44	-4,71	<0,001
Индекс резистентности (междольковые артерии)	0,38	3,98	<0,001

Таблица 14 – Результаты рангового корреляционного анализа уровня альдостерона с показателями эхокардиографии у больных сахарным диабетом 2 типа

Признак	Spearman $\rho$	t(N-2)	p
КДО ЛЖ (мл)	0,17	1,67	0,098
ИММЛЖ (г/м <sup>2</sup> )	0,17	1,72	0,090
УО (мл)	-0,24	-2,39	0,019
пер.-зад.укор. ЛЖ (%)	-0,22	-2,17	0,032
ИОПП (мл/м <sup>2</sup> )	0,20	2,02	0,046

У обследованных пациентов нами выявлены положительные взаимосвязи между уровнем NT-proBNP и индексами резистентности в сосудах почек и отрицательные – с скоростными показателями в этих сосудах (Таблица 15). Наиболее высокие взаимосвязи установлены между уровнем NT-proBNP в крови и конечно-диастолическими скоростями в стволе ( $\rho=-0,51$ ;  $t(N-2)=-5,70$ ;  $p<0,001$ ),

со скоростью в междольковых артериях ( $\rho=-0,50$ ;  $t(N-2)=-5,59$ ;  $p<0,001$ ). Эти взаимосвязи указывают на дальнейшее изучение кардио- и нефропротективной роли натрийуретических пептидов и сохранение диастолического кровотока и препятствия вазоспазму.

Таблица 15 – Результаты рангового корреляционного анализа уровня N-концевого мозгового натрийуретического пропептида с показателями доплеровского исследования сосудов почек у больных сахарным диабетом 2 типа

Признак	Spearman $\rho$	$t(N-2)$	p
Пиковая скорость (сегментарные артерии), см/с	-0,47	-5,11	<0,001
Конечно-диастолическая (сегментарные артерии), см/с	-0,46	-4,99	<0,001
Индекс резистентности (сегментарные артерии)	0,44	4,78	<0,001
Пиковая скорость (ствол), см/с	-0,48	-5,31	<0,001
Конечно-диастолическая (ствол), см/с	-0,51	-5,70	<0,001
Индекс резистентности (ствол)	0,46	5,02	<0,001
Пиковая скорость (междольковые артерии), см/с	-0,46	-5,06	<0,001
Конечно-диастолическая (междольковые артерии), см/с	-0,50	-5,59	<0,001
Индекс резистентности (междольковые артерии)	0,42	4,45	<0,001

У обследованных больных СД 2 типа выявлены значимые отрицательные взаимосвязи между показателями NT-proBNP и ударным объемом ( $\rho=-0,62$ ;  $t(N-2)=-7,68$ ;  $p<0,001$ ), передне-заднем укорочением левого желудочка ( $\rho=-0,51$ ;  $t(N-2)=-5,75$ ;  $p<0,001$ ) (Таблица 16). При этом, уровень NT-proBNP имел положительные взаимосвязи с индексом объема правого предсердия ( $\rho=0,38$ ;  $t(N-2)=3,93$ ;  $p<0,001$ ).

Таблица 16 – Результаты рангового корреляционного анализа уровня N-концевого мозгового натрийуретического пропептида с показателями эхокардиографии у больных сахарным диабетом 2 типа

Признак	Spearman $\rho$	t(N-2)	p
КДОЛЖ (мл)	0,15	1,50	0,138
ИММЛЖ (г/м <sup>2</sup> )	0,27	2,70	0,008
УО (мл)	-0,62	-7,68	<0,001
пер.-зад.укор. ЛЖ (%)	-0,51	-5,75	<0,001
ИОПП (мл/м <sup>2</sup> )	0,38	3,93	p<0,001

Проведенный корреляционный анализ указывает на наличие взаимосвязей между уровнем цистатина С и показателями доплеровского исследования сосудов почек как со скоростными, так и резистивными параметрами почечного кровотока на различных уровнях (Таблица 17). Отмечены отрицательные взаимосвязи концентрации сывороточного цистатина С с пиковой ( $\rho=-0,49$ ;  $t(N-2)=-5,40$ ;  $p<0,001$ ) и конечно-диастолической ( $\rho=-0,48$ ;  $t(N-2)=-5,36$ ;  $p<0,001$ ) скоростями в стволе почечной артерии, положительная – с индексом резистентности в стволе ( $\rho=0,45$ ;  $t(N-2)=4,82$ ;  $p<0,001$ ).

Таблица 17 – Результаты рангового корреляционного анализа уровня цистатина С с показателями доплеровского исследования сосудов почек у больных сахарным диабетом 2 типа

Признак	Spearman $\rho$	t(N-2)	p
Пиковая скорость (сегментарные артерии), см/с	-0,50	-5,57	<0,001
Конечно-диастолическая	-0,42	-4,48	<0,001

(сегментарные артерии), см/с			
Индекс резистентности (сегментарные артерии)	0,44	4,74	<0,001
Пиковая скорость (ствол), см/с	-0,49	-5,403	<0,001
Конечно-диастолическая (ствол), см/с	-0,48	-5,36	<0,001
Индекс резистентности (ствол)	0,45	4,82	<0,001
Пиковая скорость (междольковые артерии), см/с	-0,47	-5,22	<0,001
Конечно-диастолическая (междольковые артерии), см/с	-0,49	-5,46	<0,001
Индекс резистентности (междольковые артерии)	0,40	4,26	<0,001

Кроме того, установлено, что уровень цистатина С у обследованных больных СД 2 типа был взаимосвязан с такими показателями ЭхоКГ, как индекс массы миокарда левого желудочка ( $p=0,35$ ;  $t(N-2)=3,60$ ;  $p<0,001$ ), ударный объем ( $p=-0,27$ ;  $t(N-2)=-2,71$ ;  $p=0,007$ ) и передне-заднее укорочение левого желудочка ( $p=-0,27$ ;  $t(N-2)=-2,75$ ;  $p=0,007$ ) (Таблица 18).

Таблица 18 – Результаты рангового корреляционного анализа уровня цистатина С с показателями эхокардиографии у больных сахарным диабетом 2 типа

Признак	Spearman $\rho$	$t(N-2)$	$p$
КДОЛЖ (мл)	0,13	1,28	0,203
ИММЛЖ (г/м <sup>2</sup> )	0,35	3,60	$p<0,001$
УО (мл)	-0,27	-2,71	0,007
пер.-зад.укор.(ЛЖ) %	-0,27	-2,75	0,007

Таким образом, корреляционный анализ позволил установить наличие множественных взаимосвязей между уровнями кардио- и нефромаркеров и показателями почечного кровотока, параметрами ЭхоКГ. Полученные при этом результаты взаимосвязей указывают на сложность патогенетических взаимодействий у больных с СД 2 типа, имеющих вторичные КРС. Анализ установленных данных указал существенное на влияние альдостерона, NT-proBNP и цистатина С на формирование сочетанной кардиоренальной дисфункции у больных СД 2 типа. Однако, для более точного их взаимного

влияние следует проводить многофакторный анализ.

### **3.3 Состояние периферической микроциркуляции у больных с вторичным кардиоренальным синдромом и ее связь с маркерами состояния сердца и почек у больных сахарным диабетом 2 типа**

В ходе капилляроскопического исследования больных СД и здоровых лиц установлено обеднение капиллярного рисунка на ногтевых валиках обследованных в 1 и во 2 группе (Рисунок 19). Это проявлялось снижением значений двух основных капилляроскопических показателей – длины капилляров и плотности капиллярной сети (количества капилляров на 1 мм<sup>2</sup> кожи) у больных СД 2 типа.

Средние значения длины капиллярных петель у больных СД и вторичным КРС составили 154,10 (137,90; 169,20) мкм (U=776,00, p<0,001) (Рисунок 20), плотности капиллярной сети – 6,80 (5,90; 7,30) кап./мм<sup>2</sup> (U=263,50, p<0,001) (Рисунок 21). В КГ длина капилляров регистрировалась на уровне 194,20 (160,90; 214,40) мкм, количество капиллярных петель на 1 мм<sup>2</sup> составило 9,00 (8,35; 9,65) кап./мм<sup>2</sup>.

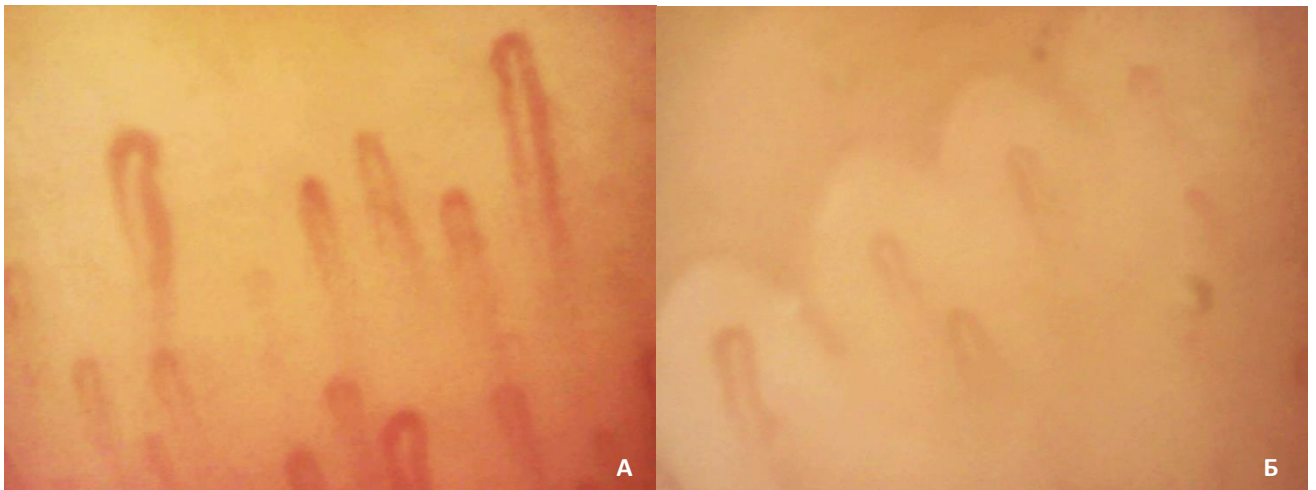


Рисунок 19 – Капилляры ногтевого валика кисти рук у лиц контрольной группы (а) и больных сахарным диабетом 2 типа (б)

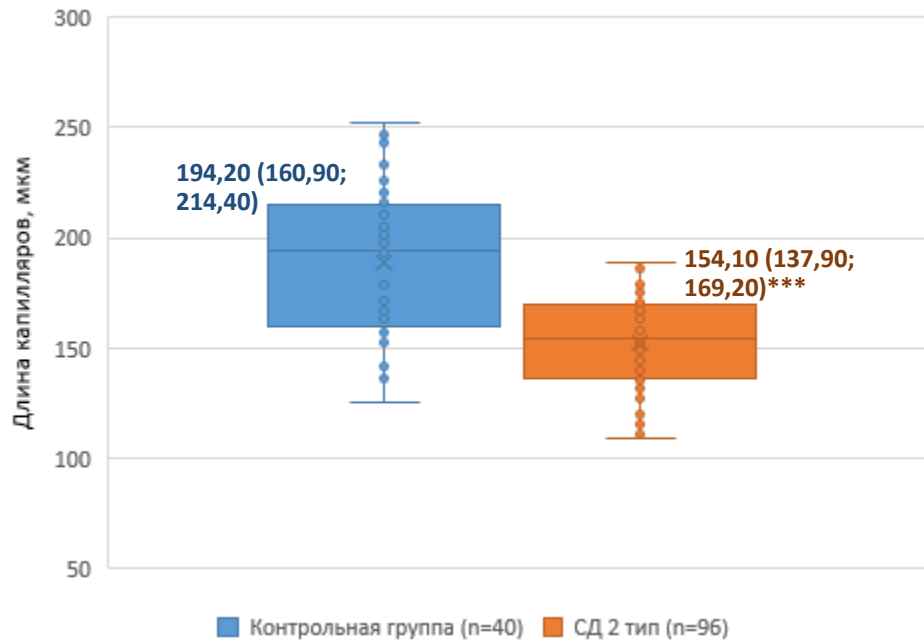


Рисунок 20 – Длина капилляров у больных сахарным диабетом 2 типа  
Примечание – \*\*\* –  $p < 0,001$ .

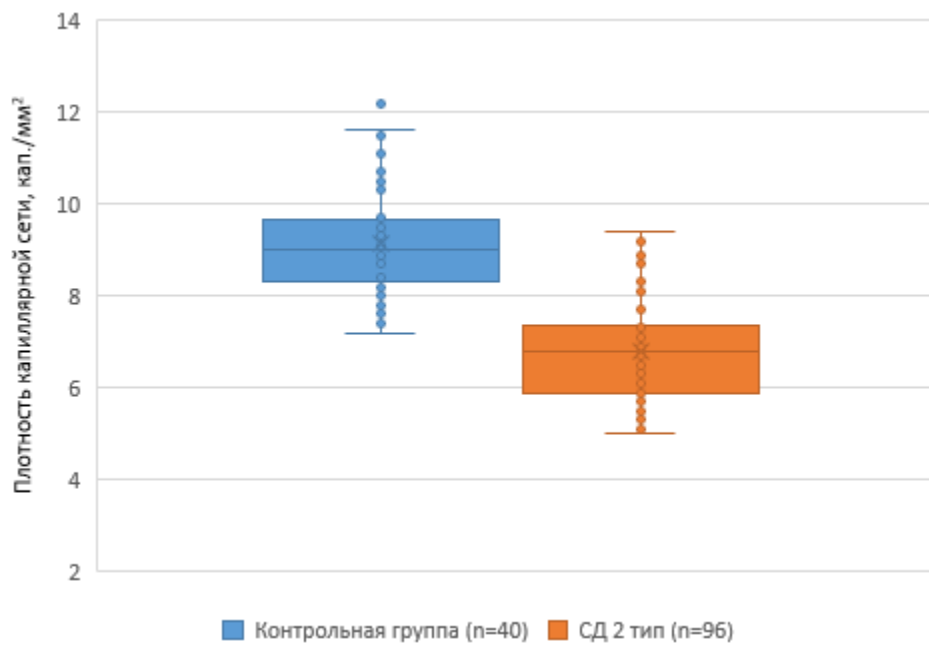


Рисунок 21 – Плотность капиллярной сети у больных сахарным диабетом 2 типа  
Примечание – \*\*\* –  $p < 0,001$ .

В ходе анализа данных капилляроскопического исследования выявлена отрицательная корреляционная взаимосвязь между HbA1c и плотностью капиллярной сети ( $\rho=-0,26$ ;  $t(N-2)=-2,59$ ;  $p=0,011$ ) (Рисунок 22), а также между длительностью СД и плотностью капиллярной сети ( $\rho=-0,35$ ;  $t(N-2)=-3,62$ ;  $p<0,001$ ) (Рисунок 23). Отмечено наличие взаимосвязи количества капиллярных петель на  $1 \text{ мм}^2$  с уровнем среднего АД ( $\rho=-0,25$ ;  $t(N-2)=-2,52$ ;  $p=0,014$ ) (Рисунок 24). Подобные взаимоотношения отсутствовали с показателем длины капиллярных петель.

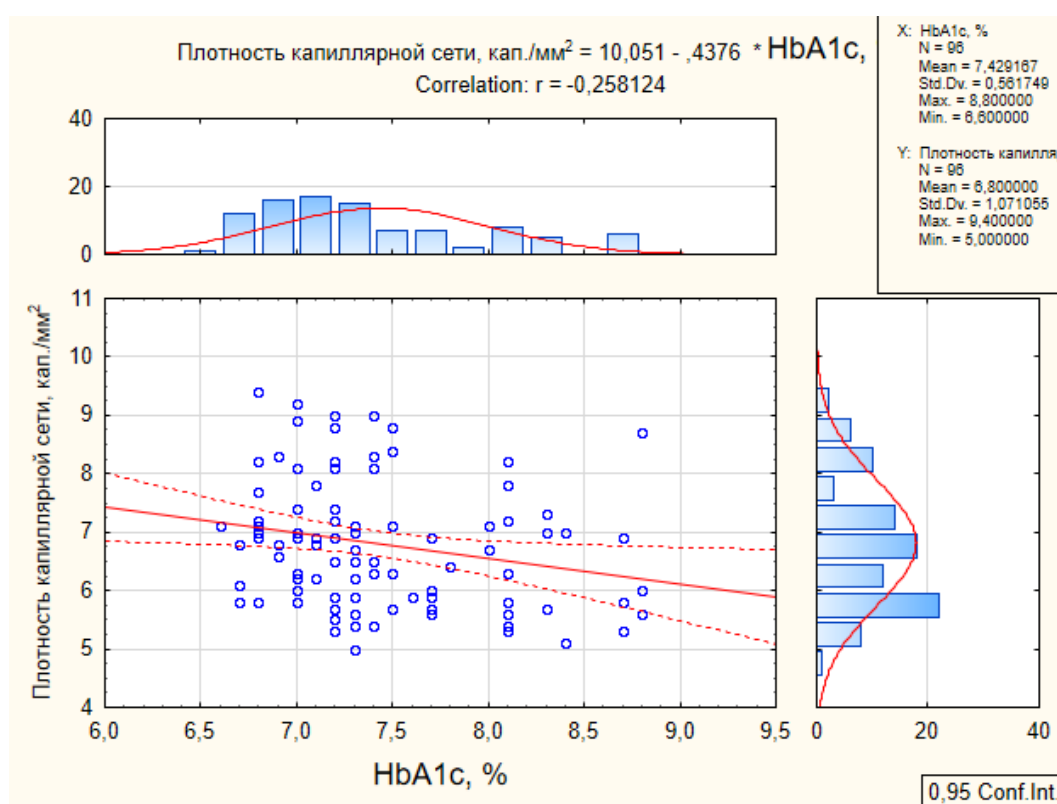


Рисунок 22 – Распределение и корреляция уровня гликированного гемоглобина и плотности капиллярной сети у больных сахарным диабетом 2 типа



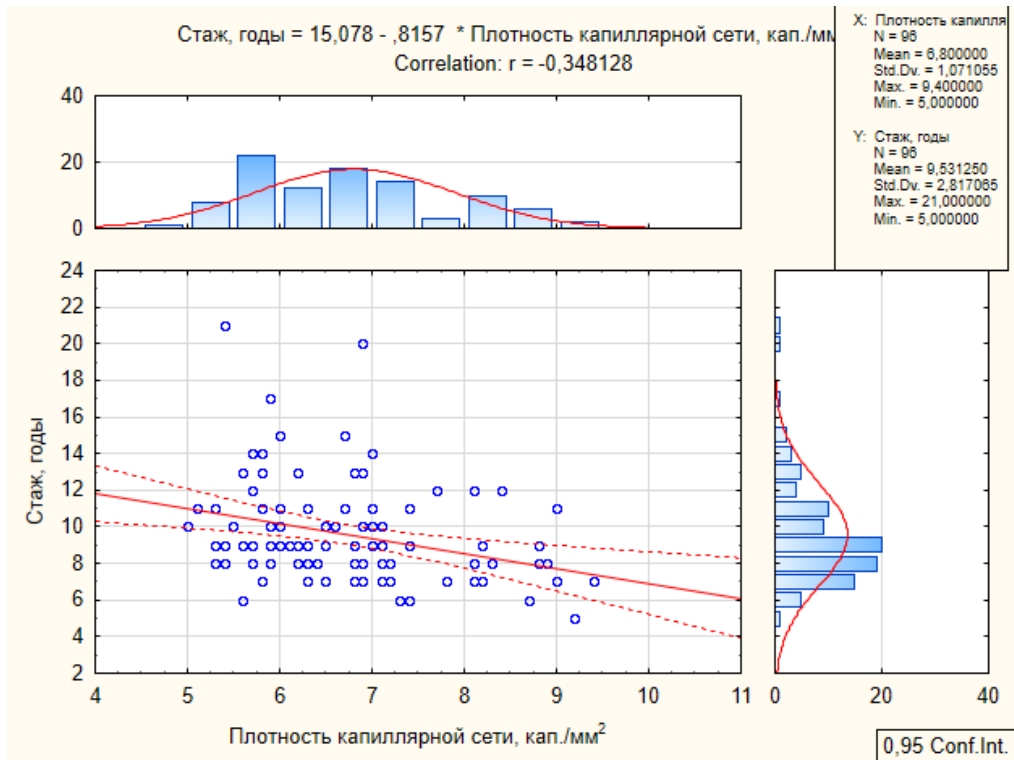


Рисунок 23 – Распределение и корреляция длительности диабета и плотности капиллярной сети у больных сахарным диабетом 2 типа

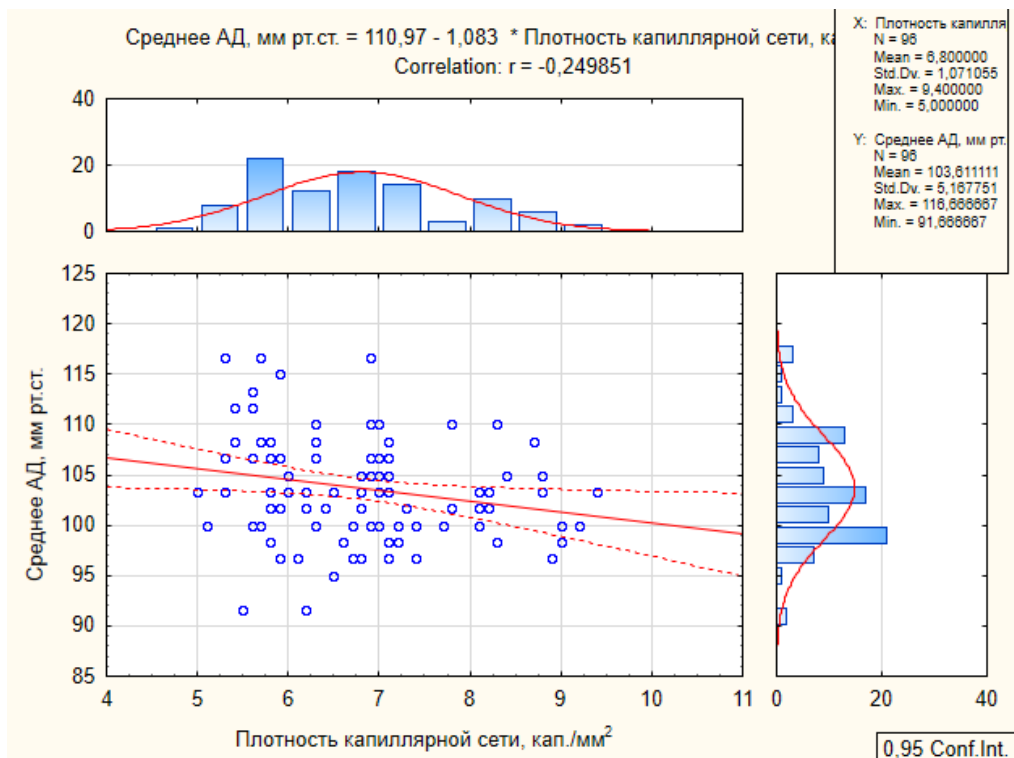


Рисунок 24 – Распределение и корреляция уровня среднего артериального давления и плотности капиллярной сети у больных сахарным диабетом 2 типа

У обследованных пациентов со вторичным КРС на фоне СД 2 типа выявлена отрицательная взаимосвязь между уровнем альдостерона и плотностью капиллярной сети ( $\rho=-0,33$ ;  $t(N-2)=-3,33$ ;  $p=0,001$ ) (Рисунок 25). Следовательно, повышение концентрации альдостерона сопровождается снижением почечного и периферического кровотока, снижением функциональных возможностей как левых, так и правых отделов сердца.

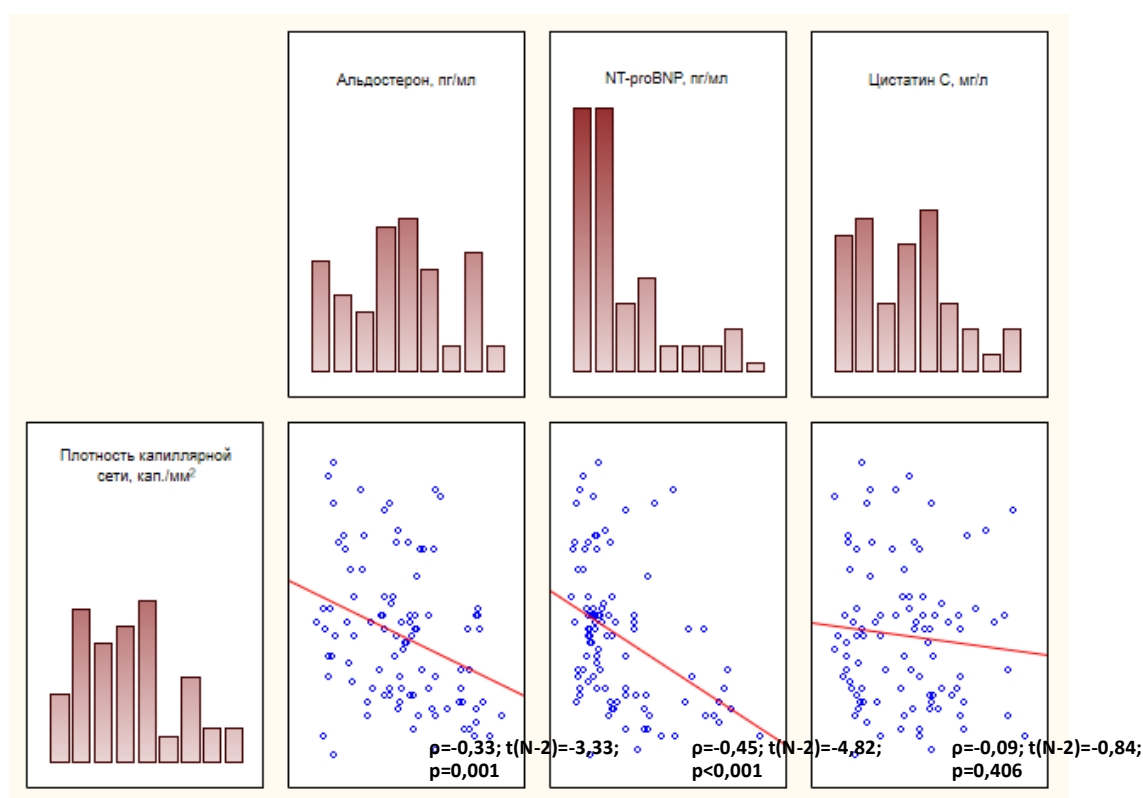


Рисунок 25 – Распределение и корреляция кардиомаркеров и плотности капиллярной сети у больных сахарным диабетом 2 типа

Как длина капилляров, так и плотность капиллярной сети также были взаимосвязаны с уровнем NT-proBNP у больных СД 2 типа. Корреляция между уровнем NT-proBNP и показателями капилляроскопии соответственно равна  $\rho=-0,46$  (при  $t(N-2)=-5,01$ ;  $p<0,001$ ) и  $\rho=-0,45$  (при  $t(N-2)=-4,82$ ;  $p<0,001$ ). А при анализе капилляроскопических показателей и содержанием цистатина С корреляционных взаимосвязей не выявлено.

Дальнейший анализ показал наличие положительной взаимосвязи с длины

капилляров с ударным объемом и отрицательной – с индексом площади правого предсердия (Рисунок 26).

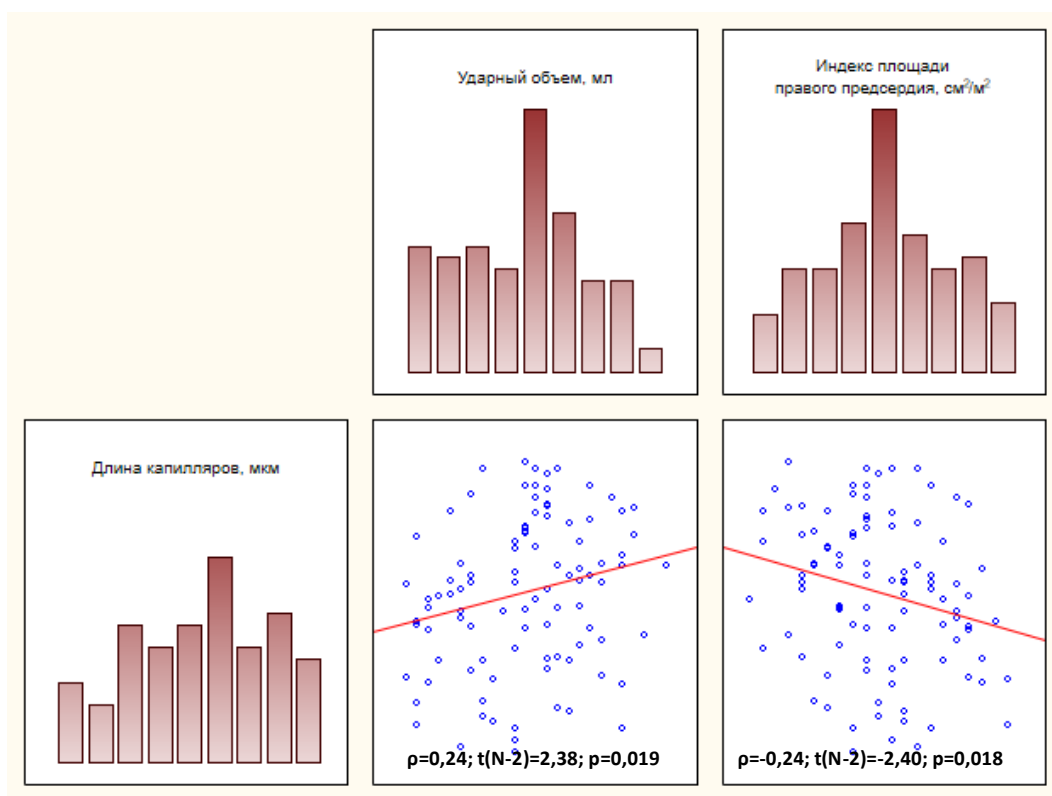


Рисунок 26 – Распределение и корреляция длины капилляров с показателями эхокардиографии у больных сахарным диабетом 2 типа

В отличие от длины капилляров плотность капиллярной сети имела взаимосвязи с параметрами доплеровского исследования сосудов почек (Таблица 19).

При этом корреляционный анализ показал положительные взаимосвязи со скоростными показателями доплеровского исследования почечных сосудов, отрицательных – с резистивными показателями на всех уровнях кровоснабжения почек. Показатель корреляции плотности капиллярной сети с пиковой скоростью в стволе составил  $\rho=0,25$  (при  $t(N-2)=2,52$ ;  $p=0,013$ ), в междольковых артериях –  $\rho=0,26$  (при  $t(N-2)=2,60$ ;  $p=0,011$ ); индекс резистентности –  $\rho=-0,26$  (при  $t(N-2)=-2,61$ ;  $p=0,010$ ) и  $\rho=-0,22$  (при  $t(N-2)=-2,18$ ;  $p=0,032$ ) в стволе и междольковых артериях соответственно.

Таблица 19 – Результаты рангового корреляционного анализа плотности капиллярной сети с показателями доплеровского исследования сосудов почек у больных сахарным диабетом 2 типа

Признак	Spearman $\rho$	t(N-2)	p
Пиковая скорость (сегментарные артерии), см/с	0,23	2,25	0,027
Конечно-диастолическая (сегментарные артерии), см/с	0,23	2,31	0,023
Индекс резистентности (сегментарные артерии)	-0,26	-2,65	0,009
Пиковая скорость (ствол), см/с	0,25	2,52	0,013
Конечно-диастолическая (ствол), см/с	0,29	2,90	0,005
Индекс резистентности (ствол)	-0,26	-2,61	0,010
Пиковая скорость (междольковые артерии), см/с	0,26	2,60	0,011
Конечно-диастолическая (междольковые артерии), см/с	0,21	2,12	0,037
Индекс резистентности (междольковые артерии)	-0,22	-2,18	0,032

У больных СД 2 типа плотность капиллярной сети имела корреляционную взаимосвязь с показателями ЭхоКГ. Так обратную связь с конечно-диастолическим объемом левого желудочка ( $\rho=-0,26$ ;  $t(N-2)=-2,56$ ;  $p=0,011$ ) и прямую с ударным объемом ( $\rho=0,29$ ;  $t(N-2)=2,92$ ;  $p=0,004$ ) и передне-задним укорочением левого желудочка ( $\rho=0,31$ ;  $t(N-2)=3,16$ ;  $p=0,002$ ) (Таблица 20). Это свидетельствует о влиянии центрального кровотока на периферическую микроциркуляцию, а также подтверждает прогностическую роль снижения данных показателей на прогрессирование КРС и диабетической микроангиопатии.

Таблица 20 – Результаты рангового корреляционного анализа плотности капиллярной сети с показателями эхокардиографии у больных сахарным диабетом 2 типа

Признак	Spearman $\rho$	t(N-2)	p
КДОЛЖ (мл)	-0,26	-2,59	0,011
ИММЛЖ (г/м <sup>2</sup> )	-0,06	-0,62	0,540
УО (мл)	0,29	2,92	0,004
пер.-зад.укоп.ЛЖ( %)	0,31	3,16	0,002
ИОПП (мл/м <sup>2</sup> )	-0,19	-1,84	0,069

Таким образом, изменение капиллярной архитектоники (укорочение капиллярных петель, снижение плотности капилляров), регистрируемое при выполнении капилляроскопии, взаимосвязано как с течением СД (HbA1c, длительность заболевания), так и с уровнями кардио- и нефромаркеров, показателями эхокардиографии и доплерографии сосудов почек. Это свидетельствует о тесной связи нарушений сердечно-сосудистой и почечной дисфункции с нарушением периферического кровотока у больных СД 2 типа имеющих вторичные КРС.

## ГЛАВА 4

**РЕГРЕССИОННЫЙ И ROC-АНАЛИЗ КАРДИО- И НЕФРОМАРКЕРОВ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ, ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И БИОХИМИЧЕСКИМИ ДАННЫМИ КРОВИ И МОЧИ У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА.**

С целью углубленного изучения диагностического и прогностического влияния различных факторов на уровень NT-proBNP, альдостерона и цистатина С, а также получения более точных моделей для уровней NT-proBNP, альдостерона и цистатина С при прогнозировании развития осложнений необходимо исследовать нелинейные регрессионные модели и прогнозные модели, построенные на базе нейронных сетей.

Для получения оценки прогностической значимости показателей, вошедших в уравнение множественной регрессии (таблица 21) для NT-proBNP, построили модели логистической регрессии, относительно границы раздела уровня NT-proBNP до 90 включительно и больше ( $M \pm m = 83,03 \pm 3,41$  в КГ) (рисунки 27-41).

Таблица 21 – Уравнение множественной регрессии оценки прогнозируемого уровня N-концевого мозгового натрийуретического пептида у больных сахарным диабетом 2 типа

Группа факторов	Модель 1 множественной регрессии и ее оценки– NT-proBNP
X1 - Креатинин, мкмоль/л	$Y = 701,47 + 4,57 * X1 - 5,23 * X2 - 115,11 * X3 + 204,07 * X4 - 616,71 * X5 - 11,56 * X6 + 10,93 * X7$
X2 - Длина капилляров	
X3 - Плотность капилляров	

X4 - Индекс площади  
правого предсердия

X5 - ТЗСЛЖ (см)

X6 - Ударный объем

X7 - ФВ (%)

Значение  $R=0,81$ ;  $R^2=0,67$ ; Adjusted  
 $R^2=0,63$ ;

$F(9,126) = 26,858$   $p < 0,000001$

Стандартная ошибка: 123,20

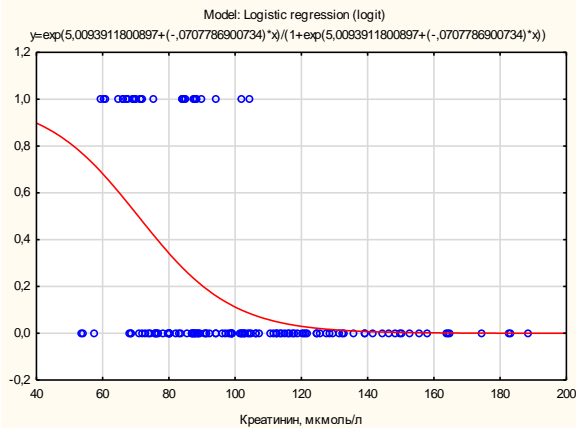


Рисунок 27- Регрессионная модель

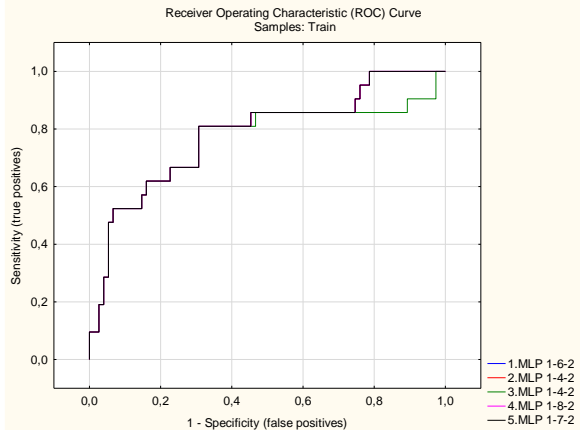


Рисунок 28 - ROC-анализ

Оценка прогностической значимости креатинина:

$\chi^2=36,162$ ,  $p < 0,001$ , ROC-area – 0,86

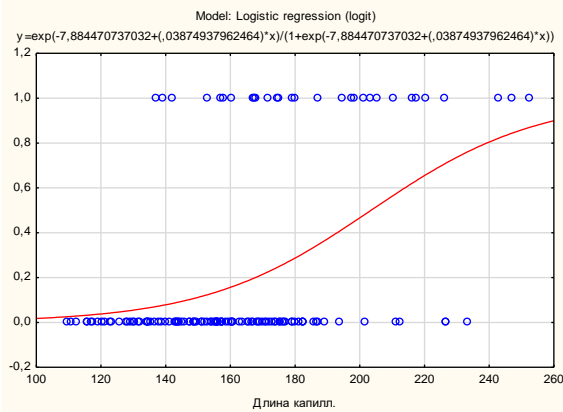


Рисунок 29 - Регрессионная модель

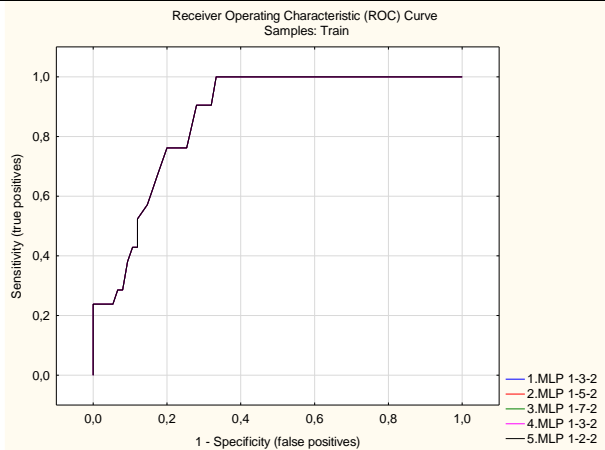


Рисунок 30 - ROC-анализ

Оценка прогностической значимости длины капилляров:

$\chi^2=27,1$ ,  $p < 0,001$ , ROC-area – 0,78

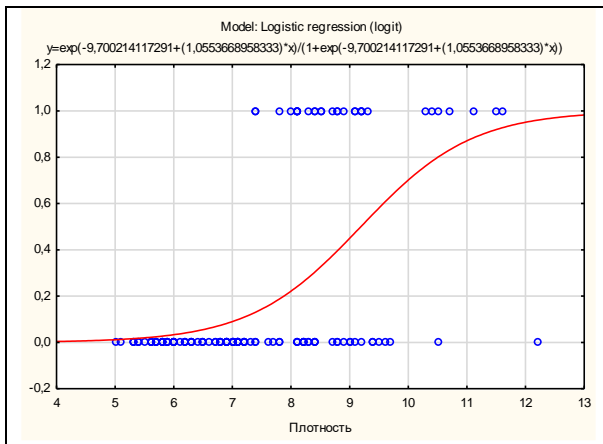


Рисунок 31- Регрессионная модель

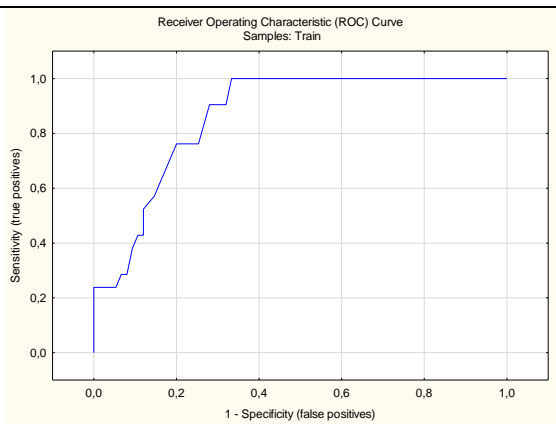


Рисунок 32 - ROC-анализ

Оценка прогностической значимости плотности капилляров:

$$\chi^2=42,07, p<0,001, \text{ROC-area} - 0,86$$

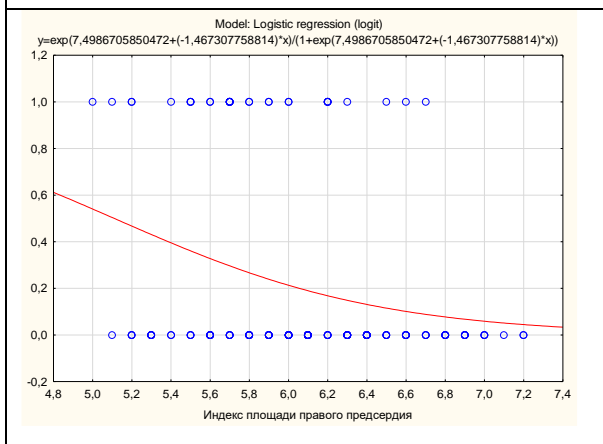


Рисунок 33 - Регрессионная модель

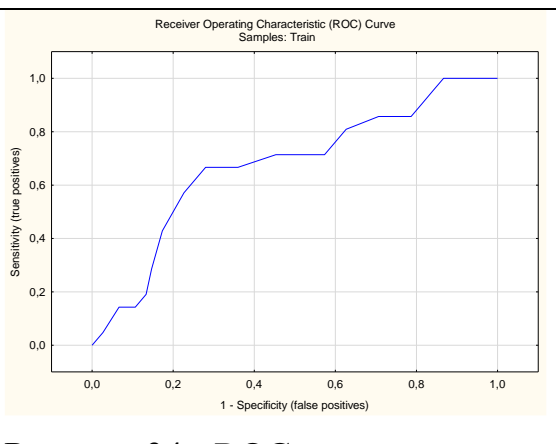


Рисунок 34 - ROC-анализ

Оценка прогностической значимости индекса площади правого предсердия:

$$\chi^2=66,14, p<0,001, \text{ROC-area} - 0,69$$

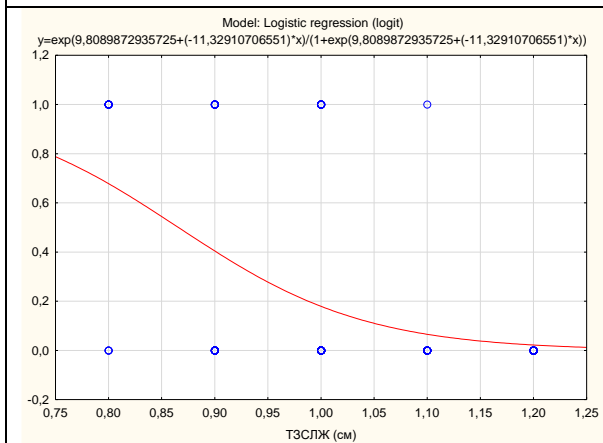


Рисунок 35- Регрессионная модель

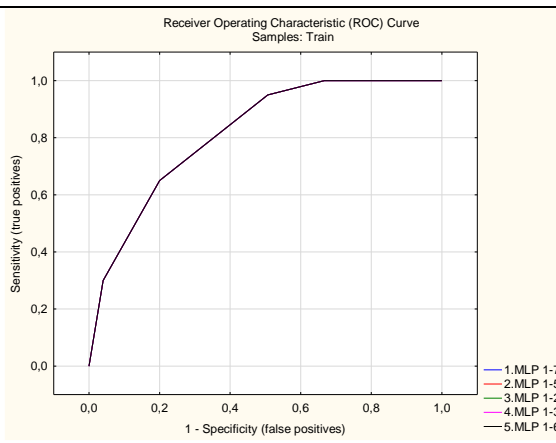


Рисунок 36 - ROC-анализ

Оценка прогностической значимости ТЗСЛЖ:



$\chi^2=36,162, p<0,001, \text{ROC-area} - 0,86$

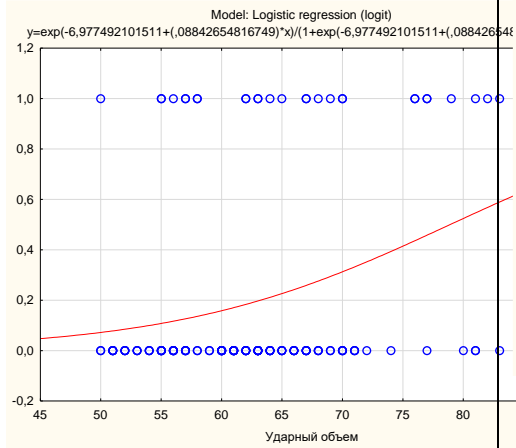


Рисунок 37- Регрессионная модель

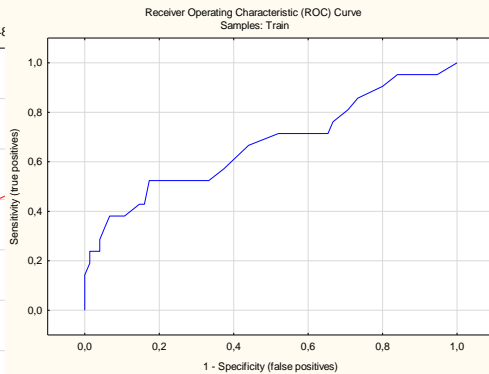


Рисунок 38 - ROC-анализ

Оценка прогностической значимости ударного объема:

$\chi^2=36,162, p<0,001, \text{ROC-area} - 0,86$

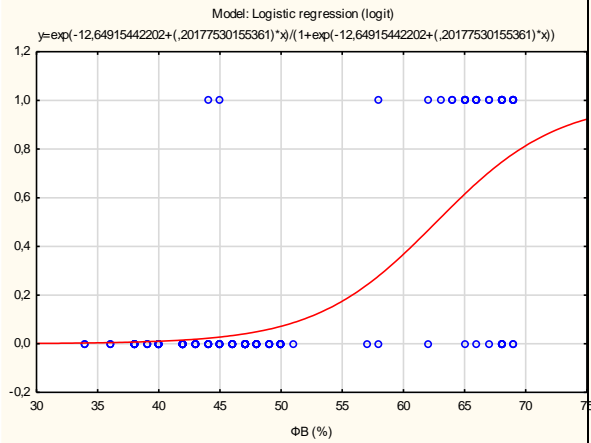


Рисунок 39- Регрессионная модель

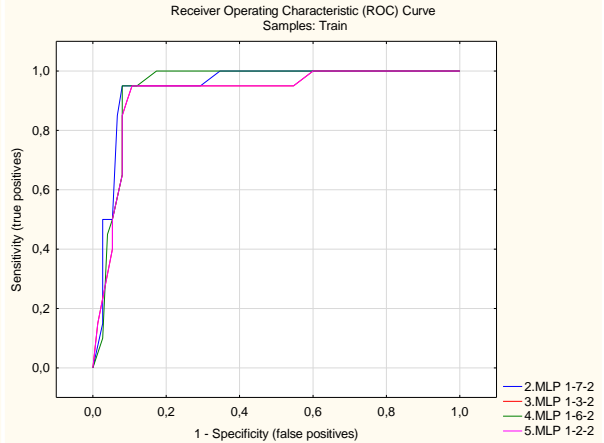


Рисунок 40 - ROC-анализ

Оценка прогностической значимости ФВ%:

$\chi^2=67,98, p<0,001, \text{ROC-area} - 0,94$

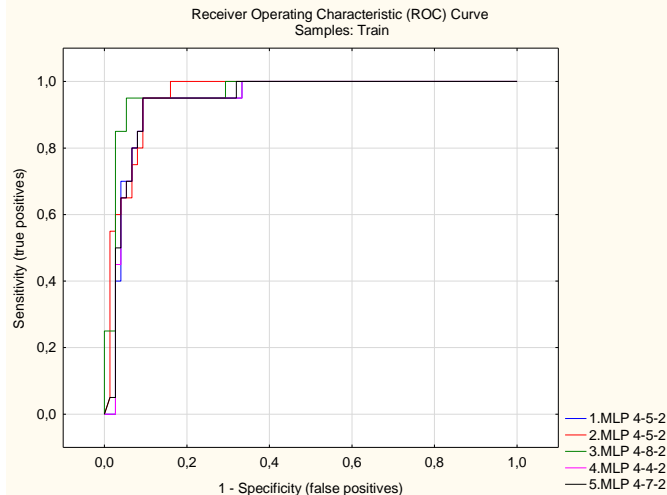


Рисунок 41 - ROC-анализ
Оценка прогностической значимости модели НУП от креатинина, длина и плотность капилляров, индекс площади правого предсердия: $\chi^2=68,25$ , $p<0,001$ , ROC-area – 0,96

Полученное уравнение логистической регрессии для пар уровня NT-proBNP от основных факторов показал наиболее важные прогностические факторы: креатинин; длина и плотность капилляров, индекс площади правого предсердия. С помощью ROC – анализа найдена площадь под кривой, которую можно принять как меру точности регрессионной модели.

Множество факторов, определяющих значения NT-proBNP, были определены как входные нейроны для обучения нейронной сети. С помощью ROC – анализа мы определили уровень сочетанного действия групп факторов для множественной логистической регрессии (рисунок 41).

Уровень диагностической и прогностической значимости множества факторов дает более высокие показатели качества модели по сравнению с парной регрессией для всех отобранных факторов.

Для получения оценки прогностической значимости показателей, вошедших в уравнение множественной регрессии (таблица 22) для альдостерона, построим модели логистической регрессии, относительно границы раздела уровня альдостерона до 120 включительно и больше при ( $M\pm m=116,85\pm 4,95$  в КГ) (рисунки 42-56).

Таблица 22 – Уравнения множественной регрессии оценки прогнозируемого уровня альдостерона у больных сахарным диабетом 2 типа

Группа факторов	Модель 2 множественной регрессии и ее оценки – Альдостерон
X1 – пиковой скорости сегм.арт.,	$Y = 31,76 - 7,76 * X1 - 11,7 * X2 + 6,86 * X3 + 13,48 * X4 + 0,95 * X5 - 106,74 * X6 + 0,95 * X7$

<p>см/с</p> <p>Х2 – Плотность капилляров</p> <p>Х3 – пиковой скорости ствол.арт., см/с</p> <p>Х4 - КСРЛЖ(см)</p> <p>Х5 - СКФ</p> <p>Х6 - ТМЖП</p> <p>Х7 - НбА1с, %</p>	<p>Значение <math>R=0,71</math>; <math>R^2=0,5</math>; Adjusted <math>R^2=0,43</math>;</p> <p><math>F(9,126) = 26,858</math> <math>p &lt; 0,000001</math></p> <p>Стандартная ошибка: 46,09</p>
--	--

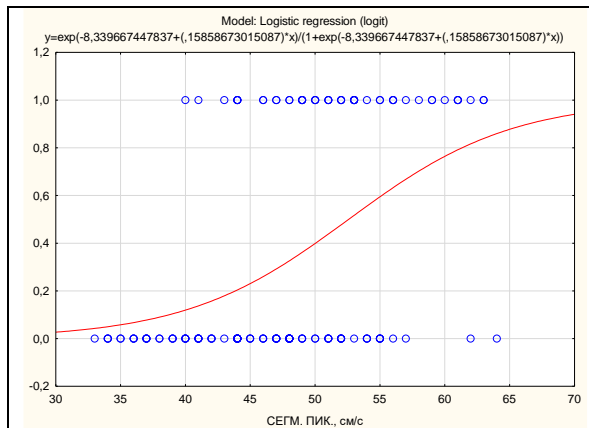


Рисунок 42 - Регрессионная модель

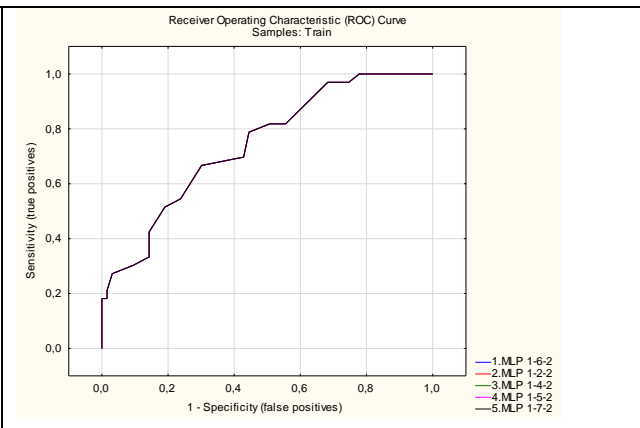


Рисунок 43 - ROC-анализ

Оценка прогностической значимости пиковой скорости сегм.арт.,см/с:  
 $\chi^2=36,162$ ,  $p<0,001$ , ROC-area – 0,86

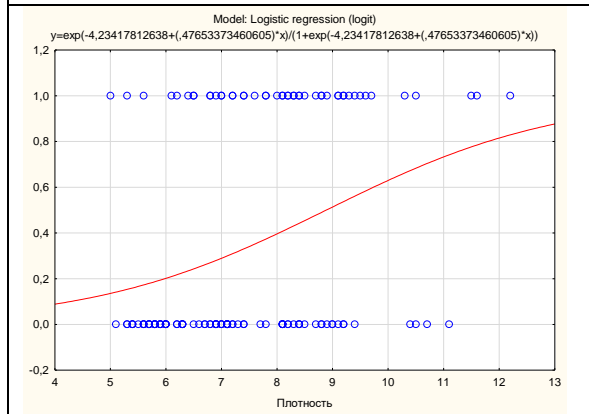


Рисунок 44 - Регрессионная модель

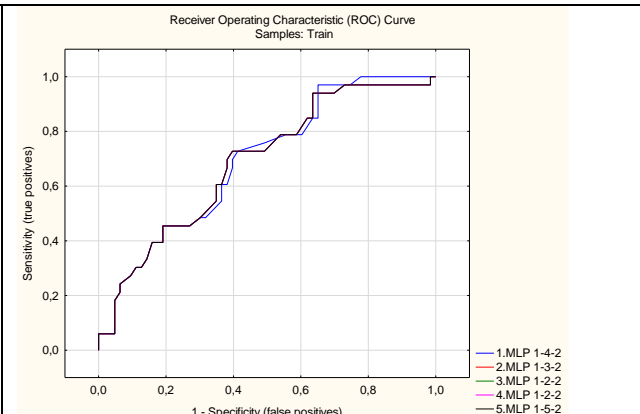


Рисунок 45 - ROC-анализ

### Оценка прогностической значимости плотности капилляров:

$\chi^2=15,01$ ,  $p<0,001$ , ROC-area – 0,69

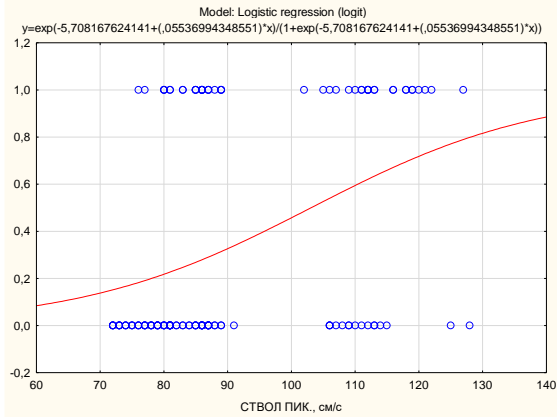


Рисунок 46 - Регрессионная модель

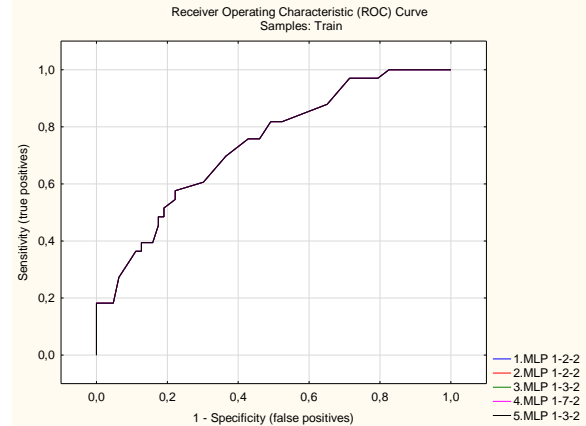


Рисунок 47 - ROC-анализ

### Оценка прогностической значимости пиковой скорости ствол.арт.,

см/с:

$\chi^2=21,03$ ,  $p<0,001$ , ROC-area – 0,74

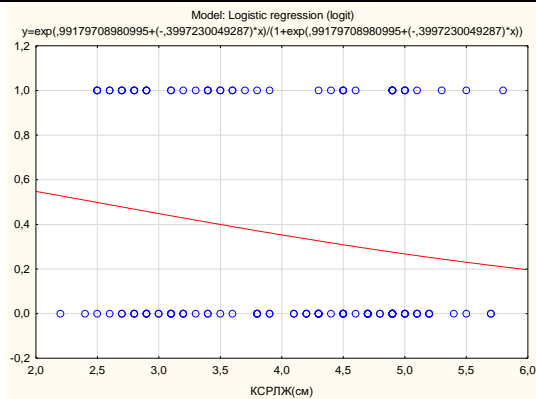


Рисунок 48 - Регрессионная модель

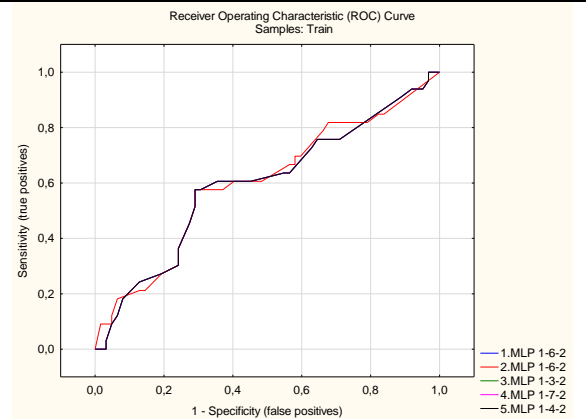


Рисунок 49 - ROC-анализ

### Оценка прогностической значимости КСРЛЖ(см):

$\chi^2=4,23$ ,  $p<0,05$ , ROC-area – 0,59.

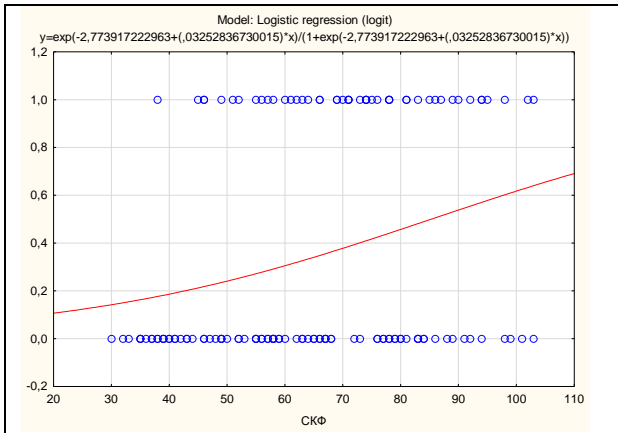


Рисунок 50 - Регрессионная модель

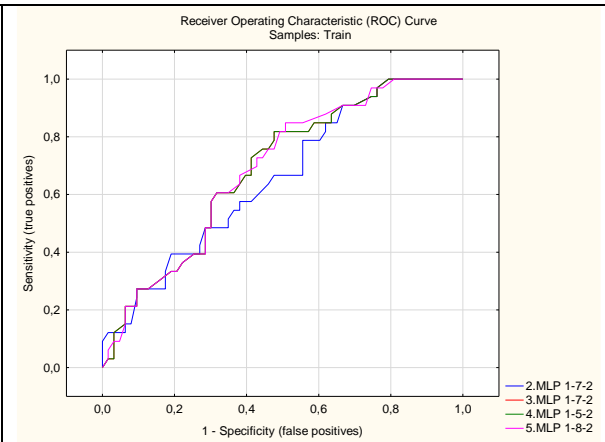


Рисунок 51 - ROC-анализ

Оценка прогностической значимости СКФ:

$$\chi^2=10,52, p<0,01, \text{ROC-area} - 0,68$$

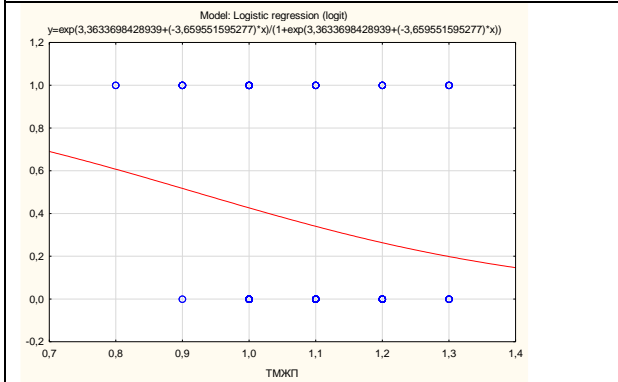


Рисунок 52 - Регрессионная модель

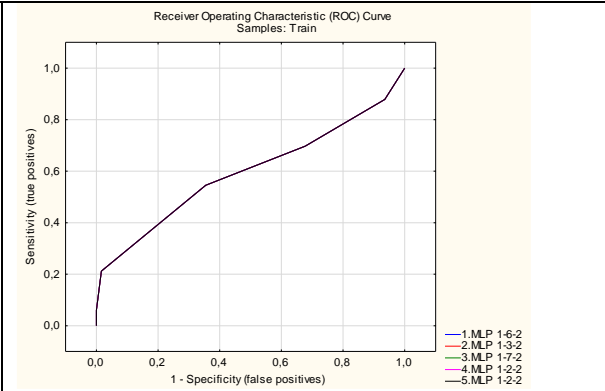


Рисунок 53 - ROC-анализ

Оценка прогностической значимости ТМЖП:

$$\chi^2=5,63, p<0,05, \text{ROC-area} - 0,59$$

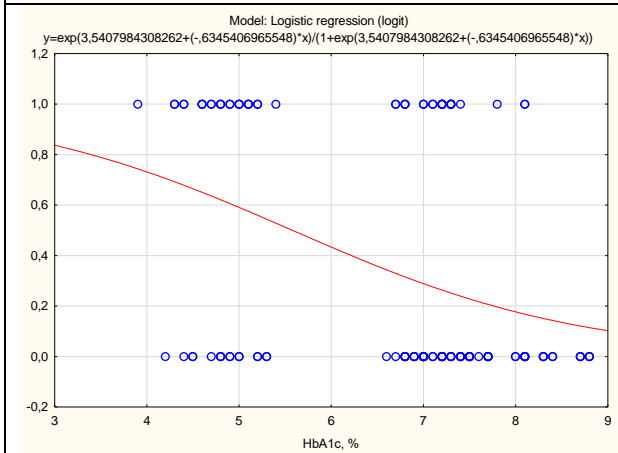


Рисунок 54 - Регрессионная модель

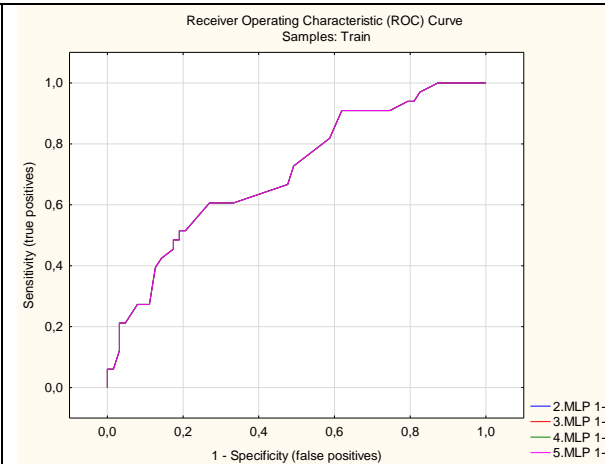


Рисунок 55 - ROC-анализ

Оценка прогностической значимости HbA1c, %:

$\chi^2=19,48$ ,  $p<0,001$ , ROC-area – 0,70

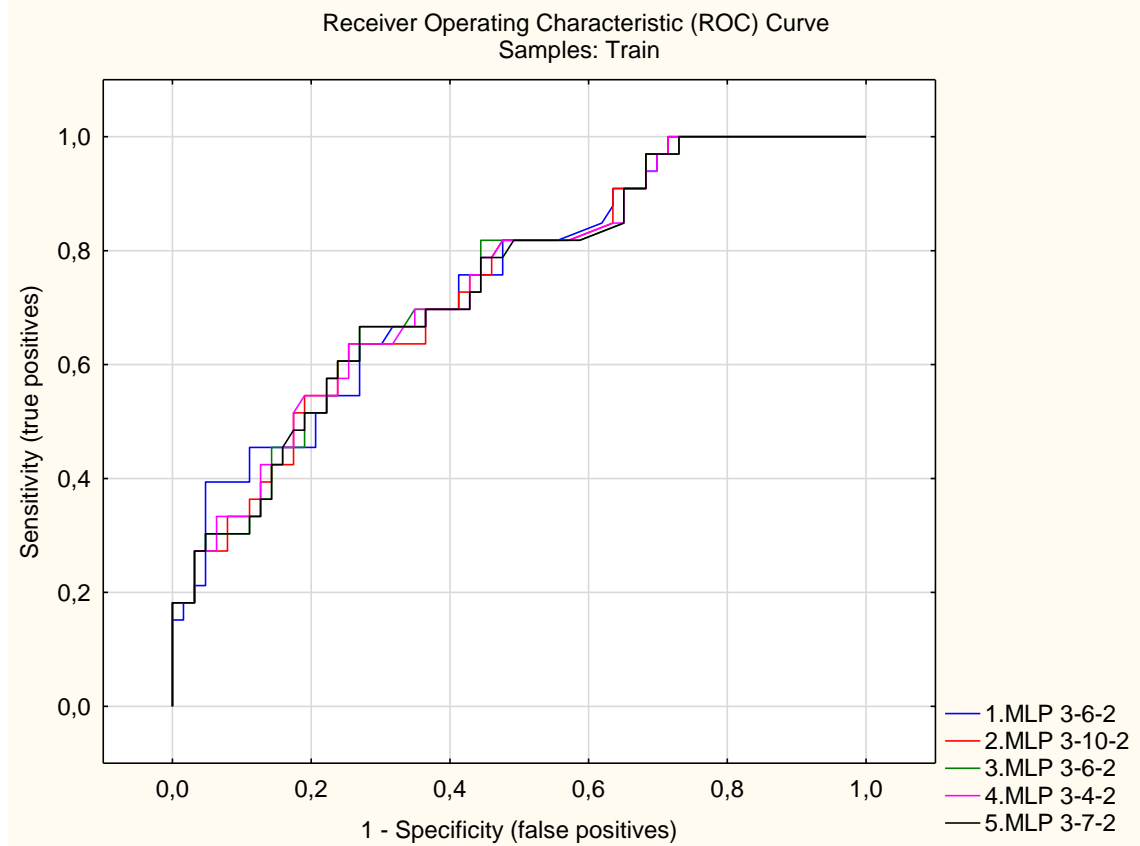


Рисунок 56 - ROC-анализ

Оценка прогностической значимости модели альдостерона от HbA1c, пиковой скорости кровотока сегментарных артерий почек, пиковой скорости кровотока стволых артерий.

$\chi^2=34,03$ ,  $p<0,001$ , ROC-area – 0,75

Полученное уравнение логистической регрессии для оценки прогностической значимости модели альдостерона от основных факторов показал наиболее важные прогностические факторы: HbA1c, %; пиковой скорости кровотока сегментарных артерий почек, см/с; пиковой скорости кровотока стволых артерий, см/с. С помощью ROC – анализа найдена площадь под кривой, которую можно принять, как меру точности регрессионной модели.

Множество факторов, определяющих значения альдостерона, были

определены как входные нейроны для обучения нейронной сети. С помощью ROC – анализа мы определим уровень сочетанного действия группы факторов для множественной логистической регрессии (рисунок 56).

Уровень диагностической и прогностической значимости множества факторов не дает более высоких показателей качества модели по сравнению с парной регрессией для отобранных факторов. Поэтому для прогнозирования уровня альдостерона можно использовать факторы HbA1c, %; пиковой скорости кровотока сегментарных артерий почек, см/с; пиковой скорости кровотока стволовых артерий почек, см/с отдельно либо вместе. При этом коэффициенты уравнения логистической регрессии равны Const.B0 - 0,6010976, HbA1c -0,809658, пиковой скорости кровотока сегментарных артерий 0,3287494; пиковой скорости кровотока стволовых артерий почек -0,1302413.

Для получения оценки прогностической значимости показателей, вошедших в уравнение множественной регрессии (таблица 23) для цистатина С, построили модели логистической регрессии относительно границы раздела до 1,0 включительно и больше при ( $M \pm m = 0,76 \pm 0,03$  в КГ) (рисунки. 57-67).

Таблица 23 – Уравнение множественной регрессии оценки прогнозируемых значений цистатина С у больных сахарным диабетом 2 типа

Группа факторов	Модель 3 множественной регрессии и ее оценки цистатина С
X1 - пиковая скорость сегм.арт.,см/с	$Y = -0,63 - 0,033 * X1 + 0,005 * X2 + 0,34 * X3 - 0,008 * X4 - 0,009 * X5$ <p>Значение <math>R=0,77</math>; <math>R^2=0,59</math>; Adjusted <math>R^2=0,55</math>;</p> <p><math>F(3,122) = 26,858</math> <math>p &lt; 0,000001</math></p> <p>Стандартная ошибка: 0,35</p>
X2 - Креатинин, мкмоль/л	
X3 - HbA1c, %	
X4 - Альбумин, мг/сут	
X5 - Ударный объем	

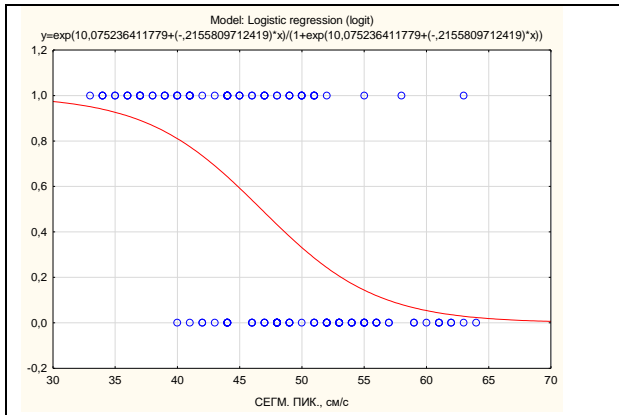


Рисунок 57 - Регрессионная модель

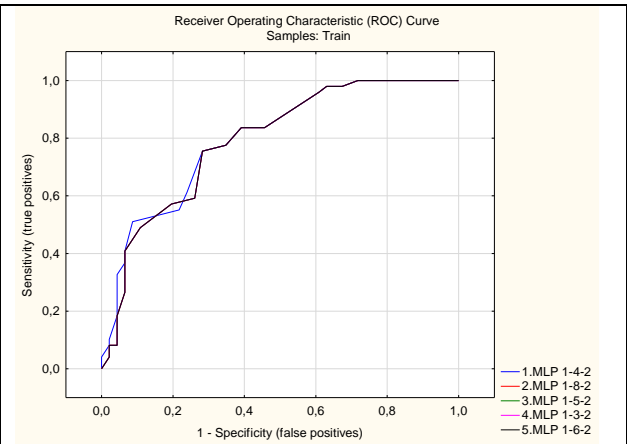


Рисунок 58 - ROC-анализ

Оценка прогностической значимости пиковой скорости сегм.арт.,см/с:

$\chi^2=46,89$ ,  $p<0,001$ , ROC-area – 0,80

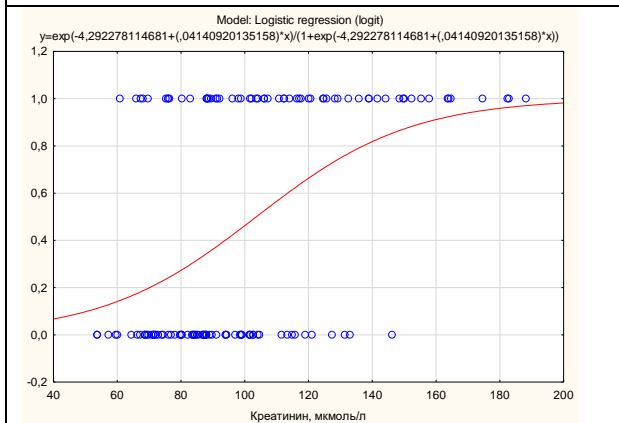


Рисунок 59 - Регрессионная модель

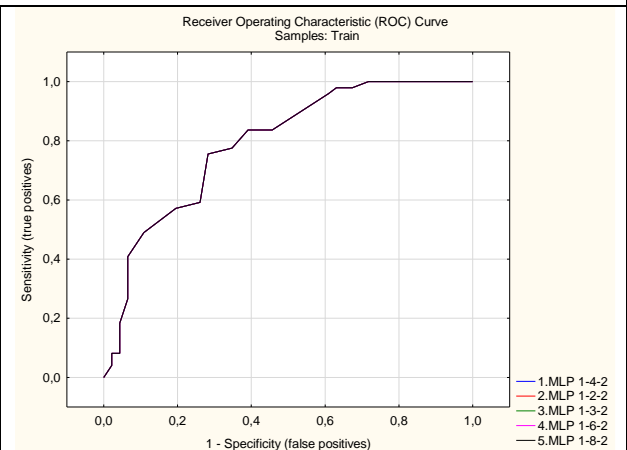


Рисунок 60 - ROC-анализ

Оценка прогностической значимости креатинина мкмоль/л:

$\chi^2=34,01$ ,  $p<0,001$ , ROC-area – 0,79



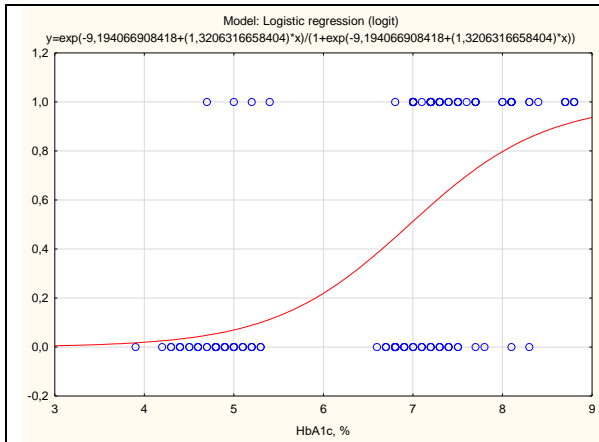


Рисунок 61 - Регрессионная модель

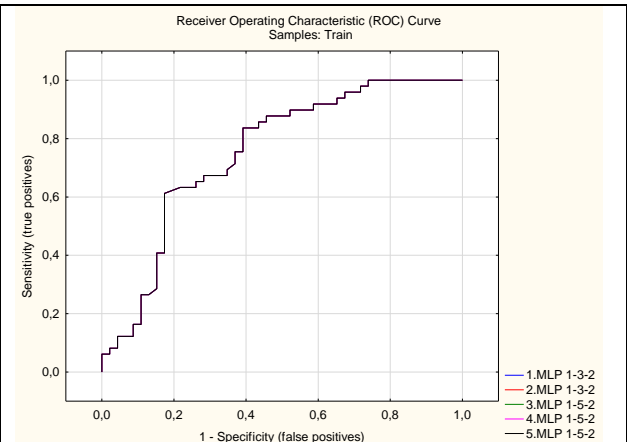


Рисунок 62 - ROC-анализ

Оценка прогностической значимости HbA1c, %:

$\chi^2=52,20$ ,  $p<0,001$ , ROC-area – 0,75

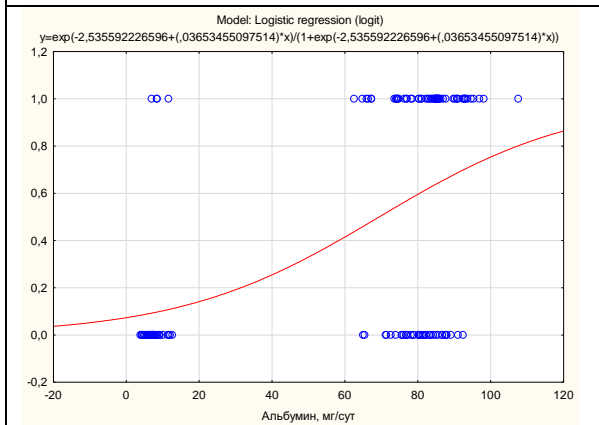


Рисунок 63- Регрессионная модель

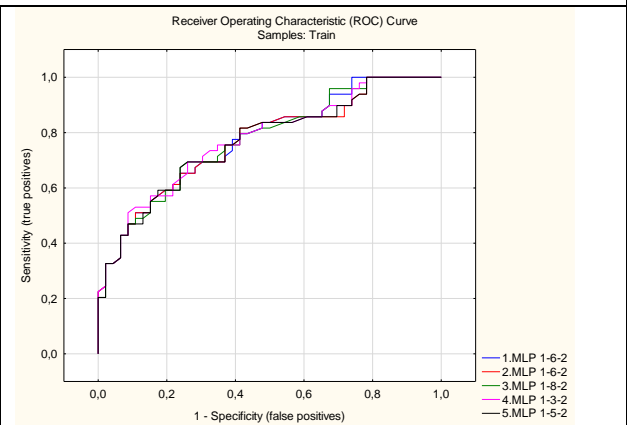


Рисунок 64 - ROC-анализ

Оценка прогностической значимости альбумина, мг/сут:

$\chi^2=36,40$ ,  $p<0,001$ , ROC-area – 0,78

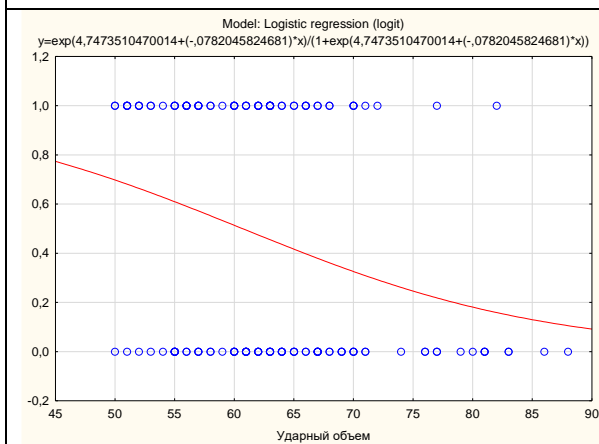


Рисунок 65 - Регрессионная модель

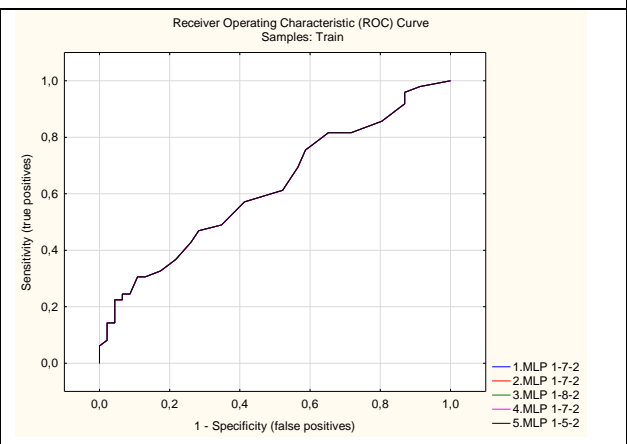


Рисунок 66 - ROC-анализ

Оценка прогностической значимости ударного объема:

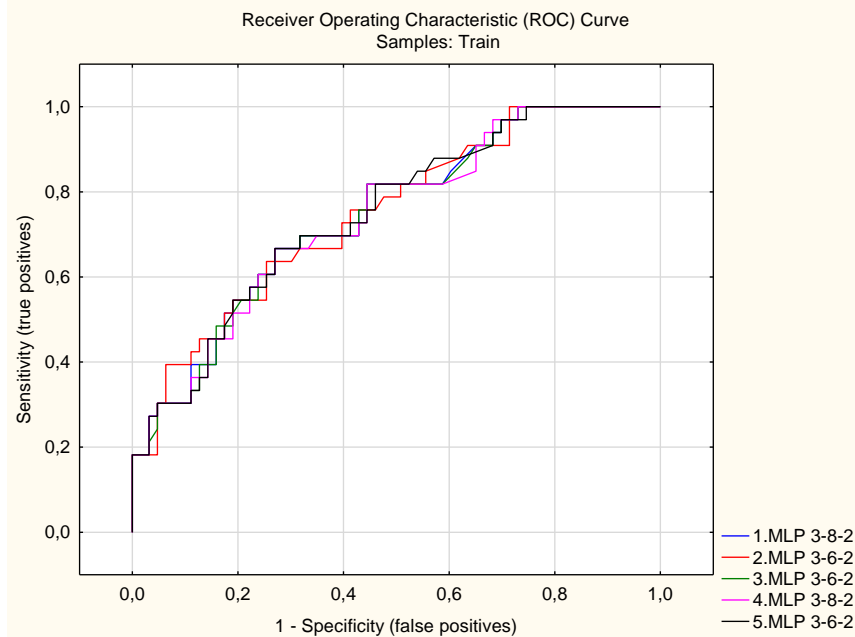
$\chi^2=11,93, p<0,001, \text{ROC-area} - 0,62$ 


Рисунок 67- ROC-анализ

Оценка прогностической значимости модели цистатина С от HbA1c, креатинина, пиковой скорости сегментарных артерий, альбумина.

 $\chi^2=61,89, p<0,001, \text{ROC-area} - 0,75$ 

Полученное уравнение логистической регрессии позволило выявить наиболее важные прогностические факторы: это HbA1c, %; креатинин, мкмоль/л; пиковая скорость сегментарных артерий, см/с; альбумин, мг/сут. для уровня цистатина С.

Коэффициенты уравнения логистической регрессии равны: Const.B0 - 3,829937; HbA1c - 1,77716; креатинин - 0,005946195; пиковая скорость сегментарных артерий - 0,1310935; альбумин - 0,04221658.

Множество факторов, определяющих значения цистатина С, были определены как входные нейроны для обучения нейронной сети. С помощью полученных моделей нейронных сетей и ROC – анализа мы определим уровень сочетанного действия группы факторов для множественной логистической регрессии (рисунок 67).

Таким образом, с помощью логистического регрессионного и ROC-анализа

установлено существенное влияние кардио- и нефромаркеров (NT-proBNP, альдостерона и цистатина С) на прогрессирование КРС у больных СД 2 типа. Риски снижения сердечной и почечной функций значительно возросли при комбинированном влиянии признаков (одновременное повышение двух или трех этих маркеров). Это проявлялось изменениями эхокардиографических параметров, показателей доплерографии сосудов почек и их дисфункцией. Анализируя данные ультразвукового исследования сердца и почечных сосудов, показателей микроциркуляции и биохимических исследований крови и мочи мы спрогнозировали определение повышения этих кардио - и нефромаркеров у больных СД 2 типа, что будет указывать на усугубления кардиоренальной дисфункции.

Уровень диагностической и прогностической значимости определения повышения NT-proBNP, альдостерона и цистатина С при одновременном использованием различных показателей дает более высокие показатели качества модели по сравнению с парной регрессией для всех отобранных факторов.

Риски снижения почечной функции значительно возросли при комбинированном влиянии признаков (одновременное повышение двух кардиомаккеров или рост эхокардиографических параметров, показателей доплерографии сосудов почек). Анализируя данные ультразвукового исследования сердца и почечных сосудов, мы можем спрогнозировать риски повышения кардиомаккеров и усугубления кардиоренальной дисфункции у больных СД 2 типа. Но с гораздо более высоким качеством прогнозных выводов можно судить о риске прогрессирования вторичного КРС, развившегося на фоне СД 2 типа, используя значения концентрации NT-proBNP и альдостерона.

## ГЛАВА 5

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ  
КОМБИНИРОВАННОЙ КАРДИОНЕФРОПРОТЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ  
ВТОРИЧНОГО КАРДИОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ  
С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

**5.1 Оценка клинической эффективности комбинированной  
кардионепропротекции у больных с сахарным диабетом 2 типа, имеющих  
вторичный кардиоренальный синдром**

После курса лечения у больных СД 2 типа выявлены изменения как общеклинических показателей (HbA1c, креатинин, уровень артериального давления), а также кардио- и нефромаркеров (Таблица 24).

Таблица 24 – Динамика клинико-лабораторных показателей больных сахарным диабетом 2 типа через 6 месяцев лечения

Показатель	Контрольная группа (n=40)	1 группа (n=48) до лечения	1 группа (n=48) через 6 мес.	2 группа (n=48) до лечения	2 группа (n=48) через 6 мес.
HbA1c, %	4,80 (4,60; 5,05)	7,30 (7,00; 7,70) 2)***	7,10 (6,80; 7,35) 2)*** 4)**	7,30 (7,00; 7,75) 2)***	7,00 (6,85; 7,30) 2)*** 4)*
Систолическое АД, мм рт. ст.	130,00 (125,00; 135,00)	135,00 (130,00; 137,50) 2)***	130,00 (125,00; 130,00) 4)***	135,00 (130,00; 140,00) 2)***	130,00 (125,00; 130,00) 4)***
Диастолическое АД, мм рт. ст.	80,00 (80,00; 90,00)	85,00 (85,00; 90,00) 2)*	80,00 (80,00; 85,00) 4)***	90,00 (85,00; 92,50) 2)***	80,00 (80,00; 85,00) 4)***
Среднее АД, мм рт. ст.	98,33 (95,83; 103,33)	101,67 (100,00; 106,67) 2)***	96,67 (95,00; 100,00) 4)***	103,33 (100,83; 108,33)	96,67 (95,00; 100,00) 2)* 4)***

Продолжение таблицы 24

Креатинин, мкмоль/л	72,50 (67,30; 84,70)	103,10 (87,10; 127,00) 2)***	91,80 (80,00; 116,10) 2)*** 4)*	108,45 (92,60; 128,30) 2)***	93,15 (82,05; 107,05) 2)*** 4)**
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	83,50 (76,00; 93,00)	58,00 (45,50; 67,50) 1)***	67,00 (53,00; 77,00) 1)*** 3)*	55,00 (44,50; 66,50) 1)***	68,00 (53,50; 79,50) 1)*** 3)**
Альбуминурия, мг/сут.	7,30 (5,90; 8,45)	83,35 (77,65; 86,70) 1)***	69,45 (65,80; 76,15) 1)*** 3)***	83,20 (76,20; 86,95) 1)***	63,15 (56,85; 68,10) 1)*** 3)*** 5)***
NT-proBNP, пг/мл	83,00 (69,00; 97,00)	419,00 (251,50; 927,00) 2)***	384,50 (219,00; 796,00) 2)***	448,50 (327,00; 863,50) 2)***	383,50 (282,00; 640,50) 2)***
Альдостерон, пг/мл	115,00 (91,50; 137,50)	157,50 (102,00; 200,50) 1)***	144,50 (92,50; 182,00) 1)***	170,50 (127,50; 207,50) 1)***	135,50 (103,00; 164,00) 1)*** 3)**
Цистатин С, мг/л	0,75 (0,62; 0,88)	1,22 (0,77; 1,55) 2)***	1,13 (0,75; 1,49) 2)***	1,37 (0,76; 1,63) 2)***	1,16 (0,71; 1,38) 2)***

## Примечания

1 – \* –  $p < 0,05$ ;2 – \*\* –  $p < 0,01$ ;3 – \*\*\* –  $p < 0,001$ ;

4 – 1) – вероятность различий по t-критерию Стьюдента по показателям с контрольной группой;

5 – 2) – вероятность различий по U-критерию Манна-Уитни по показателям с контрольной группой;

6 – 3) – вероятность различий по t-критерию Стьюдента по показателям до лечения;

7 – 4) – вероятность различий по U-критерию Манна-Уитни по показателям до лечения;

8 – 5) – вероятность различий по t-критерию Стьюдента по показателям с 1 группой после лечения;

9 – 6) – вероятность различий по U-критерию Манна-Уитни по показателям с 1 группой после лечения.

Как видно в таблице 24 у пациентов 1 группы через 6 месяцев после проводимого лечения средние значения HbA1c составили 7,10 (6,80; 7,35) % ( $U=770,00$ ,  $p=0,005$ ), в сравнении с показателем до лечения. Во 2 группе этот показатель стал 7,00 (6,85; 7,30) % ( $U=816,00$ ,  $p=0,014$ ). Достоверные различия значения HbA1c между группами после 6 месяцев лечения отсутствовали.

Среднее АД в обеих группах после проведенного лечения достоверно снижалось в сравнении с исходным уровнем. В 1 группе статистические

показатели были ( $U=383,00$ ,  $p<0,001$ ), а во 2 группе ( $U=250,50$ ,  $p<0,001$ ) в сравнении с показателями до лечения. Однако у больных 2 группы выявлено значимое различие в сравнении с КГ ( $U=713,50$ ,  $p=0,039$ ).

Динамические изменения креатинина крови после 6 месяцев лечения также статистически значимы в обеих группах. Так для 1 группы статистические показатели были равны ( $U=882,50$ ,  $p=0,048$ ), а для 2 группы ( $U=740,00$ ,  $p=0,003$ ) в сравнении со значением до лечения. Но креатинин крови по-прежнему оставался высоким в сравнении с КГ, а статистические показатели для 1 группы были ( $U=388,00$ ,  $p<0,001$ ) и ( $U=375,50$ ,  $p<0,001$ ) для 2 группы.

СКФ также имела статистически значимую динамику у пациентов обеих исследуемых групп (Рисунок 68). После 6 месяцев лечения уровень СКФ в 1 группе составил  $65,56 \pm 16,50$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> ( $p=0,021$ ), а во 2 группе –  $66,63 \pm 15,24$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> ( $p=0,002$ ) в сравнении с показателем до лечения.

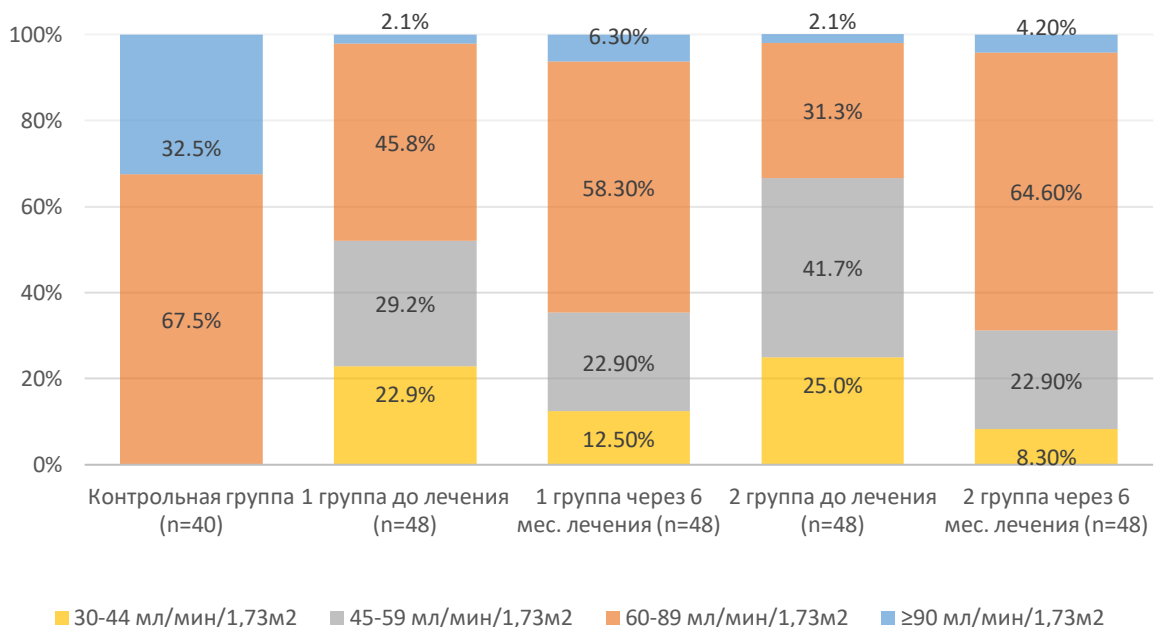


Рисунок 68 – Значения СКФ у больных сахарным диабетом 2 типа после 6 месяцев терапии

Уровень альбумина в моче снижался как в 1 группе, так и во 2 группе ( $p < 0,001$ ) в сравнении со значением до лечения (Рисунок 69). Однако у больных, принимавших в комплексе к амлодипину комбинацию валсартан/ ингибитор неприлизина, давало более выраженное снижение суточного количества альбумина в моче ( $p < 0,001$ ) по сравнению этого показателя в 1 группе после лечения.

В процессе лечения средние значение NT-proBNP оставалось высоким в обеих группах больных. Так в 1 группе (Me (Q1 - Q3) NT-proBNP равна 384,50 (219,00; 796,00) пг/мл ( $U=92,00$ ,  $p < 0,001$ ), а во 2 группе (Me (Q1 - Q3) – 383,50 (282,00; 640,50) пг/мл ( $U=40,00$ ,  $p < 0,001$ ) в сравнении с показателем КГ (Рисунок 70). Такие же динамические изменения установлены нами и со значением цистатина С. Содержание цистатина С не имела статистически значимого уменьшения ни в одной из групп обследованных больных (Рисунок 71).

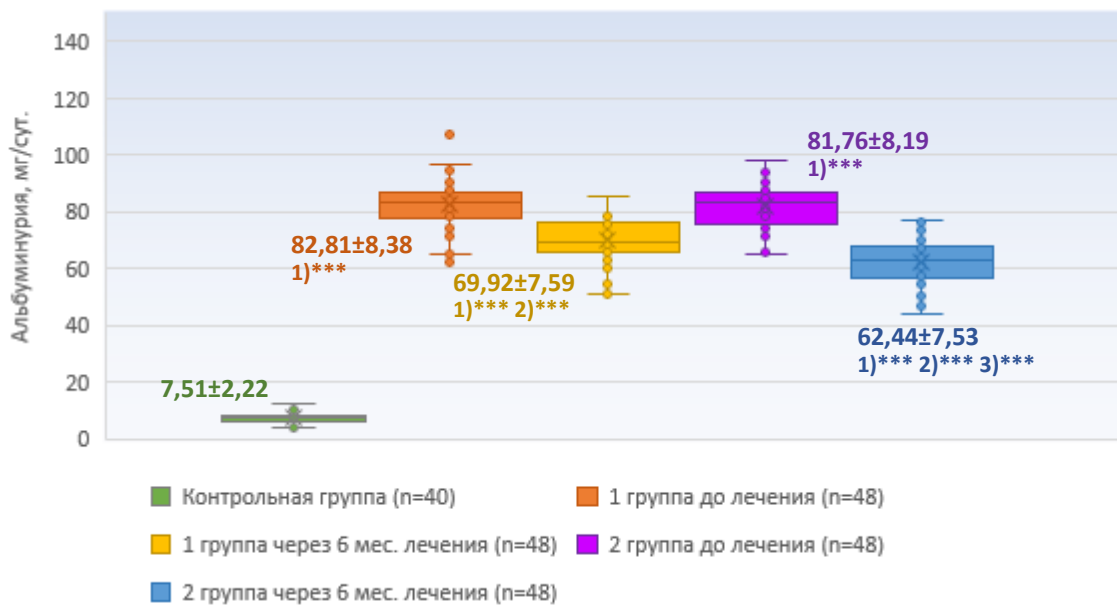


Рисунок 69 – Значения альбуминурии у больных сахарным диабетом 2 типа после 6 месяцев терапии

Примечания

1 – \* –  $p < 0,05$ ;

2 – \*\* –  $p < 0,01$ ;

3 – \*\*\* –  $p < 0,001$ ;

4 – 1) – вероятность различий по t-критерию Стьюдента по показателям с контрольной группой;

5 – 2) – вероятность различий по t-критерию Стьюдента по показателям до лечения;

6 – 3) – вероятность различий по t-критерию Стьюдента по показателям с 1 группой после лечения.

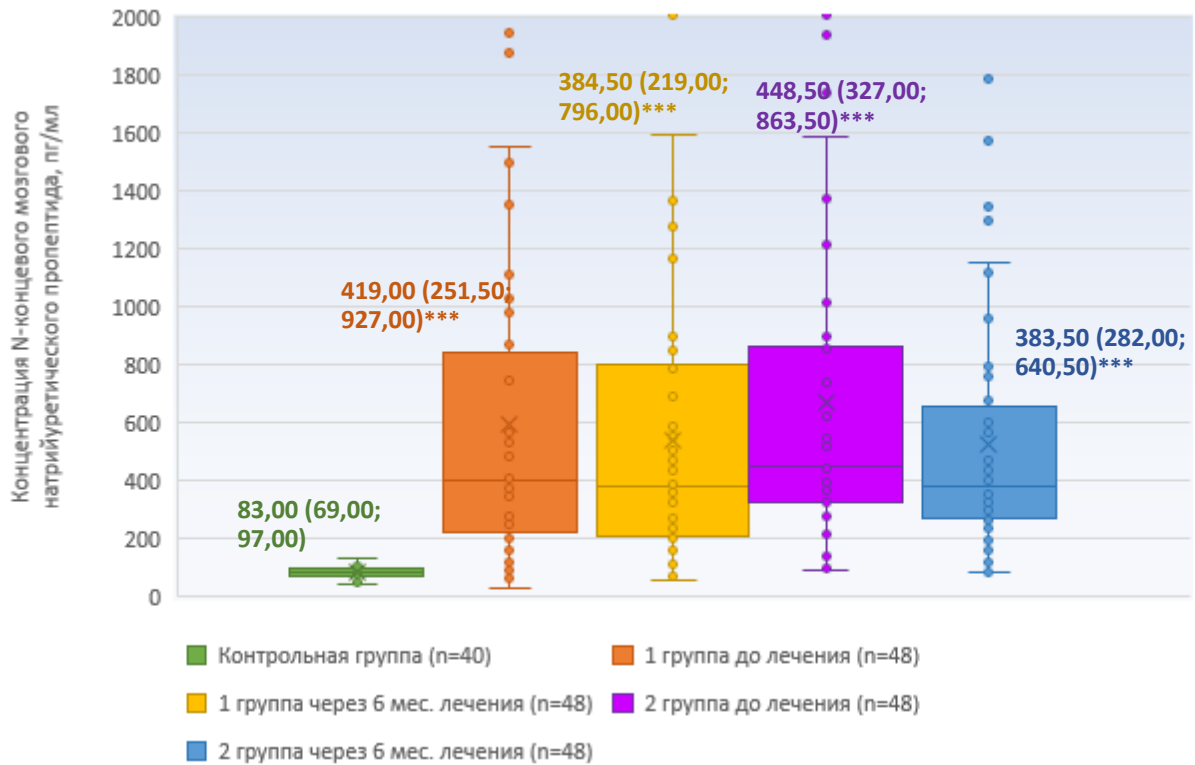


Рисунок 70 – Уровень N-концевого мозгового натрийуретического пропептида у больных сахарным диабетом 2 типа после 6 месяцев терапии

Примечания

1 – \* –  $p < 0,05$ ;

2 – \*\* –  $p < 0,01$ ;

3 – \*\*\* –  $p < 0,001$ .

Уровень другого маркера состояния сердечно-сосудистой системы – альдостерона, после 6 месяцев снизился в группе больных с СД 2 типа, дополнительно принимавших сакубитрил (Рисунок 72). Так, в 1 группе концентрация альдостерона составила  $144,15 \pm 58,04$  пг/мл, во 2 группе –  $133,73 \pm 52,05$  пг/мл ( $p = 0,008$  в сравнении с показателем до лечения), что может указывать на наличие дополнительного кардиопротективного эффекта комбинации амлодипина и сакубитрила/валсартарана.



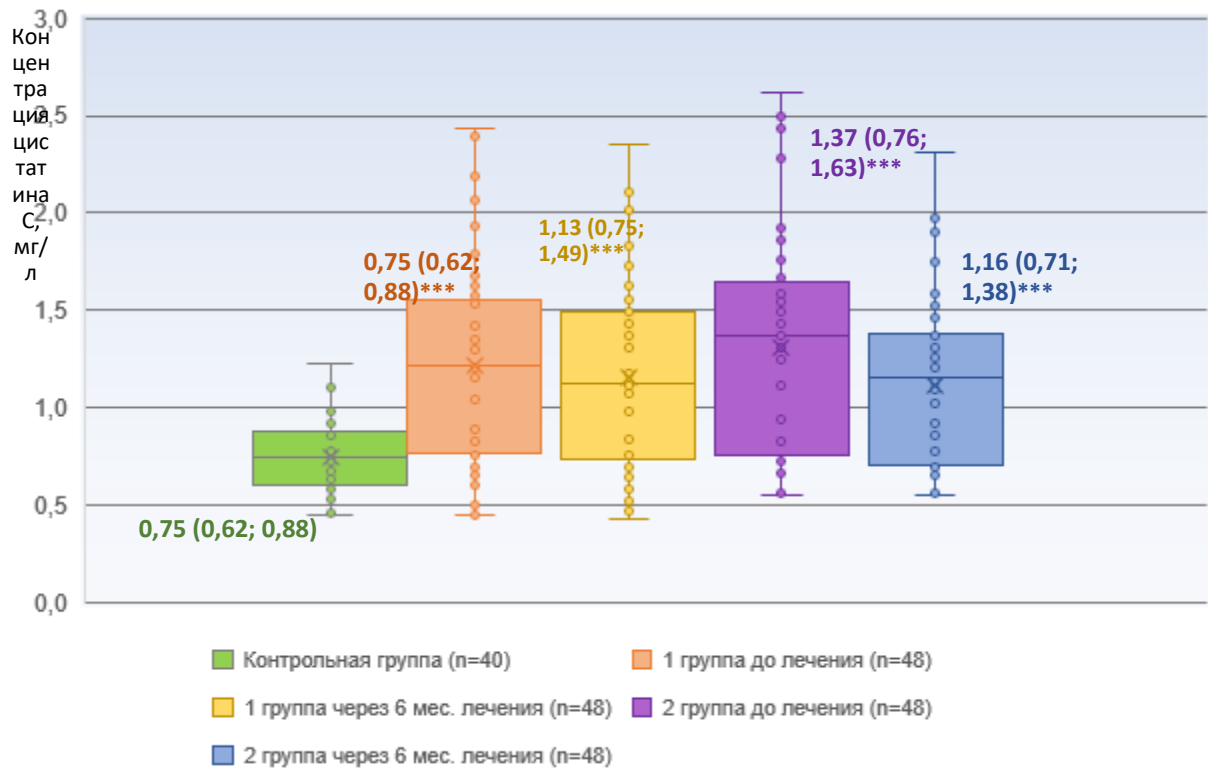


Рисунок 71 – Уровень цистатина С у больных сахарным диабетом 2 типа после 6 месяцев терапии

Примечания

1 – \* –  $p < 0,05$ ;

2 – \*\* –  $p < 0,01$ ;

3 – \*\*\* –  $p < 0,001$ .

Дальнейшее наблюдение за пациентами выявило снижение уровня АД в группе, которая получала комбинацию препаратов амлодипин и сакубитрил/валсартан (Рисунок 73). Средние значения систолического АД у больных 2 группы составили 125,00 (120,00; 130,00) мм рт. ст. ( $U=391,50$ ,  $p < 0,001$  в сравнении с показателем КГ;  $U=578,00$ ,  $p < 0,001$  – с показателем в группе после 6 месяцев терапии;  $U=396,00$ ,  $p < 0,001$  – с показателем 1 группы после 18 месяцев терапии). Уровень диастолического АД у пациентов 2 группы был равен 80,00 (80,00; 80,00) мм рт.ст., что было ниже в сравнении как со значениями до лечения ( $U=650,50$ ,  $p < 0,001$  в сравнении с показателем в группе до лечения;  $U=732,50$ ,  $p=0,003$  в сравнении с показателем в группе после 6 месяцев терапии), так и с аналогичными показателями в 1 группе ( $U=414,50$ ,  $p < 0,001$  в сравнении с показателем в группе).

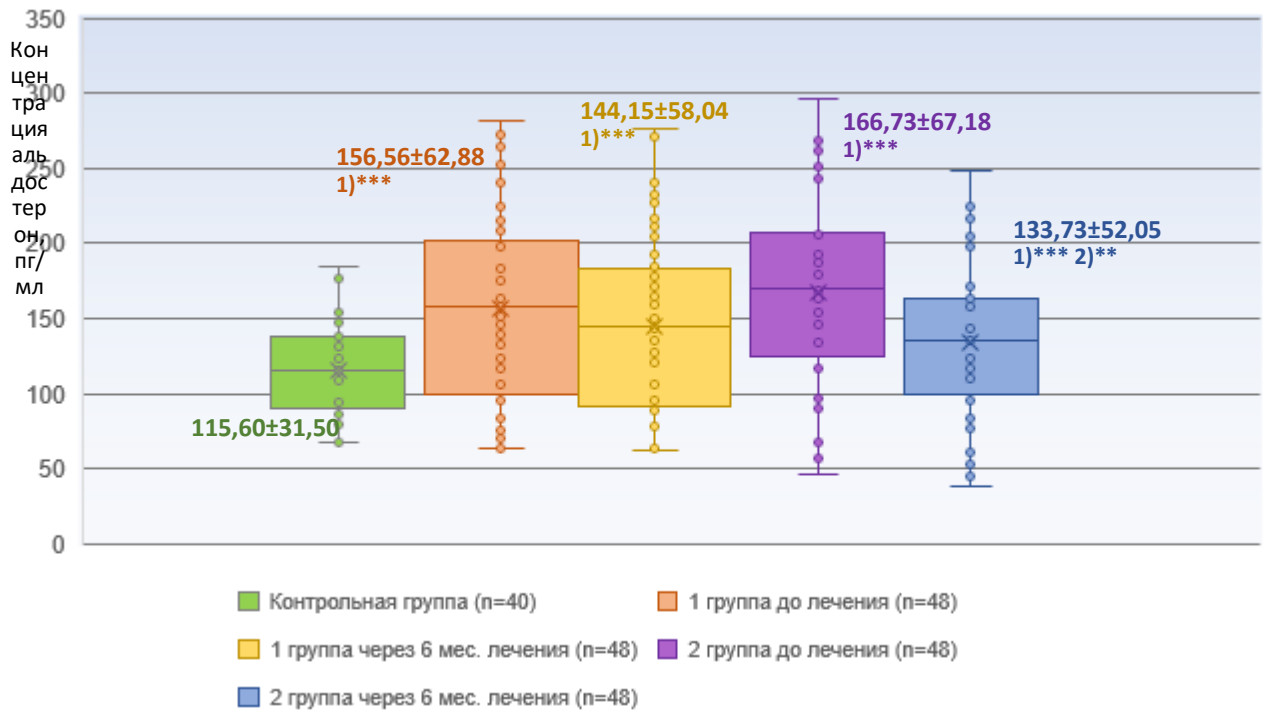


Рисунок 72 – Уровень альдостерона у больных сахарным диабетом 2 типа после 6 месяцев терапии

Примечания

1 – \* –  $p < 0,05$ ;

2 – \*\* –  $p < 0,01$ ;

3 – \*\*\* –  $p < 0,001$ ;

4 – 1) – вероятность различий по t-критерию Стьюдента по показателям с контрольной группой;

5 – 2) – вероятность различий по t-критерию Стьюдента по показателям до лечения.

Среднее артериальное давление в группе больных, получавших сакубитрил/валсартан, составило 93,33 (90,00; 95,00) мм рт. ст., что почти на 10% меньше в сравнении с исходными значениями до лечения ( $U=136,00$ ,  $p < 0,001$  в сравнении с показателем в группе до лечения;  $U=551,00$ ,  $p < 0,001$  в сравнении с показателем в группе после 6 месяцев терапии). Уровень среднего АД в 1 группе равнялся 98,33 (95,00; 100,00) мм рт. ст. ( $U=507,00$ ,  $p < 0,001$  в сравнении с показателем в 1 группе до лечения).

Уровень креатинина у больных 1 группы после 18 месяцев лечения составил 90,95 (81,90; 120,20) мкмоль/л ( $U=322,00$ ,  $p < 0,001$  в сравнении с показателем в КГ), 2 группы – 91,00 (80,60; 106,50) мкмоль/л ( $U=497,00$ ,  $p < 0,001$  в сравнении с показателем в КГ;  $U=587,00$ ,  $p < 0,001$  в сравнении с показателем в группе до лечения) (Рисунок 74).

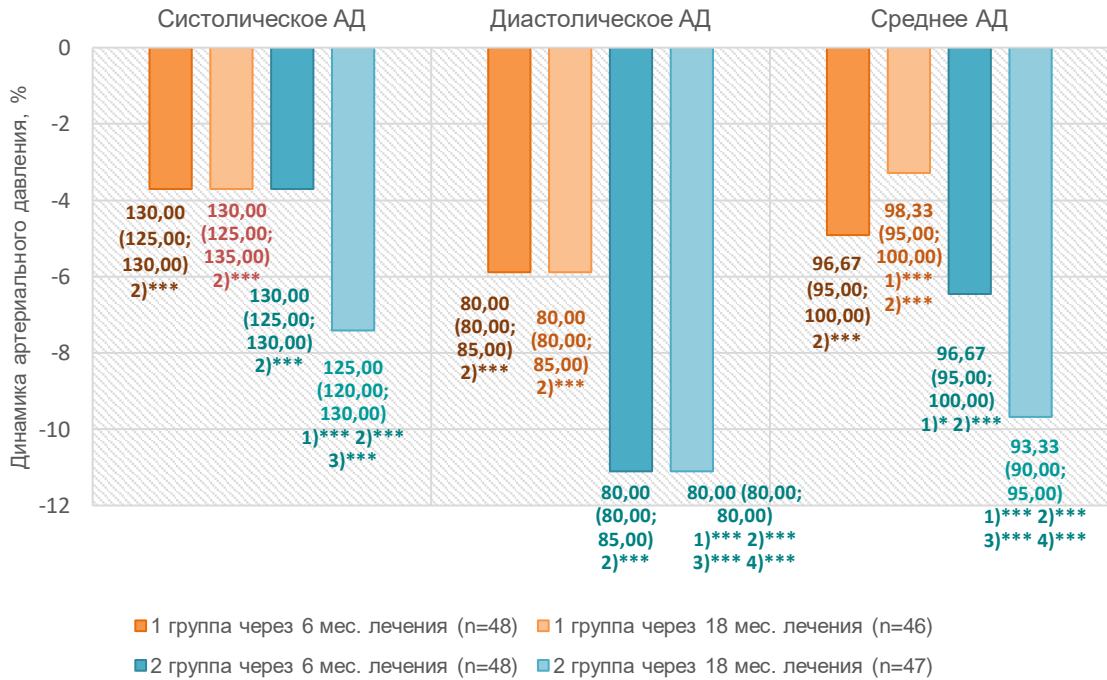


Рисунок 73 – Показатели артериального давления у больных сахарным диабетом 2 типа после терапии

Примечания

1 – \* –  $p < 0,05$ ;

2 – \*\* –  $p < 0,01$ ;

3 – \*\*\* –  $p < 0,001$ ;

4 – 1) – вероятность различий по U-критерию Манна-Уитни по показателям с контрольной группой;

5 – 2) – вероятность различий по U-критерию Манна-Уитни по показателям до лечения;

6 – 3) – вероятность различий по U-критерию Манна-Уитни по показателям через 6 месяцев лечения;

7 – 4) – вероятность различий по U-критерию Манна-Уитни по показателям с 1 группой через 18 месяцев лечения.

Показатель СКФ по окончании срока наблюдения был выше у пациентов 2 группы, составив  $67,70 \pm 14,84$  мл/мин/м<sup>2</sup> ( $U=547,00$ ,  $p=0,008$  в сравнении с показателем в КГ;  $U=512,00$ ,  $p < 0,001$  в сравнении с показателем в группе до лечения;  $U=758,50$ ,  $p=0,013$  в сравнении с показателем в 1 группе после 18 месяцев лечения). В 1 группе значения СКФ равнялись  $63,65 \pm 16,75$  мл/мин/м<sup>2</sup> (Рисунок 75).

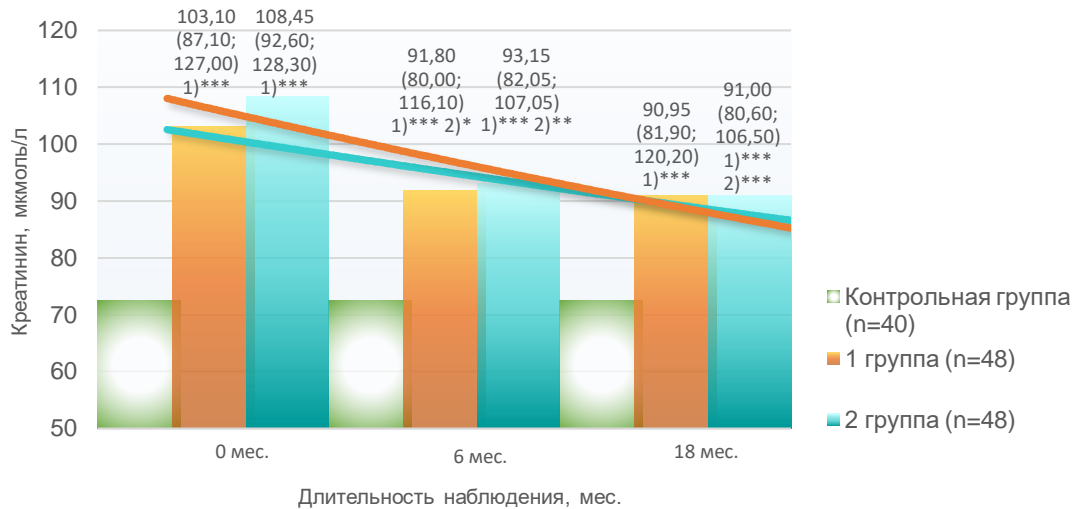


Рисунок 74 – Уровень креатинина у больных сахарным диабетом 2 типа после терапии

Примечания

1 – \* –  $p < 0,05$ ;

2 – \*\* –  $p < 0,01$ ;

3 – \*\*\* –  $p < 0,001$ ;

4 – 1) – вероятность различий по U-критерию Манна-Уитни по показателям с контрольной группой;

5 – 2) – вероятность различий по U-критерию Манна-Уитни по показателям до лечения.

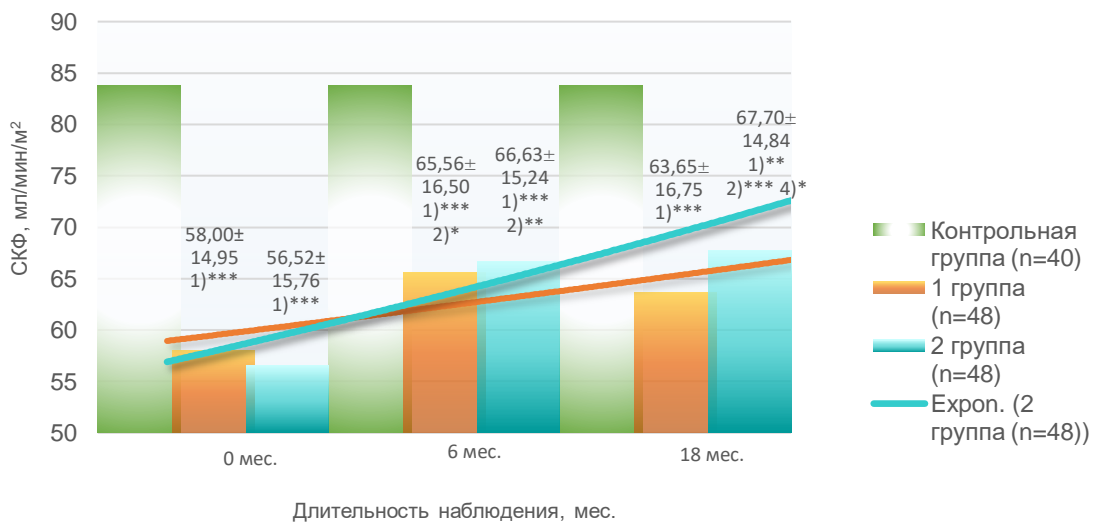


Рисунок 75 – Уровень СКФ у больных сахарным диабетом 2 типа после терапии

Примечания

1 – \* –  $p < 0,05$ ;

2 – \*\* –  $p < 0,01$ ;

3 – \*\*\* –  $p < 0,001$ ;

4 – 1) – вероятность различий по t-критерию Стьюдента по показателям с контрольной группой;

5 – 2) – вероятность различий по t-критерию Стьюдента по показателям до лечения;

6 – 3) – вероятность различий по t-критерию Стьюдента по показателям через 6 месяцев лечения;

7 – 4) – вероятность различий по t-критерию Стьюдента показателей с 1 гр. через 18

мес.лечения.

Изучение уровня экскреции альбумина с мочой после терапии выявило снижение альбуминурии у больных 2 группы как в сравнении со значениями до начала лечения ( $U=33,00$ ,  $p<0,001$  в сравнении с показателем в группе до лечения,  $U=737,00$ ,  $p=0,004$  в сравнении с показателем в группе после 6 месяцев терапии), так и с 1 группой ( $U=265,00$ ,  $p<0,001$  в сравнении с показателем в группе до лечения) (Рисунок 76).

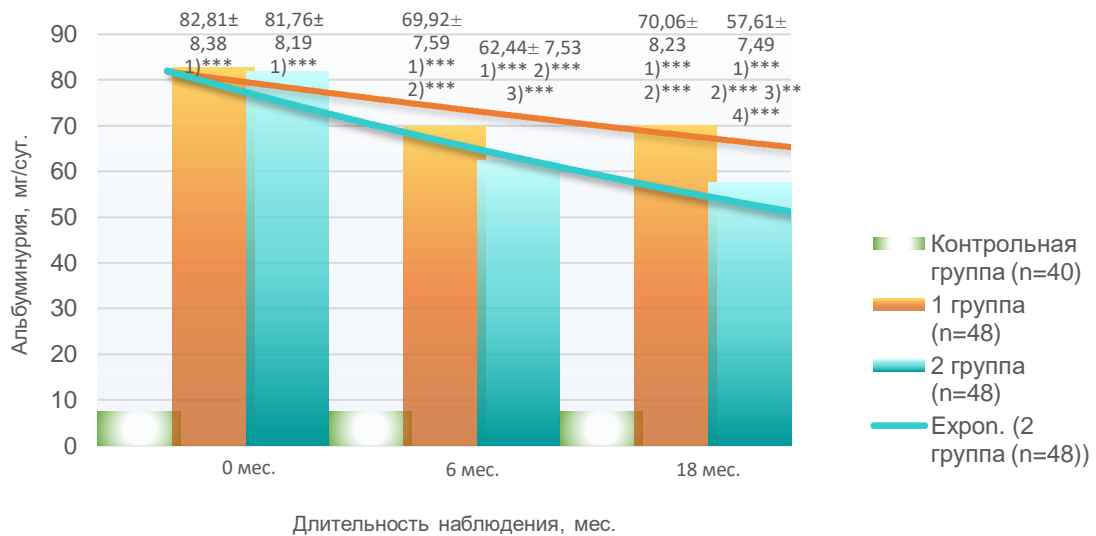


Рисунок 76 – Уровень альбуминурии у больных сахарным диабетом 2 типа после терапии

Примечания

1 – \* –  $p<0,05$ ;

2 – \*\* –  $p<0,01$ ;

3 – \*\*\* –  $p<0,001$ ;

4 – 1) – вероятность различий по t-критерию Стьюдента по показателям с контрольной группой;

5 – 2) – вероятность различий по t-критерию Стьюдента по показателям до лечения;

6 – 3) – вероятность различий по t-критерию Стьюдента по показателям через 6 месяцев лечения;

7 – 4) – вероятность различий по t-критерию Стьюдента по показателям с 1 группой через 18 месяцев лечения.

Таким образом, через 18 месяцев терапии во 2 группе пациентов фиксировались снижение альбуминурии, креатинина и положительная динамика значений СКФ. Это может свидетельствовать о выраженном нефропротективном эффекте терапии с включением сакубитрила/валсартана.

Анализ динамики HbA1c после 18 месяцев лечения показал снижение данного показателя как в 1 группе ( $U=683,50$ ,  $p=0,001$  в сравнении с показателем в группе до лечения), так и во 2 группе ( $U=646,50$ ,  $p<0,001$  в сравнении с показателем в группе до лечения) (Рисунок 77).

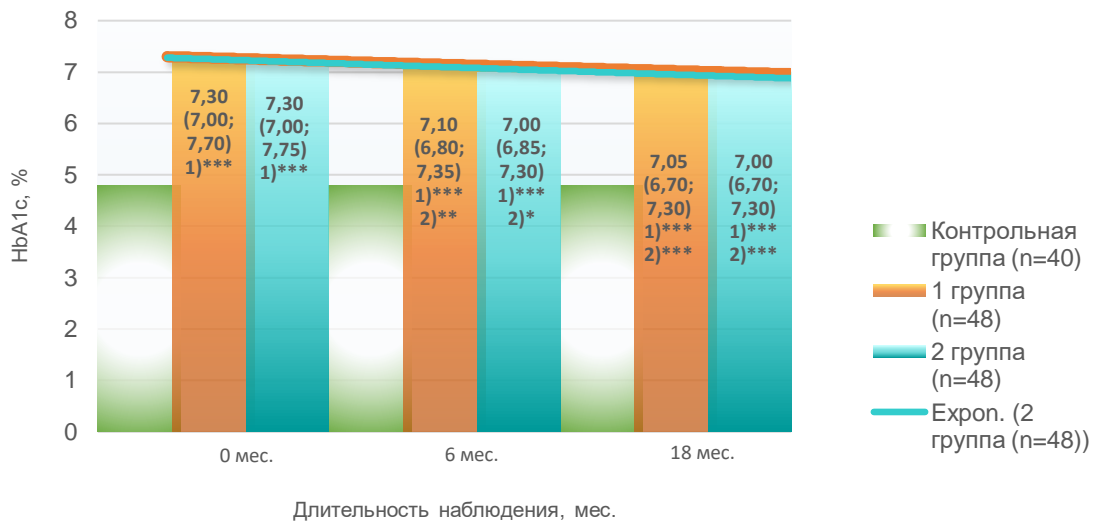


Рисунок 77 – Уровень гликированного гемоглобина у больных сахарным диабетом 2 типа после терапии

Примечания

1 – \* –  $p<0,05$ ;

2 – \*\* –  $p<0,01$ ;

3 – \*\*\* –  $p<0,001$ ;

4 – 1) – вероятность различий по U-критерию Манна-Уитни по показателям с контрольной группой;

5 – 2) – вероятность различий по U-критерию Манна-Уитни по показателям до лечения.

Средние значения HbA1c к концу периода наблюдения у больных в 1 группе составили 7,05 (6,70; 7,30) %, во 2 группе – 7,00 (6,70; 7,30) %. Симметричность изменений уровня HbA1c в обследуемых группах может свидетельствовать об отсутствии влияния комбинированной антигипертензивной терапии с включением ингибитора неприлизина на углеводный обмен.

Изучение концентраций кардиомаркеров у больных обеих групп через 18 месяцев терапии выявило нормализацию уровня альдостерона как в 1, так и во 2 группе (Рисунок 78). Концентрация альдостерона у больных, получавших

валсартан и амлодипин, составила  $142,74 \pm 55,46$  пг/мл ( $p=0,008$  в сравнении с показателем в КГ).

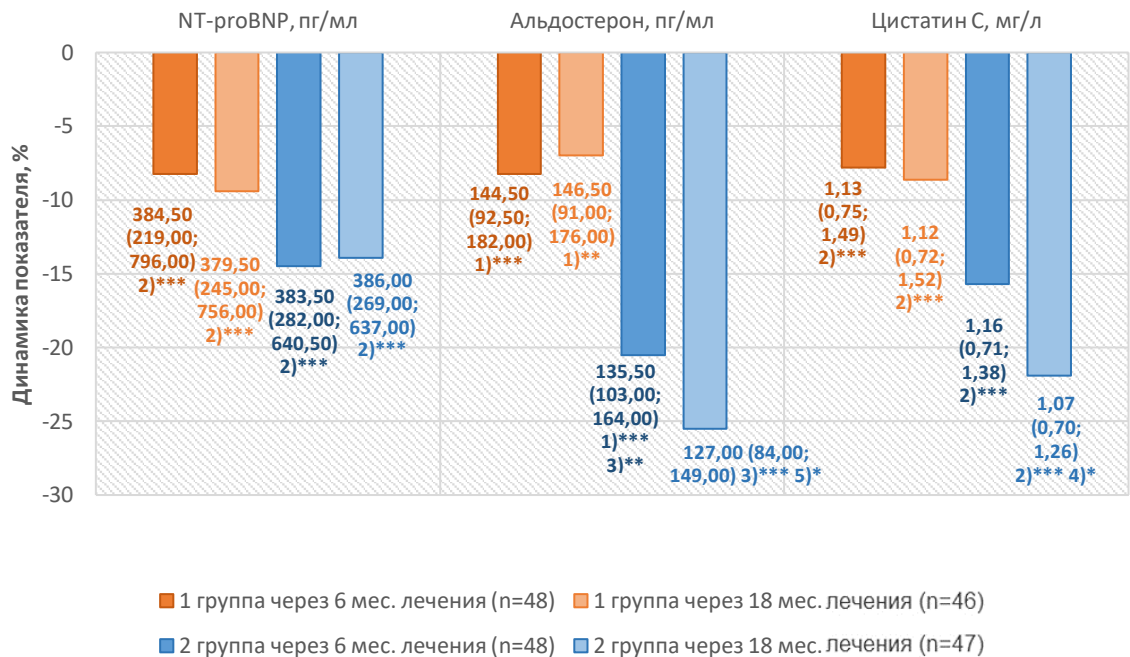


Рисунок 78 – Динамика уровней кардиомаркеров у больных сахарным диабетом 2 типа после терапии

#### Примечания

1 – \* –  $p < 0,05$ ;

2 – \*\* –  $p < 0,01$ ;

3 – \*\*\* –  $p < 0,001$ ;

4 – 1) – вероятность различий по t-критерию Стьюдента по показателям с контрольной группой;

5 – 2) – вероятность различий по U-критерию Манна-Уитни по показателям с контрольной группой;

6 – 3) – вероятность различий по t-критерию Стьюдента по показателям до лечения;

7 – 4) – вероятность различий по U-критерию Манна-Уитни по показателям до лечения;

8 – 5) – вероятность различий по t-критерию Стьюдента по показателям с 1 группой после лечения;

9 – 6) – вероятность различий по U-критерию Манна-Уитни по показателям с 1 группой после лечения.

В группе пациентов, принимавших дополнительно сакубитрил/валсартан уровень альдостерона в крови был равен  $121,47 \pm 46,47$  пг/мл ( $p < 0,001$  в сравнении с показателем в группе до лечения;  $p = 0,048$  в сравнении с показателем в 1 группе после 18 месяцев лечения). При анализе уровня NT-proBNP подобной динамики не отмечено, что может быть связано с большой вариабельностью значений

данного показателя у пациентов с СД 2 типа и СН. Сывороточная концентрация NT-proBNP в 1 группе составила 379,50 (245,00; 756,00) пг/мл, во 2 группе – 386,00 (269,00; 637,00). Во 2 группе после 18 месяцев терапии цистатин С снизился на 22% до 1,07 (0,70; 1,26) мг/л ( $U=803,50$ ,  $p=0,016$  в сравнении с показателем в группе до лечения). В 1 группе уровень данного показателя составил 1,12 (0,72; 1,52) мг/л.

Таким образом, у больных с СД 2 типа и вторичным КРС как в 1, так и во 2 группе проведенное в течение 18 месяцев лечение оказало положительное влияние на уровни показателей функции почек (креатинина, альбуминурии и СКФ). При этом у пациентов 2 группы отмечено снижение систолического, диастолического, среднего АД, концентрации альдостерона, цистатина, что может указывать на дополнительные кардио- и нефропротективные свойства ингибиторов неприлизина у больных СД 2 типа и вторичным КРС.

## **5.2 Анализ эффективности различных режимов кардионефропротективной терапии вторичного кардиоренального синдрома у больных с сахарным диабетом 2 типа на показатели центральной и периферической гемодинамики**

Проведение после 6 месяцев лечения доплеровского исследования сосудов почек выявило изменение конечно-диастолической скорости в междольковых артериях у больных, входивших во 2 группу ( $U=859,00$ ,  $p=0,032$  в сравнении с показателем в группе до лечения) (Таблица 25). Значения данного показателя в 1 группе составили 12,00 (11,00; 14,00) см/с ( $U=6,00$ ,  $p<0,001$  в сравнении с показателем в КГ), во 2 группе – 12,00 (10,50; 14,00) см/с ( $U=6,00$ ,  $p<0,001$  в сравнении с показателем в КГ).



Таблица 25 – Динамика показателей доплеровского исследования сосудов почек больных сахарным диабетом 2 типа через 6 месяцев лечения

Показатель	Контрольная группа (n=40)	1 группа (n=48) до лечения	1 группа (n=48) через 6 мес.	2 группа (n=48) до лечения	2 группа (n=48) через 6 мес.
Пиковая скорость (сегментарные артерии), см/с	55,00 (53,00; 59,00)	44,50 (41,00; 48,50) 1)***	46,00 (42,00; 49,50) 1)***	44,50 (40,00; 48,00) 1)***	46,00 (41,00; 49,50) 1)***
Конечно-диастолическая (сегментарные артерии), см/с	24,00 (23,00; 27,00)	17,00 (16,00; 18,50) 1)***	17,00 (16,00; 19,00) 1)***	17,00 (15,00; 19,00) 1)***	18,00 (15,50; 19,00) 1)***
Индекс резистентности (сегментарные артерии)	0,56 (0,55; 0,58)	0,66 (0,64; 0,67) 1)***	0,66 (0,64; 0,68) 1)***	0,66 (0,64; 0,69) 1)***	0,67 (0,64; 0,69) 1)***
Пиковая скорость (ствол), см/с	112,00 (109,00; 117,00)	81,00 (79,00; 86,00) 1)***	83,00 (79,00; 87,00) 1)***	81,00 (77,00; 86,00) 1)***	82,00 (78,00; 87,50) 1)***
Конечно-диастолическая (ствол), см/с	36,00 (33,00; 38,00)	21,00 (18,00; 24,00) 1)***	21,50 (19,00; 24,50) 1)***	20,50 (18,00; 24,00) 1)***	21,00 (19,00; 24,50) 1)***
Индекс резистентности (ствол)	0,67 (0,65; 0,69)	0,74 (0,72; 0,76) 1)***	0,74 (0,72; 0,77) 1)***	0,74 (0,72; 0,77) 1)***	0,74 (0,72; 0,76) 1)***
Пиковая скорость (междольковые артерии), см/с	37,00 (35,00; 39,00)	27,00 (24,00; 29,50) 1)***	28,00 (24,50; 30,00) 1)***	27,00 (23,00; 28,50) 1)***	28,00 (24,00; 29,50) 1)***
Конечно-диастолическая (междольковые артерии), см/с	19,00 (18,00; 21,00)	11,00 (9,50; 14,00) 1)***	12,00 (11,00; 14,00) 1)***	11,00 (9,00; 12,50) 1)***	12,00 (10,50; 14,00) 1)*** 2)*
Индекс резистентности (междольковые артерии)	0,55 (0,54; 0,58)	0,66 (0,64; 0,69) 1)***	0,66 (0,64; 0,69) 1)***	0,67 (0,65; 0,70) 1)***	0,67 (0,65; 0,69) 1)***

Примечания

1 – \* –  $p < 0,05$ ;

2 – \*\* –  $p < 0,01$ ;

3 – \*\*\* –  $p < 0,001$ ;

4 – 1) – вероятность различий по U-критерию Манна-Уитни по показателям с контрольной группой;

5 – 2) – вероятность различий по U-критерию Манна-Уитни по показателям до лечения.

В ходе проведения эхокардиографии у больных с СД 2 типа и вторичным КРС как у больных 1 группы, так и 2 группы после 6 месяцев терапии не было выявлено каких-либо существенных изменений в сравнении с показателями до начала лечения. Не было также выявлено различий в показателях между двумя группами (Таблица 26).

Таблица 26. Динамика показателей доплеровского исследования сосудов почек больных сахарным диабетом 2 типа через 6 месяцев лечения

Показатель	Контроль (n=40)	1 группа (n=48) до лечения	2 группа (n=48) до лечения	1 группа (n=48) через 6 мес.	2 группа (n=48) через 6 мес.
ЛП (см)	3,7 [3,6; 3,8]	4,45 [3,6; 4,325] 1)***	4 [3,8; 4,3] 1)*** 2)~	4,1 [3,775; 4,425] 3)*** 4)~	4 [3,6; 4,325] 3)*** 5)~ 6)~
КДРЛЖ(см)	4,6 [4,3; 5,1]	6,15 [5,775; 6,725] 1)***	6,2 [5,6; 6,7] 1)*** 2)~	6,05 [5,6; 6,7] 3)*** 4)~	6,15 [5,5; 6,7] 3)*** 5)~ 6)~
КДОЛЖ (мл)	110 [103,75; 120]	153 [129; 174,5] 1)***	152,5 [129; 175,25] 1)*** 2)~	152,5 [129; 170,25] 3)*** 4)~	151 [128,75; 174] 3)*** 5)~ 6)***
КСРЛЖ (см)	2,9 [2,7; 3,4]	4,7 [4,175; 4,9] 1)***	4,55 [4,05; 4,9] 1)*** 2)~	4,7 [4,2; 4,925] 3)*** 4)~	4,4 [3,975; 4,9] 3)*** 5)~ 6)~
КСОЛЖ (мл)	28 [26; 32]	48 [34; 60] 1)***	44,5 [33; 58,25] 1)*** 2)~	49 [35; 60] 3)*** 4)~	44,5 [33; 58,25] 3)*** 5)~ 6)~
ТЗСЛЖ (см)	0,9 [0,8; 1]	1,1 [1; 1,2] 1)***	1,1 [1; 1,2] 1)*** 2)~	1,1 [1; 1,2] 3)*** 4)~	1,05 [1; 1,1] 3)*** 5)~ 6)~
ТМЖП	1 [0,9; 1]	1,3 [1,2; 1,4] 1)***	1,2 [1,1; 1,3] 1)*** 2)~	1,3 [1,3; 1,4] 3)*** 4)~	1,3 [1,2; 1,4] 3)*** 5)~ 6)~
ПЖ (см)	2,6 [2,4; 2,8]	3 [2,9; 3,3] 1)***	3,15 [2,9; 3,4] 1)*** 2)~	3,15 [3; 3,4] 3)*** 4)~	3,15 [2,9; 3,4] 3)*** 5)~ 6)***
ИММЛЖ	98,00 (91,00; 100,00)	118,00 (110,50; 125,00) 1)***	118,50 (104,50; 130,50) 1)***	117,50 (110,00; 125,50) 3)*** 4)~	119,50 (105,50; 130,00) 3)*** 5)~ 6)~
УО (мл)	67,00 (57,50; 78,00)	61,50 (56,00; 65,00) 1)***	61,00 (56,50; 65,50) 1)***	61,00 (56,00; 64,00) 3)*** 4)~	62,00 (56,50; 65,00) 3)*** 5)~ 6)~
Пер- ЗадУкорЛЖ (%)	29,00 (28,00; 31,50)	28,00 (26,00; 30,00) 1)***	27,50 (26,00; 30,00) 1)***	27,00 (25,00; 29,00) 3)*** 4)~	27,00 (25,00; 29,00) 3)*** 5)~ 6)~
ФВ (%)	67 [65; 68]	44,5 [40; 47] 1)***	44,5 [42; 47] 1)*** 2)~	44 [40,75; 47] 3)*** 4)~	45,5 [42; 47] 3)*** 5)~ 6)***

Примечания:

~ – недостоверные различия;

\* –  $p < 0,05$ ;

\*\* –  $p < 0,01$ ;

\*\*\* –  $p < 0,001$

вероятность различий по U-критерию Манна-Уитни по показателям:

- 1) вероятность различий по U-критерию Манна-Уитни показателей до лечения к контрольной группе;
- 2) вероятность различий по U-критерию Манна-Уитни показателей 1 и 2 группы до лечения;
- 3) вероятность различий по U-критерию Манна-Уитни показателей 1 или 2 группы к контрольной группе через 6 мес.;
- 4) вероятность различий по U-критерию Манна-Уитни показателей 1 группы до лечения и через 6 мес.;
- 5) вероятность различий по U-критерию Манна-Уитни показателей 2 группы до лечения и через 6 мес.;
- 6) вероятность различий по U-критерию Манна-Уитни показателей о 1 и 2 группы через 6 мес.;

Выполнение капилляроскопии через 6 месяцев лечения показало, что длина капилляров у больных 1 группы составила 158,30 (128,20; 169,55) мкм ( $U=389,00$ ,  $p<0,001$  в сравнении с показателем в КГ), 2 группы – 153,50 (140,70; 169,45) мкм ( $U=407,50$ ,  $p<0,001$  в сравнении с показателем в КГ) (Рисунок 79).

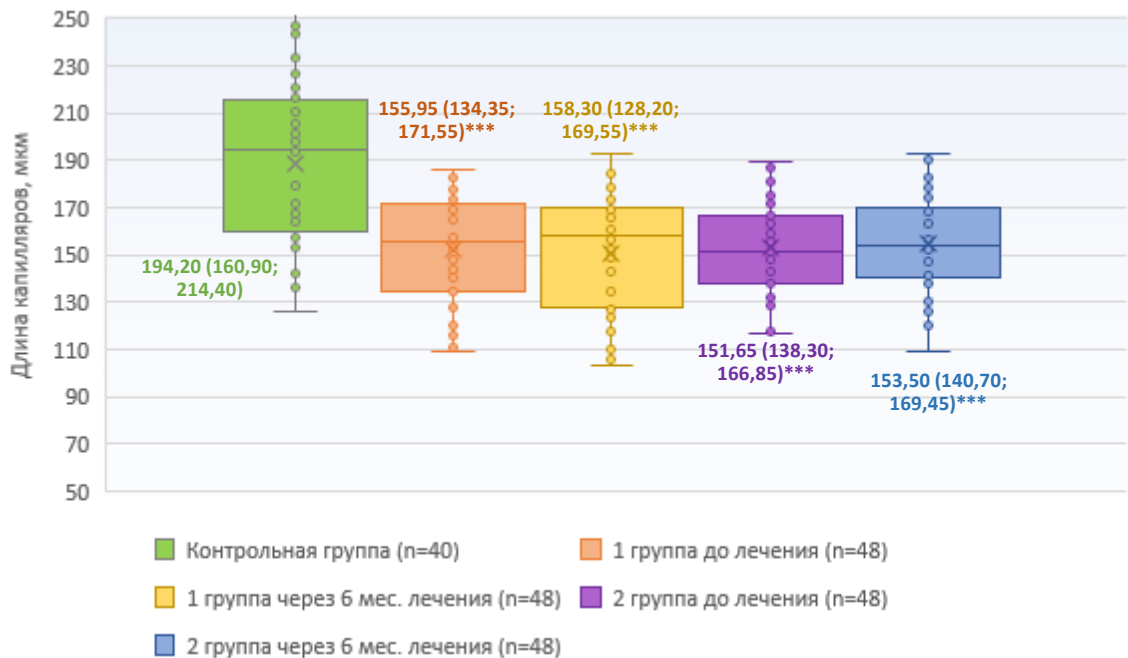


Рисунок 79 – Длина капилляров у больных сахарным диабетом 2 типа после терапии

Примечания

1 – \* –  $p<0,05$ ;

2 – \*\* –  $p<0,01$ ;

3 – \*\*\* –  $p<0,001$ .

Плотность капиллярной сети через 6 месяцев терапии также оставалась на уровне прежних значений, составив в 1 группе 6,90 (6,20; 7,15) кап./мм<sup>2</sup> ( $U=140,50$ ,  $p<0,001$  в сравнении с показателем в КГ), во 2 группе – 6,80 (6,05; 7,15) кап./мм<sup>2</sup> ( $U=87,50$ ,  $p<0,001$  в сравнении с показателем в КГ) (Рисунок 80).

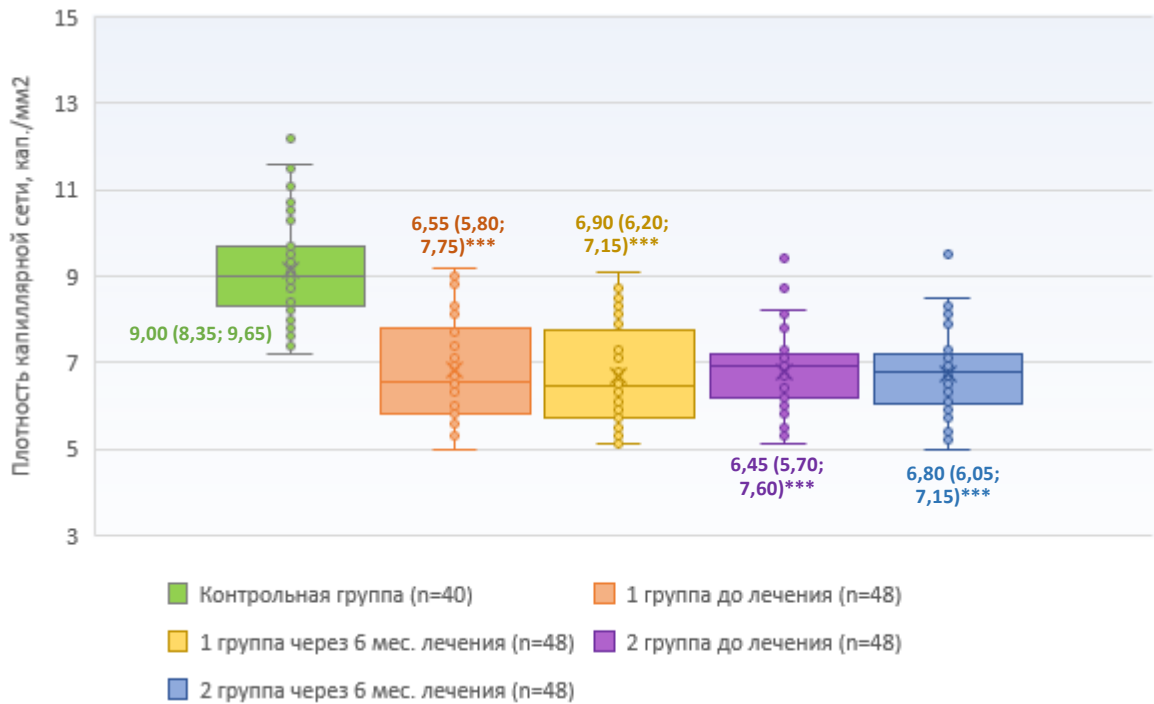


Рисунок 80 – Плотность капиллярной сети у больных сахарным диабетом 2 типа после терапии

Примечания

1 – \* –  $p < 0,05$ ;

2 – \*\* –  $p < 0,01$ ;

3 – \*\*\* –  $p < 0,001$ .

Таким образом, в краткосрочном наблюдении (6 месяцев терапии) у пациентов с СД 2 типа и вторичным КРС подавляющее большинство параметров центральной и периферической гемодинамики сохранились на прежнем уровне. Но у больных 2 группы, которые получали ингибитор неприлизина – сакубитрил, установлено повышение значений конечно-диастолической скорости в междольковых артериях и снижение индекса объема правого предсердия. Данные изменения могут свидетельствовать, соответственно, об улучшении кровотока в паренхиме почек и снижении выраженности правожелудочковой недостаточности на фоне применения сакубитрила.

Для изучения дальнейшего влияния комбинированной терапии, включавшей амлодипин и сакубитрил/валсартан, на течение вторичного КРС у больных СД 2 типа нами проводилось повторное исследование показателей центральной и периферической гемодинамики через 18 месяцев.

При оценке кровотока в сегментарных артериях почек выявлено повышение скоростных показателей у больных 2 группы (Таблица 27). Так, пиковая скорость в сегментарных артериях в данной группе через 18 месяцев терапии составила 48,00 (42,00; 51,00) см/с ( $U=814,50$ ,  $p=0,020$  в сравнении с показателем до лечения), конечно-диастолическая скорость – 19,00 (17,00; 21,00) см/с ( $U=745,50$ ,  $p=0,004$  в сравнении с показателем до лечения;  $U=760,00$ ,  $p=0,013$  в сравнении с показателем 1 группы после лечения). Индекс резистентности сегментарных артерий, напротив, снижался, составив во 2 группе 0,64 (0,60; 0,67) ( $U=692,50$ ,  $p=0,001$  в сравнении с показателем до лечения;  $U=632,00$ ,  $p<0,001$  в сравнении с показателем через 6 месяцев лечения;  $U=573,00$ ,  $p<0,001$  в сравнении с показателем 1 группы после лечения).

Показатели доплеровского исследования сосудов почек в стволе почечной артерии у больных СД 2 типа и вторичным КРС отражены в таблице 28. Во 2 группе пиковая скорость на уровне ствола почечной артерии равнялась 85,00 (78,00; 89,00) см/с ( $U=814,50$ ,  $p=0,020$  в сравнении с показателем до лечения), конечно-диастолическая скорость – 21,00 (18,00; 25,00) см/с. Индекс резистентности снизился до 0,73 (0,70; 0,75) ( $U=794,00$ ,  $p=0,013$  в сравнении с показателем до лечения;  $U=794,00$ ,  $p=0,013$  в сравнении с показателем через 6 месяцев лечения;  $U=728,00$ ,  $p=0,007$  в сравнении с показателем 1 группы после лечения).

Пиковая скорость в междольковых артериях после 18 месяцев терапии во 2 группе составила 29,00 (23,00; 40,00) см/с ( $U=682,00$ ,  $p=0,001$  в сравнении с показателем до лечения;  $U=791,00$ ,  $p=0,012$  в сравнении с показателем через 6 месяцев лечения;  $U=775,50$ ,  $p=0,019$  в сравнении с показателем 1 группы после лечения) (Таблица 29).

Таблица 27 – Динамика показателей доплеровского исследования сегментарных артерий почек больных сахарным диабетом 2 типа после лечения

Группа наблюдения	Пиковая скорость (сегментарные артерии), см/с	Конечно-диастолическая (сегментарные артерии), см/с	Индекс резистентности (сегментарные артерии)
Контрольная группа (n=40)	55,00 (53,00; 59,00)	24,00 (23,00; 27,00)	0,56 (0,55; 0,58)
1 группа (n=48) до лечения	44,50 (41,00; 48,50) 1)***	17,00 (16,00; 18,50) 1)***	0,66 (0,64; 0,67) 1)***
1 группа (n=48) через 6 мес.	46,00 (42,00; 49,50) 1)***	17,00 (16,00; 19,00) 1)***	0,66 (0,64; 0,68) 1)***
1 группа (n=46) через 18 мес.	46,50 (43,00; 49,00) 1)***	17,50 (15,00; 19,00) 1)***	0,67 (0,64; 0,68) 1)***
2 группа (n=48) до лечения	44,50 (40,00; 48,00) 1)***	17,00 (15,00; 19,00) 1)***	0,66 (0,64; 0,69) 1)***
2 группа (n=48) через 6 мес.	46,00 (41,00; 49,50) 1)***	18,00 (15,50; 19,00) 1)***	0,67 (0,64; 0,69) 1)***
2 группа (n=47) через 18 мес.	48,00 (42,00; 51,00) 1)*** 2)*	19,00 (17,00; 21,00) 1)*** 2)** 4)*	0,64 (0,60; 0,67) 1)*** 2)*** 3)*** 4)***

Примечания

1 – \* –  $p < 0,05$ ;

2 – \*\* –  $p < 0,01$ ;

3 – \*\*\* –  $p < 0,001$ ;

4 – 1) – вероятность различий по U-критерию Манна-Уитни по показателям с контрольной группой;

5 – 2) – вероятность различий по U-критерию Манна-Уитни по показателям до лечения;

6 – 3) – вероятность различий по U-критерию Манна-Уитни по показателям через 6 месяцев лечения;

7 – 4) – вероятность различий по U-критерию Манна-Уитни по показателям с 1 группой после лечения.

Таблица 28 – Динамика показателей доплеровского исследования ствола почечной артерии больных сахарным диабетом 2 типа после лечения

Группа наблюдения	Пиковая скорость (ствол), см/с	Конечно-диастолическая (ствол), см/с	Индекс резистентности (ствол)
Контрольная группа (n=40)	112,00 (109,00; 117,00)	36,00 (33,00; 38,00)	0,67 (0,65; 0,69)
1 группа (n=48) до лечения	81,00 (79,00; 86,00) 1)***	21,00 (18,00; 24,00) 1)***	0,74 (0,72; 0,76) 1)***
1 группа (n=48) через 6 мес.	83,00 (79,00; 87,00) 1)***	21,50 (19,00; 24,50) 1)***	0,74 (0,72; 0,77) 1)***
1 группа (n=46) через 18 мес.	84,00 (78,00; 86,00) 1)***	22,00 (19,00; 24,00) 1)***	0,75 (0,71; 0,77) 1)***
2 группа (n=48) до лечения	81,00 (77,00; 86,00) 1)***	20,50 (18,00; 24,00) 1)***	0,74 (0,72; 0,77) 1)***
2 группа (n=48) через 6 мес.	82,00 (78,00; 87,50) 1)***	21,00 (19,00; 24,50) 1)***	0,74 (0,72; 0,76) 1)***
2 группа (n=47) через 18 мес.	85,00 (78,00; 89,00) 1)*** 2)*	21,00 (18,00; 25,00) 1)***	0,73 (0,70; 0,75) 1)*** 2)* 3)* 4)**

Примечания

1 – \* –  $p < 0,05$ ;

2 – \*\* –  $p < 0,01$ ;

3 – \*\*\* –  $p < 0,001$ ;

4 – 1) – вероятность различий по U-критерию Манна-Уитни по показателям с контрольной группой;

5 – 2) – вероятность различий по U-критерию Манна-Уитни по показателям до лечения;

6 – 3) – вероятность различий по U-критерию Манна-Уитни по показателям через 6 месяцев лечения;

7 – 4) – вероятность различий по U-критерию Манна-Уитни по показателям с 1 группой после лечения.

Таблица 29 – Динамика показателей доплеровского исследования междольковых артерий почек больных сахарным диабетом 2 типа после лечения

Группа наблюдения	Пиковая скорость (междольковые артерии), см/с	Конечно-диастолическая (междольковые артерии), см/с	Индекс резистентности (междольковые артерии)
Контрольная группа (n=40)	37,00 (35,00; 39,00)	19,00 (18,00; 21,00)	0,55 (0,54; 0,58)
1 группа (n=48) до лечения	27,00 (24,00; 29,5,00) 1)***	11,00 (9,50; 14,00) 1)***	0,66 (0,64; 0,69) 1)***
1 группа (n=48) через 6 мес.	28,00 (24,50; 30,00) 1)***	12,00 (11,00; 14,00) 1)***	0,66 (0,64; 0,69) 1)***
1 группа (n=46) через 18 мес.	28,00 (21,00; 34,00) 1)***	12,00 (8,00; 17,00) 1)***	0,67 (0,60; 0,74) 1)***
2 группа (n=48) до лечения	27,00 (23,00; 28,50) 1)***	11,00 (9,00; 12,50) 1)***	0,67 (0,65; 0,70) 1)***
2 группа (n=48) через 6 мес.	28,00 (24,00; 29,50) 1)***	12,00 (10,50; 14,00) 1)*** 2)*	0,67 (0,65; 0,69) 1)***
2 группа (n=47) через 18 мес.	29,00 (23,00; 40,00) 1)*** 2)*** 3)*4)*	14,00 (10,00; 19,00) 1)*** 2)*** 3)*** 4)***	0,65 (0,58; 0,70) 1)*** 2)* 3)* 4)*

Примечания

1 – \* –  $p < 0,05$ ;

2 – \*\* –  $p < 0,01$ ;

3 – \*\*\* –  $p < 0,001$ ;

4 – 1) – вероятность различий по U-критерию Манна-Уитни по показателям с контрольной группой;

5 – 2) – вероятность различий по U-критерию Манна-Уитни по показателям до лечения;

6 – 3) – вероятность различий по U-критерию Манна-Уитни по показателям через 6 месяцев лечения;

7 – 4) – вероятность различий по U-критерию Манна-Уитни по показателям с 1 группой после лечения.



Уровень конечно-диастолической скорости в междольковых артериях у больных, получавших в составе комбинированной терапии сакубитрил/валсартан, был выше как в сравнении с показателем до начала лечения ( $U=416,00$ ,  $p<0,001$ ), так и в сравнении с 1 группой по окончании 18 месяцев наблюдения ( $U=604,00$ ,  $p=0,002$ ). Индекс резистентности при изучении междольковых артерий у пациентов 2 группы снижался, составив 0,65 (0,58; 0,70) ( $U=860,00$ ,  $p=0,046$  в сравнении с показателем до лечения;  $U=833,00$ ,  $p=0,028$  в сравнении с показателем через 6 месяцев лечения). В 1 группе после 18 терапии лечения данный показатель составил 0,67 (0,60; 0,74) ( $U=762,00$ ,  $p=0,014$  в сравнении с показателем 2 группы после лечения).

В ходе проведения эхокардиографии было выявлено, что у больных 1 группы, размер правого желудочка увеличился до 3,25 [3; 3,4]  $p<0,001$  по сравнению с показателем до начала проводимого лечения. Существенно также снизилась и фракция выброса с 44,5 [40; 47] у больных до начала лечения, до 41 [36,75; 42]  $p<0,001$ . (Таблица 30)

У больных 2 группы, которые получали комбинацию валсарьана/сакубитрила и амлодипина на протяжении 18 месяцев, не было выявлено никаких различий по сравнению с данными, полученными у этих же больных до начала лечения. Однако при этом не было выявлено и никаких различий с между одинаковыми эхокардиографическими показателями у 1 и 2 групп.

Таблица 30 – Динамика показателей эхокардиографии больных сахарным диабетом 2 типа после 18 месяцев лечения

Показатель	Контроль (n=40)	1 группа (n=48) до лечения	2 группа (n=48) до лечения	1 группа (n=46) через 18 мес.	2 группа (n=47) Через 18 мес.
ЛП (см)	3,7 [3,6; 3,8]	4,45 [3,6; 4,325] 1)***	4 [3,8; 4,3] 1)*** 2)~	4,15 [3,8; 4,5] 3)*** 4)~ 5)~	3,9 [3,575; 4,25] 3)*** 6)~ 7)~ 8)~
КДРЛЖ (см)	4,6 [4,3; 5,1]	6,15 [5,775; 6,725] 1)***	6,2 [5,6; 6,7] 1)*** 2)~	6,2 [5,9; 6,725] 3)*** 4)~ 5)~	6 [5,375; 6,4] 3)*** 6)~ 7)~ 8)~
КДОЛЖ (мл)	110 [103,75; 120]	153 [129; 174,5] 1)***	152,5 [129; 175,25] 1)*** 2)~	162,5 [148;75, 171,25] 3)*** 4)~ 5)***	151 [128; 165,25] 3)*** 6)~ 7)~ 8)~
КСРЛЖ (см)	2,9 [2,7; 3,4]	4,7 [4,175; 4,9] 1)***	4,55 [4,05; 4,9] 1)*** 2)~	4,7 [4,3; 5] 3)*** 4)~ 5)~	4,4 [3,975; 4,9] 3)*** 6)~ 7)~ 8)~
КСОЛЖ (мл)	28 [26; 32]	48 [34; 60] 1)***	44,5 [33; 58,25] 1)*** 2)~	50 [40,75; 60,25] 3)*** 4)~ 5)~	44,5 [35; 58,25] 3)*** 6)~ 11)~ 8)~
ТЗСЛЖ (см)	0,9 [0,8; 1]	1,1 [1; 1,2] 1)***	1,1 [1; 1,2] 1)*** 2)~	1,1 [1; 1,2] 3)*** 4)~ 5)~	1,1 [1; 1,1] 3)*** 6)~ 7)~ 8)~
ТМЖП	1 [0,9; 1]	1,3 [1,2; 1,4] 1)***	1,2 [1,1; 1,3] 1)*** 2)~	1,3 [1,2; 1,24] 3)*** 4)~ 5)~	1,3 [1,2; 1,4] 3)*** 6)~ 7)~ 8)~
ПЖ (см)	2,6 [2,4; 2,8]	3 [2,9; 3,3] 1)***	3,15 [2,9; 3,4] 1)*** 2)~	3,25 [3; 3,4] 3)*** 4)*** 5)~	3,2 [3; 3,4] 3)*** 6)~ 7)~ 8)~
ИММЛЖ	98,00 (91,00; 100,00)	118,00 (110,50; 125,00) 1)***	118,50 (104,50; 130,50) 1)***	119,00 (112,00; 129,00) 3)*** 4)~ 5)~	119,00 (107,00; 131,00) 3)*** 6)~ 7)~ 8)~
УО (мл)	67,00 (57,50; 78,00)	61,50 (56,00; 65,00) 1)**	61,00 (56,50; 65,50) 1)**	60,50 (54,00; 63,00) 3)*** 4)~ 5)~	61,00 (56,00; 65,00) 3)*** 6)~ 7)~ 8)~
Пер-Зад УкорЛЖ (%)	29,00 (28,00; 31,50)	28,00 (26,00; 30,00) 1)**	27,50 (26,00; 30,00) 1)**	26,00 (24,00; 28,00) 3)*** 4)*** 5)*	27,00 (26,00; 29,00) 3)*** 6)~ 7)~ 8)*
ФВ (%)	67 [65; 68]	44,5 [40; 47] 1)***	44,5 [42; 47] 1)*** 2)~	41 [36,75; 42] 3)*** 4)*** 5)***	45,5 [42; 47] 3)*** 6)~ 7)~ 8)~

Примечания:

~ – недостоверные различия;

\* –  $p < 0,05$ ;

\*\* –  $p < 0,01$ ;

\*\*\* –  $p < 0,001$

вероятность различий по U-критерию Манна-Уитни по показателям:

- 1) вероятность различий по U-критерию Манна-Уитни показателей до лечения к контрольной группе;
- 2) вероятность различий по U-критерию Манна-Уитни показателей 1 и 2 группы до лечения;
- 3) вероятность различий по U-критерию Манна-Уитни показателей (1 или 2 группы) к контрольной группе через 18 мес.;
- 4) вероятность различий по U-критерию Манна-Уитни показателей 1 группы до лечения и через 18 мес.;
- 5) вероятность различий по U-критерию Манна-Уитни показателей 1 группы через 6 мес. и 18 мес.;
- 6) вероятность различий по U-критерию Манна-Уитни показателей 2 группы до лечения и через 18 мес.;
- 7) вероятность различий по U-критерию Манна-Уитни показателей 2 группа через 6 мес. и 18 мес.;
- 8) вероятность различий по U-критерию Манна-Уитни показателей 1 и 2 групп через 18 мес.

При капилляроскопическом исследовании больных СД 2 типа установлено, что после 18 месяцев лечения длина капилляров и плотность капиллярной сети оставались на прежнем уровне. Так, длина капиллярных петель в 1 группе

составила 149,20 (120,30; 163,10) мкм ( $U=300,50$ ,  $p<0,001$  в сравнении с показателем в КГ), во 2 группе – 156,70 (139,80; 168,40) мкм ( $U=391,00$ ,  $p<0,001$  в сравнении с показателем в КГ) (Рисунок 81).

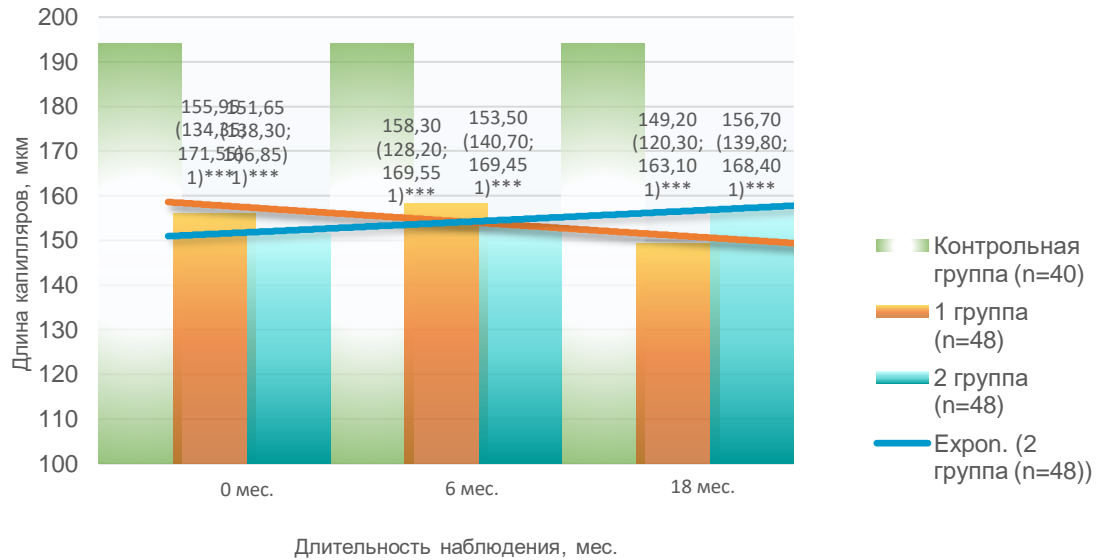


Рисунок 81 – Длина капилляров у больных сахарным диабетом 2 типа после терапии

Примечания

1 – \* –  $p<0,05$ ;

2 – \*\* –  $p<0,01$ ;

3 – \*\*\* –  $p<0,001$ ;

4 – 1) – вероятность различий по U-критерию Манна-Уитни по показателям с контрольной группой.

Плотность капиллярной сети в конце периода наблюдения у больных 1 группы равнялась 6,30 (5,50; 7,80) кап./мм<sup>2</sup> ( $U=100,50$ ,  $p<0,001$  в сравнении с показателем в КГ), 2 группы – 6,70 (5,90; 7,00) кап./мм<sup>2</sup> ( $U=67,50$ ,  $p<0,001$  в сравнении с показателем в КГ) (Рисунок 82).

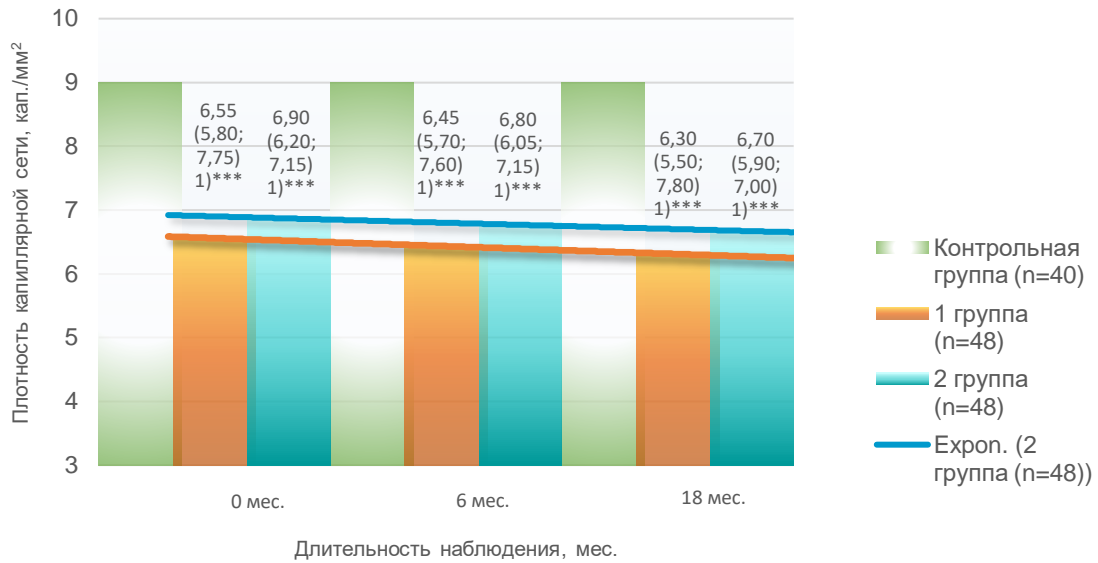


Рисунок 82 – Плотность капиллярной сети у больных сахарным диабетом 2 типа после терапии

Примечания

1 – \* –  $p < 0,05$ ;

2 – \*\* –  $p < 0,01$ ;

3 – \*\*\* –  $p < 0,001$ ;

4 – 1) – вероятность различий по U-критерию Манна-Уитни по показателям с контрольной группой.

Таким образом, краткосрочная (6 месяцев) комбинированная терапия с добавлением ингибитора неприлизина – сакубитрила, приводила снижению среднего АД, альбуминурии, концентрации креатинина и альдостерона в крови, а также к увеличению СКФ, конечно-диастолической скорости в междольковых артериях у больных СД 2 типа.

Продолжительная терапия (18 месяцев), включающая амлодипин и сакубитрил/валсартан, способствовала снижению уровня альдостерона, нормализации показателей доплерографии сосудов почек (повышение пиковой и конечно-диастолической скорости в стволе почечной артерии, сегментарных, междольковых артериях, снижение индекса резистентности на всех уровнях кровоснабжения почек) и сохранению исходных эхокардиографических параметров. Таким образом, данные полученные у больных на фоне приема комбинации амлодипина и сакубитрила/валсартана свидетельствуют о том, что данная комбинация способствует замедлению прогрессирования как почечной, так и сердечной дисфункции у больных СД 2 типа.

## ГЛАВА 6

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Течение СД 2 типа характеризуется неблагоприятным влиянием как на состояние почек, так и сердца из-за общности механизмов структурно-функциональной перестройки (внутриорганный и межорганный «cross-talk»). Данное ремоделирование сердца и почек характеризуется необратимым снижением функции этих органов тем самым повышая сердечно-сосудистый риск [178].

В основе дезадаптивного кардиоренального ремоделирования лежит активация профибротических процессов, запускаемых АТII – основным медиатором фиброгенеза и ангиофиброгенеза. Современная кардионефропротекция направлена на минимизацию эффектов ангиотензина II и блокировку РААС. Однако для повышения эффективности сочетанной кардио- и нефропротекции требуется исключать негативное воздействие неприлизина – мембранной металлоэндопептидазы, ращепляющей предсердный натрийуретический пептид. [84, 186, 193].

С целью анализа взаимосвязи кардио- и нефромаркеров у больных с вторичным кардиоренальным синдромом на фоне СД 2 типа в зависимости от выраженности сердечной и почечной дисфункции, а также оценки эффективности комбинации амлодипина и сакубитрила/валсартана по сравнению с амлодипином и валсартаном в отношении кардио- и нефропротекции было проведено настоящее исследование. В исследовании принимали участие 96 больных СД 2 типа в возрасте  $60,3 \pm 7,5$  лет. Среди них 54 мужчины и 42 женщины.

Все 96 больных СД 2 типа были обследованы на предмет взаимосвязей кардио-, нефромаркеров между собой, а также с показателями центральной и периферической гемодинамики. В последующем эти пациенты были рандомизированы на две группы с целью изучения сравнительной характеристики двух вариантов кардионефропротекции: пациенты, получавшие комбинацию амлодипина и валсартана (n=48), и пациенты, получавшие комбинацию амлодипина и сакубитрила/валсартана (n=48). Контрольную группу составили

здоровые лица (n=40). Помимо стандартных методов диагностики всем обследуемым больным проводилось определение цистатина С, N-концевого мозгового натрийуретического пропептида, альдостерона, выполняли эхокардиографию и доплерографическое исследование внутривисочечных сосудов.

На втором (через 6 месяцев) и на третьем (через 18 месяцев) этапах у обследуемых больных проводили повторное комплексное обследование. Был проведен анализ результатов клиничко-лабораторного обследования пациентов с СД 2 типа до начала кардионепротекивной терапии.

Полученные результаты свидетельствуют, что на фоне высоких значений HbA1c увеличение уровней среднего АД и альбуминурии, а также снижение СКФ свидетельствуют о существенном росте сердечно-сосудистых рисков у больных СД 2 типа. Изменение значений данных показателей у обследованных пациентов в сравнении с КГ указывает на формирование дисфункции почек и сердечно-сосудистой системы, а также на прогрессирование диабетических микро- и макроангиопатий. Это также подтверждается и многими исследованиями [6, 131].

Повышение уровней кардиомаркеров (альдостерона и NT-proBNP), а также цистатина С подтверждает наличие сочетанного поражения почек и сердечно-сосудистой системы у больных СД 2 типа. Альдостерон, продукция которого регулируется ренином и АПН, является интегральным показателем состояния сосудов, сердца, а также почечной паренхимы [57, 67].

Кроме почек рецепторы к альдостерону обнаружены также в эндотелии и гладкой мускулатуре сосудов, миокарде и головном мозге. Повышение уровня альдостерона в крови активизирует СНС, усиливает свободнорадикальное окисление [39, 118]. В экспериментальных моделях было продемонстрировано, что при длительном (более 3 недель) увеличении концентрации альдостерона в крови ведет к значительному ускорению пролиферации фибробластов с выраженной стимуляцией кардиального фиброза, процессов периваскулярного фиброобразования вокруг как мелких, так и крупных сосудов. Доклинические исследования, описанные в литературе, показали, что гиперактивация

минералокортикоидных рецепторов играет ключевую роль в патогенезе ремоделирования сердца у пациентов с хронической СН [35].

Общепризнанным маркером острой и хронической СН, а также независимым предиктором сердечно-сосудистых событий и летального исхода, в том числе и среди лиц с почечной недостаточностью, является NT-proBNP. Он выводится через мочевыделительную систему и поэтому в литературе высказывались предположения о том, что повышение уровня NT-proBNP у больных с почечной патологией не может быть критерием в диагностике СН [2, 154]. Но в ряде исследований установлено, что повышение уровня NT-proBNP у больных с патологией почек имеет важное клиническое значение. Сильная корреляционная взаимосвязь между NT-proBNP и СКФ как данными литературы [2, 127, 176], так и нашим исследованием ( $\rho=-0,49$  при  $t(N-2)=-5,51$ ;  $p<0,001$ ). Повышенный уровень NT-proBNP, регистрировавшийся в ходе исследования, указывает на функциональную нагрузку миокарда и коррелирует с выраженностью СН [103].

В ряде международных исследований было показано, что NT-proBNP может рассматриваться как прогностический значимый маркер летальности от сердечно-сосудистых заболеваний пациентов с ДН при отсутствии симптомов СН. Так, у больных СД и ДН уровень NT-proBNP  $<110$  пг/л был ассоциирован с более низким показателем выживаемости, аналогичным пациентом с СД без нефропатии. Увеличение концентрации NT-proBNP  $>787$  пг/мл обладает прогностической значимостью в отношении развития не только СН, но жизнеугрожающих аритмий [85, 88, 177].

Как маркер повышенного сердечно-сосудистого риска, используется цистатин С, включая пациентов, которые относятся к категории относительно низкой вероятности развития сердечно-сосудистых заболеваний в соответствии со значениями креатинина и СКФ. Цистатин С является чувствительным и надежным маркером почечной дисфункции благодаря свободной фильтрации в клубочках, полной реабсорбции и катаболизму в проксимальных канальцах, отсутствия канальцевой секреции. Следовательно, сывороточная концентрация

данного показателя полностью соответствует СКФ [94, 158].

При этом цистатин С, как и другие ингибиторы эластолитических протеаз, непосредственно вовлечены в атеросклеротический процесс. Провоспалительные цитокины, участвующие в развитии атеросклероза, стимулируют образование лизосомальных катепсинов и повышение плазменной концентрации ингибитора катепсинов – цистатина С. Тем самым цистатин С блокирует повреждающее повышение эластолитической активности катепсинов, а, следовательно, формирование и разрыв атеросклеротических бляшек [58, 139]. В связи с этим, некоторые авторы указывают, что уровень цистатина С ниже референсных значений способен повышать сердечно-сосудистые риски [14, 188].

Таким образом, изученные в ходе исследования маркеры (NT-proBNP, цистатин С, альдостерон) являются интегральными показателями риска развития сердечно-сосудистой и почечной дисфункций, а их повышение у больных СД 2 типа может указывать на высокую вероятность прогрессирования вторичного КРС [23]. Данное заключение подтверждается результатами логистического и ROC-анализа.

Так, высокие концентрации альдостерона и NT-proBNP ассоциированы со снижением СКФ у больных СД 2 типа, при этом максимально высокое качество прогнозных выводов получено при комбинированной оценке уровней обоих маркеров. Однако в настоящее время отсутствуют единые прогностические значения NT-proBNP для сердечной дисфункции: повышение уровня от NT-proBNP >125 пг/мл при сохраненной или умеренно сниженной ФВ ЛЖ до >602 пг/мл для систолической дисфункции левого желудочка с ФВ менее 50% и даже до >968 пг/мл для диастолической дисфункции правого желудочка III типа [18, 167].

При построении модели множественной регрессии мы использовали непосредственную концентрацию содержания NT-proBNP, альдостерона и цистатина С у больных СД 2 типа. В ходе ROC-анализа мы применили границы раздела уровня НУП до 90 включительно и больше ( $M \pm m = 83,03 \pm 3,41$  в КГ), границы раздела уровня альдостерона до 120 включительно и больше при



( $M \pm m = 116,85 \pm 4,95$  в КГ) и для цистатина С границы раздела до 1,0 включительно и больше при ( $M \pm m = 0,76 \pm 0,03$  в КГ).

Описанный в главе 3 ранговый корреляционный анализ выявил множественные взаимосвязи концентрации как цистатина С, так и альдостерона, и NT-proBNP с показателями скорости кровотока при выполнении доплеровского исследования сосудов почек, а также положительных – с индексами резистентности. Это подтверждает влияние изучаемых кардио- и нефромаркеров на почечную гемодинамику, что также согласуется с концепцией кардиоренального континуума, доминирующего последние годы в кардиологии [140, 202].

Отрицательные взаимосвязи уровней альдостерона и NT-proBNP с эхокардиографическими параметрами левых отделов сердца (с ударным объемом, передне-задним укорочением левого желудочка) могут свидетельствовать о структурной перестройке сердца, уменьшении растяжимости миоцитов и подвижности стенок ЛЖ. Кроме того, в условиях гиперальдостеронемии задержка натрия, воды, системная вазоконстрикция и сосудистое ремоделирование еще больше способствуют повышению постнагрузки на левый желудочек и активации СНС, формируя «замкнутый круг» патогенеза ХСН на фоне КРС [169].

Следует отметить крайне высокую вариабельность NT-proBNP: при нормативных значениях для лиц моложе 75 лет 0-125 пг/мл и для людей старше 75 лет – 0-450 пг/мл средние значения у больных СД 2 типа составили 426,50 (278,50; 863,50) пг/мл. Именно такой амплитудой значений может объясняться отсутствие статистической значимости у пациентов после 18 месяцев лечения при наличии визуальной тенденции к нормализации показателя.

Высокая вариабельность NT-proBNP подтверждается данными литературы: возможность повышения у здоровых лиц без сердечно-сосудистых и нефрологических заболеваний, а также сохранение уровня NT-proBNP в пределах референсных значений у 20% пациентов со стабильной ХСН [8, 46].

Установлено, что NT-proBNP синтезируется кардиомиоцитами желудочков в результате активации двух механизмов: «спонтанного» и «индуцируемого»

образования. При этом спонтанное высвобождение мозгового НУП в значительной степени определяется генетической предрасположенностью и может частично объяснять незначительное повышение кардиомаркера в крови здоровых лиц. Индуцированный синтез NT-proBNP кардиомиоцитами стимулируется механическим растяжением миокарда. Недавно был открыт еще один источник секреции мозгового НУП – кардиофибробласты, где он проявляет свое антифибротическое действие [29].

Согласно данным литературы, при переходе от изолированного нарушения релаксации к псевдонормализации происходит принципиальный «гемодинамический скачок», характеризующийся повышением диастолического давления наполнения ЛЖ. Изменения левожелудочковой гемодинамики активирует выработку NT-proBNP. Подобные результаты подтверждаются как экспериментальными, так и клиническими исследованиями: по мере развития диастолической дисфункции и повышения давления наполнения ЛЖ отмечается нарастающее повышение уровня NT-proBNP [31, 147].

Ряд экспертов считают, что повышение уровня NT-proBNP может быть связано не столько с диастолической дисфункцией ЛЖ, сколько с начальными доклиническими структурными изменениями кардиомиоцитов [109, 200]. По данным других авторов, определение уровня NT-proBNP позволяет предполагать преобладание того или иного вида хронической СН, и связан с систолической дисфункцией и рестриктивным типом наполнения ЛЖ.

Выявленные в ходе нашего исследования корреляционные взаимосвязи между концентрацией NT-proBNP и эхокардиографическими параметрами: ударным объемом и передне-задним укорочением левого желудочка имели наибольшую силу связи ( $\rho = -0,62$  и  $\rho = -0,51$  соответственно) и минимальные значения  $p$ -уровня значимости ( $p < 0,001$ ) у больных СД 2 типа. Это подтверждает влияние гемодинамических изменений при прогрессировании вторичного КРС на стимуляцию синтеза NT-proBNP кардиомиоцитами, а также согласуется с данными литературы [30].

Несмотря на выявленное в ходе исследования повышение NT-proBNP в

плазме крови пациентов с СД 2 типа и вторичным КРС, на сегодняшний день ХСН рассматривается как состояние дефицита активных форм мозгового НУП. Недавние исследования показывают, что у больных с застойной СН и высокими плазменными уровнями NT-proBNP на самом деле отсутствуют зрелые формы BNP, определяется большое количество их фрагментов. Совместно с повышенным ферментативным разрушением мозгового НУП, сниженной активностью тканевых рецепторов, а также гиперактивацией противорегулирующих гормонов РААС, СНС и эндотелина-1 эти изменения приводят к недостаточной эффективности всей системы натрийуретических пептидов [44, 106].

Согласно нынешним представлениям, BNP обеспечивает комплексную кардио-, васкуло- и нефропротекцию: снижает уровень АД, усиливает венозный отток, поддерживает электролитный баланс, инактивирует ренин, альдостерон, АП II. Мозговой НУП совместно с предсердным препятствует ремоделированию сердца и сосудов посредством ингибирования воспалительных и пролиферативных процессов в эндотелиальных и гладкомышечных клетках, в миокарде, а также снижая активности РААС, цитокинов, факторов роста, матриксных металлопротеаз, катехоламинов [150].

Выявленные у пациентов с СД 2 типа множественные отрицательные взаимосвязи уровня NT-proBNP как с пиковыми, так и конечно-диастолическими скоростями при ультразвуковом исследовании сосудов почек согласуются с данными литературы о влиянии BNP на почечный кровоток [159, 190]. Так, в ответ на констрикцию афферентных артерий нефрона высокие плазменные уровни мозгового НУП уменьшают эффекторные влияния РААС, способствуют вазодилатации и тем самым повышают СКФ. Некоторые исследования указывают, что под действием BNP дополнительно происходит снижение канальцевой реабсорбции, обладающее нефропротективным эффектом за счет улучшения доставки кислорода при снижении его потребления [105].

Известно, что ингибирующее влияние НУП на РААС происходит посредством подавления секреции альдостерона. В нашем исследовании

повышенная концентрация альдостерона у больных СД 2 типа имела высокую взаимосвязь с такими факторами, как HbA1c, пиковая скорость в сегментарных почечных артериях и стволовых почечных артериях. В ходе множественного регрессионного анализа получено уравнение для оценки прогностической значимости модели альдостерона от этих факторов. С помощью ROC – анализа найдена площадь под кривой, которую можно принять, как меру точности регрессионной модели.

Это подтверждает многостороннее участие альдостерона как эффектора активированной РААС и антагониста системы НУП в патогенезе вторичного КРС у пациентов СД 2 типа [12].

Таким образом, система НУП играет преимущественно компенсаторно-приспособительную роль в патогенезе вторичного КРС на фоне СД 2 типа. Она тесно взаимосвязана с РААС, системой эндотелий-зависимых факторов, системой эндопептидов и может являться перспективной целью современной терапевтической коррекции.

По современным представлениям прогрессирование КРС характеризуется не просто гиперактивацией прессорных систем, а их дисбалансом с компенсаторными антиконстрикторными системами, например, СНС и РААС, натрийуретической и брадикининовой системами [13, 63].

Хроническая активация РААС у больных СД 2 типа усугубляет эндотелиальное воспаление и вазоконстрикцию. В ходе капилляроскопического исследования снижение как длины капилляров, так и плотности капиллярной сети у обследованных пациентов указывало на наличие генерализованной диабетической микроангиопатии. Выявленные отрицательные корреляционные взаимосвязи плотности капиллярной сети с уровнями NT-proBNP и альдостероном указывают на редукцию микроциркуляции и ремоделирование сосудов микроциркуляторного русла.

Кроме того, нарушения микроциркуляции усугубляют имеющуюся кардиальную дисфункцию у больных СД 2 типа и вторичный КРС [122].

Согласно данным литературы, ремоделирование стенок микрососудов

развивается в условиях изменения функции эндотелия, которое может предшествовать данному патологическому процессу и поддерживать его развитие. В связи с этим сосудистую стенку рассматривают как самостоятельный орган-мишень, поражение которого определяет прогноз развития и прогрессирования КРС у больных СД 2 типа [15, 55].

Дальнейшее изучение параметров сердечной и почечной гемодинамики выявило отрицательное влияние индекса массы миокарда ЛЖ на пиковую скорость в междольковых артериях почек. Это может являться следствием снижения функциональных возможностей миокарда для сохранения достаточного уровня кровотока во внутренних органах [117].

Повышенное среднее АД в регрессионной модели 3 может являться одновременно компенсаторным механизмом в результате снижения кровоснабжения паренхимы, а также причиной ремоделирования почечных сосудов и, следовательно, повышать гидродинамическую нагрузку на ремнантные нефроны, ускорять фибротические процессы в почках, снижать скоростные характеристики в междольковых артериях [4, 26].

Таким образом, развитие и прогрессирование вторичного КРС у больных СД определяется множеством факторов, негативно влияющих на баланс прессорных и депрессорных систем. Центральным механизмом, объединяющим патологические процессы в сердце и почках, является система натрийуретических пептидов. Благодаря плеiotропным эффектам BNP, она также является перспективной точкой приложения эффекта фармакологических средств.

Анализ данных клинико-лабораторных показателей через 6 месяцев терапии показал, что у больных СД 2 типа, дополнительно принимавших ингибитор неприлизина – сакубитрил, отмечалась тенденция к замедлению прогрессирования вторичного КРС, а также к снижению сердечно-сосудистых рисков. Так, снижение выраженности альбуминурии и альдостеронемии у пациентов 2 группы в краткосрочном периоде наблюдения является прогностически благоприятным эффектом [53, 172]. Данные изменения отсутствовали у больных, принимавших комбинацию валсартана и амлодипина.

Значимые изменения значений как после 6, так и после 18 месяцев терапии показывали уровни АД. Если через полгода наблюдений систолическое АД в обеих группах снижалось симметрично на 4% от исходного, то диастолическое АД у больных 2 группы снизилось на 11% в сравнении со значением до лечения. Спустя 18 месяце терапии пациенты 2 группы показывали лучшее снижение АД как систолического, так и диастолического, что также отражалось на уровне среднего АД. Данный показатель у больных, принимавших сакубитрил/валсартан был ниже не только в сравнении с показателями до лечения или в 1 группе после 18 месяцев лечения, но даже при сопоставлении с данными КГ. Следовательно, в краткосрочной перспективе включение ингибитора неприлизина будет дополнительно способствовать нормализации диастолического АД. Длительный прием сакубитрила позволит достичь целевых значений АД даже при неэффективности двойной антигипертензивной терапии, включающей валсартан и амлодипин.

Кроме лучшего снижения АД у больных, принимавших сакубитрил фиксировалось повышение СКФ и снижение экскреции альбумина с мочой через 18 месяцев лечения. Данные нефропротекторные эффекты могут являться следствием как уменьшения гемодинамической нагрузки, так нормализацией функции эндотелия в результате повышения активности натрийуретических пептидов [22, 62, 107].

В тоже время отсутствие статистически значимого снижения NT-proBNP на фоне терапии неприлизином также может быть связано с большой вариабельностью значений данного маркера у больных с КРС. Вероятно, ингибирование неприлизина у больных 2 группы позволило повысить биологически активную фракцию мозгового НУП, что привело к снижению продукции альдостерона.

Таким образом, терапия сакубитрилом/валсартаном может обладать преимуществом в ситуациях, когда имеет место феном «ускользания» альдостерона от иАПФ, так как по мере прогрессирования ХСН активируются альтернативные механизмы высвобождения альдостерона (АТII,

адренкортикотропный гормон, калий, оксид азота). Мозговой НУП, являясь антагонистом ренина, АП II и альдостерона, эффективно снижает синтез и функциональную активность альдостерона, тем самым обеспечивая кардионепротекцию у больных СД 2 типа [133, 199].

По современным данным, альдостерон через активацию макрофагов способствует продукции активных веществ, включая галектин 3, который повышает синтез коллагена I и III типа фибробластами и приводит к развитию фиброза миокарда [24, 171]. Следовательно, терапия сакубитрилом может опосредованно тормозить фибротические процессы и ремоделирование миокарда.

Параллельно со снижением концентрации альдостерона в крови у пациентов 2 группы регистрировались изменения уровня цистатина С. На фоне терапии сакубитрилом отмечалось снижение цистатина С по сравнению с исходными данными, что еще раз подтверждает выраженный нефропротекторный эффект препарата [19].

Допплеровское исследование сосудов почек через 6 месяцев лечения выявило рост конечно-диастолической скорости в междольковых артериях, что является прогностически благоприятным фактором и указывает на улучшение кровоснабжения паренхимы почек. В этой связи, более длительное наблюдение за больными, принимающими ингибитор неприлизина, позволяет более точно оценить динамику показателей почечной гемодинамики.

В ходе проведения эхокардиографии у больных с СД 2 типа и вторичным КРС после 6 месяцев терапии как у больных 1 группы, так и 2 группы не было выявлено каких-либо существенных изменений в сравнении с показателями до лечения. Также не выявлено различий в показателях между двумя группами

Через 18 месяцев лечения регистрировались выраженные изменения почечной гемодинамики не только на уровне междольковых артерий, но и сегментарных и ствола почечной артерии. Ожидаемо, лучшую динамику демонстрировали скоростные параметры междольковых артерий, когда на уровне сегментарных артерий только конечно-диастолическая скорость показывала различные значения в группах после лечения. Почечные сосуды всех калибров у

больных, принимавших в течение 18 месяцев амлодипин и сакубитрил/валсартан имели меньшие значения индекса резистентности как в сравнении со значениями до лечения, так и пациентами 1 группы.

При этом на фоне приема комбинации амлодипин валсартан/сакубитрил на протяжении 18 месяцев, у больных по данным эхокардиографии не было выявлено никаких различий по сравнению с данными, полученными у этих же больных до начала лечения.

В то же время у пациентов 1 группы, наблюдалось прогрессирование ремоделирования миокарда – проявляющееся увеличением размера правого желудочка  $p < 0,001$  по сравнению с показателем до начала проводимого лечения, а также прогрессирование систолической дисфункции.

Эти изменения еще раз подтверждают то, что комбинация амлодипин валсартан/сакубитрил является более предпочтительней в плане кардио и нефропротекции [10, 43, 56, 60].

Отсутствие статистически значимых отличий между группами при капилляроскопии как через 6 месяцев, так и через 18 месяцев терапии может быть связано со вторичным характером изменений капиллярной архитектоники на фоне КРС у больных СД 2 типа. Хотя ряд авторов указывают на возможность повышения плотности капиллярной сети на фоне терапии иАПФ [55], но в нашем исследовании подобных изменений не отмечено. Это может указывать на взаимное негативное влияние СД 2 типа, АГ, сердечной и почечной дисфункции у обследованных нами пациентов, что приводит к рефрактерности патологических изменений в ответ на терапию, так и быть связано со стабильностью самого показателя – количеством капиллярных петель на  $1 \text{ мм}^2$ .

Выявленная положительная динамика HbA1c в обеих группах была идентичной, что указывает на инертность ингибиторов неприлизина в отношении углеводного обмена. В связи с этим при включении сакубитрила/валсартана в протокол лечения пациентов с СД 2 типа не требуется пересмотр нормогликемической терапии.

Таким образом, внедрение в клиническую практику определения и



прогнозирование уровней NT-proBNP и альдостерона и цистатина С у больных СД 2 типа позволит комплексно определять риски прогрессирования КРС и прогнозировать риски сердечной и почечной дисфункции.

Несмотря на сложный многокомпонентный патогенез вторичного КРС на фоне СД 2 типа, влияние на активность системы натрийуретических пептидов с помощью сакубитрила способствует снижению уровней альдостерона, цистатина С и альбуминурии. Уменьшение патологических влияний альдостерона, ангиотензина II и ренина на органы-мишени способствовало нормализации параметров эхокардиографии и доплеровского исследования сосудов почек. Это указывает на возможность эффективной кардионефропротекции, снижения риска прогрессирования сердечной и почечной дисфункции у больных СД 2 типа как с отсутствием, так и наличием вторичного КРС.

## Выводы

1. Формирование кардиоренального синдрома на фоне сахарного диабета 2 типа сопровождается повышением концентраций NT-proBNP ( $p < 0,001$ ), альдостерона ( $p < 0,001$ ), цистатина С ( $p < 0,001$ ), а также наличием взаимосвязей NT-proBNP и альдостерона с уровнем гликированного гемоглобина ( $\rho = 0,42$  и  $\rho = 0,33$  соответственно), альбуминурией ( $\rho = 0,33$  и  $\rho = 0,38$ ), СКФ ( $\rho = -0,49$  и  $\rho = -0,29$ ).

2. Выявлена взаимосвязь между: уровнем NT-proBNP и индексом массы миокарда левого желудочка сердца ( $\rho = 0,27$ ), конечно-диастолическими скоростями в стволе ( $\rho = -0,51$ ), и междольковых артериях почек ( $\rho = -0,50$ ); цистатином С и индексом резистентности в стволе почечной артерии ( $\rho = 0,45$ ), индексом массы миокарда левого желудочка ( $\rho = 0,35$ ), пиковой ( $\rho = -0,49$ ), и конечно-диастолической скоростью в стволе почечной артерии ( $\rho = -0,48$ ), ударным объемом сердца ( $\rho = -0,27$ ), передне-задним укорочением левого желудочка ( $\rho = -0,27$ ); альдостероном и индексом резистентности междольковых артерий почек ( $\rho = 0,38$ ), пиковой, и конечно-диастолической скоростью междольковых артерий почек ( $\rho = -0,44$ ), ударным объемом сердца ( $\rho = -0,24$ ), и передне-задним укорочением левого желудочка ( $\rho = -0,22$ ).

3. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа плотность капиллярной сети под ногтевыми валиками верхних конечностях имела отрицательную корреляционную взаимосвязь с конечно-диастолическим объемом левого желудочка ( $\rho = -0,26$ ), индексом резистентности ствола почечной артерии ( $\rho = -0,26$ ), индексом резистентности междольковых артерий ( $\rho = -0,22$ ), а также положительную – с ударным объемом сердца ( $\rho = 0,29$ ) и передне-задним укорочением левого желудочка ( $\rho = 0,31$ ), пиковой скоростью в стволых артериях почек ( $\rho = 0,25$ ) и в междольковых артериях ( $\rho = 0,26$ ).

4. У больных сахарным диабетом 2 типа с наличием вторичного кардиоренального синдрома в ходе множественного регрессионного и ROC

анализов установлено, наиболее важными прогностическими факторами для NT-proBNP являются - креатинин; длина и плотность капилляров, индекс площади правого предсердия ( $\chi^2=68,25$ ,  $p<0,001$ , ROC-area – 0,96). Для альдостерона - HbA1c, %; пиковая скорость кровотока сегментарных и стволых артерий почек ( $\chi^2=34,03$ ,  $p<0,001$ , ROC-area – 0,75), для цистатина С - HbA1c, креатинин, пиковая скорость кровотока сегментарных артерий почек и альбумин. ( $\chi^2=61,89$ ,  $p<0,001$ , ROC-area – 0,75).

5. Шестимесячный курс терапии комбинацией амлодипина и сакубитрила/валсартана приводил к нормализации среднего артериального давления ( $p=0,039$ ) вследствие снижения уровня альдостерона ( $p=0,008$ ), улучшению почечного кровотока, что появлялось повышением конечно-диастолической скорости в междольковых артериях почек ( $p=0,032$ ) и снижением экскреции альбумина ( $p<0,001$ ) в сравнении с аналогичными данными больных, получавших комбинацию только амлодипина и валсартана.

6. Восемнадцатимесячный курс терапии амлодипином и сакубитрилом/валсартаном у больных с сахарным диабетом 2 типа способствовал торможению ремоделирования сердца и замедлению прогрессирования систолической дисфункции, снижению индексов резистентности в стволе почечной артерии, сегментарных и междольковых сосудах почек, снижению альбуминурии ( $p<0,001$ ), нормализацией уровня альдостерона ( $p=0,048$ ), снижению концентрации цистатина С ( $p=0,016$ ), повышением скорости клубочковой фильтрации ( $p=0,013$ ).

## Рекомендации

1. У больных СД 2 типа для оценки рисков прогрессирования кардиоренальной дисфункции целесообразно определять уровни N-концевого мозгового натрийуретического пропептида и альдостерона.

2. С целью повышения эффективности кардионефропротекции как в краткосрочной, так и долгосрочной перспективе у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, имеющих вторичный кардиоренальный синдром, рекомендовано применение комбинированного препарата сакубитрил/валсартан в дозировке 51,4/48,6 мг.

3. Использование сакубитрила/валсартана и амлодипина на протяжении 6 месяцев у пациентов с сахарным диабетом и вторичным кардиоренальным синдромом способствует лучшему снижению систолического и диастолического артериального давления по сравнению с амлодипином и валсартаном.

4. Курс комбинированной терапии амлодипином и сакубитрилом/валсартаном у больных с сахарным диабетом 2 типа на протяжении 18 месяцев замедляет ремоделирование сердца и прогрессирование систолической дисфункции, улучшает кровообращение в стволе почечной артерии, сегментарных и междольковых сосудах почек в целом оказывая кардио и нефропротекторное действие.

## **Перспективы дальнейшей разработки темы исследования**

Учитывая тот факт, что в настоящее время в мире наблюдается неуклонный рост заболеваемости СД 2 типа, а развитие вторичного кардиоренального синдрома существенно снижает качество жизни пациентов и повышает сердечно-сосудистую смертность, разработка высокоэффективных методов кардионефропротекции представляется актуальной задачей. В частности, научный и практический интерес представляет разработка новых способов комбинированного фармакологического влияния на активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и системы натрийуретических пептидов у больных сахарным диабетом 2 типа и вторичным кардиоренальным синдромом. Перспективно экспериментальное и клиническое исследование кардио-, ангио- и нефропротективных эффектов других ингибиторов неприлизина, а также антагонистов JAK1/JAK2, CCR 2, CCL-2, активаторов Tie-2, антител к TGF- $\alpha$  и эфирегулину как в монотерапии, так и в комбинации с ингибиторами неприлизина, ингибиторами РААС, прямыми ингибиторами ренина, агонистами GLP-1, ингибиторами SGLT-2.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
АДМА	асимметричный диметиларгинин
АП II	ангиотензин II
АУ	альбинурия
АФК	активные формы кислорода
БРА	блокатор рецепторов ангиотензина II
ДН	диабетическая нефропатия
иАПФ	ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
ИБС	ишемическая болезнь сердца
КГ	контрольная группа
КПГ	конечные продукты гликирования
КРС	кардиоренальный синдром
ЛПНП	липопротеины низкой плотности
НУП	натрийуретический пептид
ПИР	прямые ингибиторы ренина
ПОЛ	перекисное окисление липидов
РААС	ренин-ангиотензин-альдостероновая система
СД	сахарный диабет
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
СН	сердечная недостаточность
СНС	симпатическая нервная система
ФВ	фракция выброса
ХБП	хроническая болезнь почек
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭД	эндотелиальная дисфункция
ANP	предсердный натрийуретический пептид

BNP	мозговой натрийуретический пептид
DPP-4	дипептидилпептидаза-4
GLP-1	глюкагоноподобный пептид-1
GLUT-4	глюкозный транспортер типа 4
HbA1c	гликированный гемоглобин
IRS-1	субстрат инсулинового рецептора-1
MAP-киназа	митоген-активируемая протеинкиназа
MCP-1	моноцитарный хемотаксический фактор-1
mTOR	мишень рапамицина у млекопитающих
NADPH	никотинамидадениндинуклеотидфосфат
NT-proBNP	N-концевой мозговой натрийуретический пропептид
PI3K	фосфатидилинозитол-3-киназа
PKC	протеинкиназа C
ROC	рабочая характеристика приемника
SGLT-2	натрий-глюкозный котранспортер 2 типа
TGF- $\beta$	трансформирующий фактор роста- $\beta$
TNF- $\alpha$	фактор некроза опухоли- $\alpha$
VEGF	сосудистый эндотелиальный фактор роста

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Абдурахманов, И.У. Медико-социальные аспекты кардиоренального синдрома / И.У. Абдурахманов, Г.К. Жамилова, Г.К. Дуйшеева [и др.] // The Scientific heritage. – 2021. – № 62. – С. 29-37.
2. Барбук, О.А. Кардиоренальный синдром: основные проблемы диагностики и лечения / О.А. Барбук // Медицинские новости. – 2018. – № 3. – С. 60-65.
3. Батюшин, М. М. Взаимосвязь МСР-1 и тубулоинтерстициального фиброза при хроническом гломерулонефрите / М.М. Батюшин, Х.З. Гадаборшева, И.В. Сарвилина [и др.] // Нефрология. – 2017. – № 21 (5). – С. 2-27.
4. Бахарева, Ю.С. Гемодинамические, биохимические, воспалительные, ростовые факторы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и доклинической диабетической нефропатией / Ю.С. Бахарева, О.Д. Рымар, Н.Н. Чапаева // Лечение и профилактика. – 2016. – Т. 18. – № 2. – С. 77-83.
5. Бобкова, И.Н. Диабетическая нефропатия – фокус на повреждение подоцитов / И.Н. Бобкова, М.В. Шестакова, А.А. Щукина // Нефрология. – 2015. – Т. 19. – № 2. – С. 33-44.
6. Бобкова, И.Н. Ремоделирование почек и сердца при хронической болезни почек – мишень нефрокардиопротекции / И.Н. Бобкова, Л.В. Козловская, М.Л. Нанчикеева [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2014. – № 20 (6). – С. 492-500.
7. Бондарь, И.А. Тубулоинтерстициальный фиброз при диабетической нефропатии: механизмы развития и подходы к лечению / И.А. Бондарь, В.В. Климонтов // Сахарный диабет. – 2008. – № 11 (2). – С. 11-15.
8. Василькова, О.Н. Клиническое значение уровней мозгового натрийуретического пептида и его N-концевого предшественника у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек / О.Н. Василькова, И.Ю. Пчелин, В.К. Байрашева [и др.] // Juvenis scientia. – 2018. – № 2. – С. 4-8.



9. Введенский, С.А. Применение комбинации валсартана и сакубитрила при хронической сердечной недостаточности / С.А. Введенский, Ю.А. Введенская // Терапевт. – 2019. – № 10. – С. 30-33.
10. Габинский, Я.Л. Опыт применения сакубитрил/валсартана у пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса / Я.Л. Габинский, Н.Ю. Родионова // Уральский медицинский журнал. – 2020. – № 5 (188). – С. 50-55.
11. Глизер, С.Л. Острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности и почечная дисфункция. Диагностика, лечение / С.Л. Глизер, О.А. Штегман, М.М. Петрова // Сибирский медицинский журнал. – 2020. – № 35 (2). – С. 35-43.
12. Гостева, Е.В. Взаимосвязь альдостерона и маркеров фиброза в патогенезе хронической сердечной недостаточности с промежуточной фракцией выброса в разных возрастных группах / Е.В. Гостева, Р.Н. Шепель, О.А. Осипова // Актуальные проблемы медицины. – 2020. – № 43 (2). – С. 216-228.
13. Давыдов, В.В. Причины развития и прогрессирования кардиоренального синдрома при хронической сердечной недостаточности. Методы профилактики / В.В. Давыдов, Е.Л. Арехина // Российский кардиологический журнал. – 2021. – № 1 (26). – С. 180-185.
14. Давыдов, В.В. Роль цистатина с в ранней диагностике прогрессирования хронической болезни почек у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности / В.В. Давыдов, Е.Л. Арехина // Consillium Medicum. – 2018. – № 20 (12). – С. 30-34.
15. Данилогорская, Ю.А. Влияние фиксированной комбинации престанс (периндоприл А и амлодипин) на морфофункциональные показатели состояния артериального русла у больных гипертонической болезнью / Ю.А. Данилогорская, Е.А. Железных, Е.В. Привалова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 12 (152). – С. 113-119.

16. Дедов, И.И. Клинические рекомендации. Сахарный диабет 2 типа у взрослых / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.Ю. Майоров [и др.] // Сахарный диабет. – 2020. – Т. 23. – № 2S. – С. 1-105.
17. Деревянченко, М.В. Особенности кардиоренальных взаимоотношений у больных артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа / М.В. Деревянченко, М.Е. Стаценко // Терапия. – 2015. – № S. – С. 194.
18. Жерко, О.М. N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида в диагностике диастолической и систолической дисфункции левого и правого желудочков / О.М. Жерко // Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал. – 2020. – № 3 (73). – С. 28-33.
19. Жиров, И.В. Место ингибиторов АПФ в лечении кардиоренального синдрома / И.В. Жиров, С.Н. Терещенко // Эффективная фармакотерапия. – 2011. – № 14. – С. 48-52.
20. Журавлева, М.В. Новые возможности фармакотерапии у пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью / М.В. Журавлева, А.Б. Прокофьев, Е.В. Ших [и др.] // Кардиология. – 2018. – № 10 (58). – С. 88-95.
21. Зуева, Т.В. Коморбидность почечной и кардиальной патологии / Т.В. Зуева, Т.В. Жданова, С.Е. Уразлина // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2019. – № 4 (14). – С. 711-717.
22. Иванов, А.О. Современное представление об участии метаболических нарушений в кардиоренальных взаимоотношениях / А.О. Иванов, А.Н. Шишкин // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. – 2018. – № 3 (13). – С. 224-236.
23. Иманов, Б.Ж. Влияние почечной дисфункции на сердечнососудистую систему. Возможности ранней диагностики почечной дисфункции / Б.Ж. Иманов, И.Т. Муркамилов, И.С. Сабиров, А.Ш. Сарыбаев // Архивъ внутренней медицины. – 2018. – № 8 (4). – С. 260-265.
24. Ионин, В.А. Галектин 3 и альдостерон у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом / В.А. Ионин, А.В. Соболева,

О.В. Листопад [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2015. – № 4 (120). – С. 79-83.

25. Исаханов, Б.Г. Клиническая эффективность ингибитора АПФ и АРА при кардиоренальном синдроме / Б.Г. Исаханов, Б.А. Аляви, Н.Х. Исаханова // Молодой ученый. – 2015. – № 1 (81). – С. 144-146.

26. Камышникова, Л.А. Особенности кардиоренальных взаимоотношений у больных с хронической болезнью почек. Современное состояние проблемы / Л.А. Камышникова, О.А. Ефремова, Р.С. Пивовар // Актуальные проблемы медицины. – 2017. – № 5 (254). – С. 13-21.

27. Камышова, Е.С. Современные представления о роли микроРНК при диабетической нефропатии: потенциальные биомаркеры и мишени таргетной терапии / Е.С. Камышова, И.Н. Бобкова, И.М. Кутырина // Сахарный диабет. – 2017. – № 20 (1). – С. 42-50.

28. Климонтов, В.В. Клинико-лабораторная характеристика вариантов хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2 типа / В.В. Климонтов, А.И. Корбут, О.Н. Фазуллина [и др.] // Сахарный диабет. – 2019. – № 22 (6). – С. 515-525.

29. Кобалава, Ж.Д. Влияние сакубитрил/валсартана на натрийурез, диурез и уровень артериального давления у пациентов с артериальной гипертонией / Ж.Д. Кобалава, С.В. Виллевальде, И.А. Мерай, О.И. Лукина // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – № 3 (13). – С. 370-377.

30. Кобалава, Ж.Д. Концепция кардиоренальных и метаболических соотношений в современной профилактической кардиологии / Ж.Д. Кобалава, В.С. Моисеев // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – № 4 (7). – С. 4-7.

31. Колегова, И.И. Характеристика течения хронической сердечной недостаточности и состояния органов-мишеней у больных кардиоренальным синдромом / И.И. Колегова, А.И. Чернявина, Н.А. Козиолова // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 1 (153). – С. 21-26.

32. Кольцов, А.В. Прошлое и будущее терапии хронической сердечной недостаточности / А.В. Кольцов, О.А. Калимулин, В.А. Качнов [и др.] // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2019. – № 3 (67). – С. 232-237.

33. Копылов, В.Ю. Изменение функционального состояния эпителия проксимальных почечных канальцев у лиц с дислипидемией на фоне ожирения, осложненной сахарным диабетом 2 типа, при приеме симвастатина в аспекте кардиоренального синдрома / В.Ю. Копылов // Атеросклероз и дислипидемии. – 2020. – № 2 (39). – С. 26-32.

34. Кузьмин, О.Б. Клиническая эффективность двойного ингибитора неприлизина и АТ 1-ангиотензиновых рецепторов LCZ696 (сакубитрил/валсартан) у больных с хронической сердечной недостаточностью с нарушенной функцией почек / О.Б. Кузьмин, В.В. Жежа, В.В. Белянин [и др.] // Журнал сердечная недостаточность. – 2017. – № 3 (102). – С. 233-240.

35. Кукес, В.Г. Повышение секреции альдостерона у больных с хронической сердечной недостаточностью и пути ее нормализации / В.Г. Кукес, А.Б. Прокофьев, А.С. Жестовская, В.В. Смирнов // Клиническая фармакология и терапия. – 2016. – № 3 (25). – С. 64-66.

36. Лопина, Е.А. Артериальная гипертензия как триггер развития кардиоренальной недостаточности у пациентов разного пола / Е.А. Лопина, Н.П. Гришина, Р.А. Либис // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2019. – № 34 (3). – С. 114-121.

37. Мацкевич, С.А. Кардиоренальные взаимоотношения / С.А. Мацкевич // Медицинские новости. – 2017. – № 8. – С. 3-6.

38. Мацкевич, С.А. Хроническая болезнь почек: кардиоренальные взаимоотношения / С.А. Мацкевич // Лечебное дело. – 2017. – № 1 (53). – С. 4-10.

39. Медведева, Е.А. Кардиоренальный синдром при хронической сердечной недостаточности: патогенез, диагностика, прогноз и возможности терапии / Е.А. Медведева, Н.В. Шиляева, Э.Н. Исхаков, Ю.В. Щукин // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 1 (141). – С. 136-141.

40. Мирончук, Н.Н. Особенности системы гемостаза на фоне кардиоренального синдрома у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза / Н.Н. Мирончук, Г.Х. Мирсаева // Журнал сердечная недостаточность. – 2013. – № 6 (80). – С. 334-340.
41. Мухин, Н.А. Гиперурикемия как компонент кардиоренального синдрома / Н.А. Мухин, В.В. Фомин, М.В. Лебедева // Терапевтический архив. – 2011. – № 83 (6). – С. 5-13.
42. Наумов, Я.А. Показатели системы гемокоагуляции при кардиоренальном синдроме у пациентов старшей возрастной группы / Я.А. Наумов, О.П. Шевченко, И.Ю. Орлова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – № 3 (17). – С. 27-32.
43. Никифоров, В.С. Комбинированный препарат сакубитрил/валсартан – новый этап в лечении хронической сердечной недостаточности / В.С. Никифоров // Медицинский совет. – 2020. – № 14. – С. 34-39.
44. Обрезан, А.Г. Нейрогуморальный дисбаланс при хронической сердечной недостаточности: классические и современные позиции / А.Г. Обрезан, Н.В. Куликов // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 9 (149). – С. 83-92.
45. Осетрова, Н.Б. Кардиоренальный синдром у больных с сахарным диабетом 2 типа и гипертонической болезнью / Н.Б. Осетрова, Е.С. Кублик, Е.С. Минеева // Сибирское медицинское обозрение. – 2020. – № 1 (121). – С. 45-54.
46. Останко, В.Л. Биологические маркеры в стратификации риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии: настоящее и будущее / В.Л. Останко, Т.П. Калачева, Е.В. Калюжина [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2018. – № 17 (4). – С. 264-280.
47. Паневин, Т.С. Уратснижающие эффекты ингибиторов дипептидилпептидазы-4 / Т.С. Паневин, О.В. Желябина, М.С. Елисеев, М.В. Шестакова // Сахарный диабет. – 2020. – № 23 (4). – С. 349-356.

48. Петунина, Н.А. Сердечная недостаточность и сахарный диабет: взгляд на коморбидность / Н.А. Петунина, И.В. Трухин, Л.В. Трухина [и др.] // Сахарный диабет. – 2019. – № 22 (1). – С. 79-87.
49. Подзолков, В.И. Ассоциации уровней NT-proBNP и гепсидина с клинико-лабораторными параметрами у больных хронической сердечной недостаточностью с разной степенью систолической дисфункции левого желудочка / В.И. Подзолков, Н.А. Драгомирецкая, С.К. Столбова, И.С. Русинов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – № 19 (4). – С. 71-77.
50. Резник, Е.В. Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (часть 2): прогностическое значение, профилактика и лечение / Е.В. Резник, И.Г. Никитин // Архивъ внутренней медицины. – 2019. – № 2. – С. 93-106.
51. Руденко, Т.Е. Терапевтические стратегии лечения кардиоренального синдрома / Т.Е. Руденко, И.М. Кутырина, М.Ю. Швецов [и др.] // Лечащий врач. – 2012. – № 1. – С. 71-76.
52. Рысбаев, У.Ж. Кардиоренальный синдром: хроническая сердечная недостаточность и хроническая болезнь почек - причина или следствие / У.Ж. Рысбаев, Г.М. Имантаева, Г.О. Мунарбаева [и др.] // Вестник КазНМУ. – 2017. – № 3. – С. 46-49.
53. Савельева, С.А. Кардиоренальные взаимоотношения у больных СД 2 типа и ожирением / С.А. Савельева, А.А. Крячкова, И.М. Кутырина, М.В. Шестакова // Клиническая нефрология. – 2011. – № 5. – С. 36-40.
54. Сапрыгин, Д.Б. Клиническое значение определения мозгового натрийуретического пептида (аминотерминального фрагмента) – NTproBNP при кардиоваскулярной патологии / Д.Б. Сапрыгин, В.А. Мошина // Лабораторная медицина. – 2006. – № 8. – С. 1.
55. Сафонова, Ю.И. Положительное влияние периндоприла на сосуды микроциркуляторного русла у больных с хронической сердечной недостаточностью / Ю.И. Сафонова, М.В. Кожевникова, Ю.А. Данилогорская [и др.] // Кардиология. – 2020. – № 8 (60). – С. 65-70.

56. Сивожелезова, О.К. Особенности ремоделирования сердца и изменений гемодинамики у больных сахарным диабетом 2 типа, осложненным синдромом диабетической стопы / О.К. Сивожелезова, К.М. Иванов, А.К. Кунарбаева [и др.] // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: естественные и технические науки. – 2018. – № 4. – С. 169-172.
57. Скворцов, В.В. Место и роль антагонистов альдостерона в лечении артериальной гипертензии / В.В. Скворцов, И.В. Молчанова // Терапевт. – 2019. – № 7 – С. 55-61.
58. Таглиери, Н. Цистатин С и риск сердечно-сосудистых заболеваний / Н. Таглиери, В. Кениг, К. Каски // Лабораторная медицина за рубежом. – 2012. – № 11 (55). – С. 1932-1943.
59. Таратухин, Е.О. Сакубитрил/валсартан – новое направление терапии сердечной недостаточности / Е.О. Таратухин // Терапия. – 2018. – № 1 (19). – С. 96-99.
60. Трисветова, Е.Л. Хроническая правожелудочковая сердечная недостаточность: причины, диагностика, лечение / Е.Л. Трисветова, Т.С. Зыбалова, И.Н. Пономаренко // Медицинские новости. – 2017. – № 1. – С. 31-36.
61. Холикова, А.О. Оценка клинической эффективности сакубитрила/валсартана у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сопутствующим СД 2 типа / А.О. Холикова, М.А. Мусаева, Р.Х. Тригулова // Евразийский кардиологический журнал. – 2019. – № S1. – С. 18.
62. Хусаинова, Л.Н. Кардиоренальный синдром в прогнозе артериальной гипертензии / Л.Н. Хусаинова, Л.Н. Мингазетдинова, Э.Г. Муталова, З.М. Исламгалева // Евразийский кардиологический журнал. – 2016. – № 3. – С. 92.
63. Цибулькин, Н.А. Кардиоренальный синдром: патогенез, клиническая картина / Казанский медицинский журнал. – 2016. – № 2 (97). – С. 274-278.
64. Цыганкова, О.В. Возможности положительной модификации кардиометаболического профиля при совместном назначении ангиотензиновых рецепторов-неприлизина ингибитора и эмпаглифлозина у коморбидных

пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа / О.В. Цыганкова, В.В. Вертюк, В.Ю. Мареев // Кардиология. – 2020. – № 5 (60). – С. 146-152.

65. Цыганкова, О.В. Нефропротективный эффект различных модуляторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / О.В. Цыганкова, И.В. Арутюнян, З.Г. Бондарева [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 11 (Ч. 2) – С. 382-386.

66. Шамхалова, М.Ш. Нефропротективный потенциал агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 / М.Ш. Шамхалова, И.А. Складник, М.В. Шестакова // Сахарный диабет. – 2020. – № 23 (1). – С. 56-64.

67. Шевелек, А.Н. Взаимосвязь плазменных уровней альдостерона и показателей углеводного обмена при хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса / А.Н. Шевелек // Российский кардиологический журнал. – 2021. – № 1 (26) – С. 10-16.

68. Шестакова, М.В. Кардиоренальные взаимоотношения у больных сахарным диабетом 2 типа: новые данные исследования ADVANCE / М.В. Шестакова // Сахарный диабет. – 2009. – № 12 (2). – С. 25-27.

69. Шестакова, М.В. Кардиоренальный синдром при сахарном диабете: факторы риска и механизмы развития / М.В. Шестакова, И.Р. Ярек-Мартынова, Н.С. Иванишина [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2005. – Т. 51. – № 3. – С. 11-17.

70. Ших, Е.В. Спонтанная и индуцированная секреция провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и синдромом диабетической стопы / Е.В. Ших, Н.А. Петунина, Л.В. Недосугова [и др.] // Сахарный диабет. – 2020. – № 23 (3). – С. 210-222.

71. Afsar, B. Insulin resistance is associated with increased renal resistive index independent of other factors in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus and hypertensive patients / B. Afsar, R. Elsurer, S. Sezer [et al.] // Metabolism. – 2010. – Vol. 59. – P. 279-284.



72. Alicic, R.Z. Diabetic Kidney Disease / R.Z. Alicic, M.T. Rooney, K.R. Tuttle // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2017. – Vol. 12 (12). – P. 2032-2045.
73. Allen, K.V. Microalbuminuria and mortality in long-duration type 1 diabetes / K.V. Allen, J.D. Walker // *Diabetes Care.* – 2003. – Vol. 26 (8). – P. 2389-2391.
74. Altemtam, N. Urinary matrix metalloproteinase activity in diabetic kidney disease: a potential marker of disease progression / N. Altemtam, M.E. Nahas, T. Johnson // *Nephron Extra.* – 2012. – Vol. 2. – P. 219-232.
75. Ando, S. Comparison of candoxatril and atrial natriuretic factor in healthy men: effects on hemodynamics, sympathetic activity, heart rate variability, and endothelin / S. Ando, M. Rahman, G. Butler [et al.] // *Hypertension.* – 1995. – Vol. 26. – P. 1160-1166.
76. Aroor, A.R. Insulin Resistance and Heart Failure: Molecular Mechanisms / A.R. Aroor, C.H. Mandavia, J.R. Sowers // *Heart Fail Clin.* – 2012. – Vol. 8(4). – P. 609-617.
77. Aslan, O. Kidney Injury Molecule Levels in Type 2 Diabetes Mellitus / O. Aslan, M. Demir, M. Koseoglu // *J. Clin. Lab. Anal.* – 2016. – Vol. 30 (6). – P. 1031-1036.
78. Badal, S.S. New insights into molecular mechanisms of diabetic kidney disease / S.S. Badal, F.R. Danesh // *Am. J. Kidney Dis.* – 2014. – Vol. 63. – P. 63-83.
79. Bailey, C.J. Uric acid and the cardio-renal effects of SGLT2 inhibitors / C.J. Bailey // *Diabetes, obesity and metabolism.* – 2019. – Vol. 21 (6). – P. 1291-1298.
80. Balakumar, P. Renin-angiotensin-aldosterone: an inclusive, an invigorative, an interactive and an interminable system / P. Balakumar, M.B. Anand-Srivastava, G. Jagadeesh // *Pharmacol Res.* – 2017. – Vol. 125 (Part A). – P. 1-3.
81. Banerjee, S. Diabetes and cardiorenal syndrome: Understanding the “Triple Threat” / S. Banerjee, R. Panas // *Hellenic Journal of Cardiology.* – 2017. – Vol. 58 (5). – P. 342-347.
82. Barnett, A.H. Linagliptin: a novel dipeptidyl peptidase 4 inhibitor with a unique place in therapy / A.H. Barnett // *Adv Ther.* – 2011. – Vol. 28. – P. 447-459.

83. Basta, G. Advanced glycation end products activate endothelium through signal- transduction receptor RAGE: a mechanism for amplification of inflammatory responses / G. Basta, G. Lazzerini, M. Massaro [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – P. 816-822.

84. Bayes-Genis, A. Soluble neprilysin is predictive of cardiovascular death and heart failure hospitalization in heart failure patients / A. Bayes-Genis, J. Barallat, A. Galán [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2015. – Vol. 65 (7). – P. 657-665.

85. Beltran, P. Sacubitril/valsartan and short-term changes in the 6-minute walk test: A pilot study / P. Beltran, P. Palau, E. Domínguez [et al.] // *International Journal of Cardiology* – 2018. – Vol. 252. – P. 136-139.

86. Bock, J.S. Cardiorenal syndrome: new perspectives / J.S. Bock, S.S. Gottlieb // *Circulation*. – 2010. – Vol. 121 (23). – P. 2592-2600.

87. Boels, M.G.S. Systemic monocyte chemotactic protein-1 inhibition modifies renal macrophages and restores glomerular endothelial glycocalyx and barrier function in diabetic nephropathy / M.G.S. Boels, A. Koudijs, M.C. Avramut [et al.] // *Am J Pathol*. – 2017. – Vol. 187. – P. 2430-2440.

88. Bohm, M. Systolic blood pressure, cardiovascular outcomes and efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: results from PARADIGM-HF / M. Bohm, R. Young, P.S. Jhund [et al.] // *European Heart Journal*. – 2017. – Vol. 38. – P. 1132-1143.

89. Bugger, H. Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy / H. Bugger, E.D. Abel // *Diabetologia*. – 2014. – Vol. 57 (4). – P. 660-671.

90. Buscemi, S. Intra-renal hemodynamics and carotid intima-media thickness in the metabolic syndrome / S. Buscemi, S. Verga, J.A. Batsis [et al.] // *Diabetes Res Clin Pract*. – 2009. – Vol. 86. – P. 177-185.

91. Buse, J.B. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association / J.B. Buse, H.N. Ginsberg, G.L. Bakris, [et al.] // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115 (1). – P. 114-126.

92. Buttrick, P. Neprilysin Inhibition: What We Know and What We Don't Know / P. Buttrick // *Journal of Cardiac Failure*. – 2018. – Vol. 24 (4). – P. 276-277.
93. Calabria, J. The relationship between renal resistive index, arterial stiffness, and atherosclerotic burden: the link between macrocirculation and microcirculation / J. Calabria, P. Torguet, I. Garcia [et al.] // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. – 2014. – Vol. 16 (3). – P. 186-191.
94. Campion, C.G. Potential role of serum and urinary biomarkers in diagnosis and prognosis of diabetic nephropathy / C.G. Campion, O. Sanchez-Ferras, S.N. Batchu // *Can. J. Kidney Health Dis.* – 2017. – Vol. 4. – P. 2054358117705371.
95. Campochiaro, P.A. TIME-2 study group: enhanced benefit in diabetic macular edema from AKB-9778 Tie2 Activation combined with vascular endothelial growth factor suppression / P.A. Campochiaro, A. Khanani, M. Singer, [et al.] // *Ophthalmology*. – 2016. – Vol. 123. – P. 1722–1730.
96. Cha, J.J. APX-115, a first-in-class pan-NADPH oxidase (Nox) inhibitor, protects db/db mice from renal injury / J.J. Cha, H.S. Min, K.T. Kim [et al.] // *Lab Invest*. – 2017. – Vol. 97. – P. 419-431.
97. Chasman, D.I. Integration of genome-wide association studies with biological knowledge identifies six novel genes related to kidney function / D.I. Chasman, C. Fuchsberger, C. Pattaro [et al.] // *Hum Mol Genet*. – 2012. – Vol. 21 (24). – P. 5329-5343.
98. Chaudhary, K. The emerging role of biomarkers in diabetic and hypertensive chronic kidney disease / K. Chaudhary, G. Phadke, R. Nistala [et al.] // *Current Diabetes Reports*. – 2010. – Vol. 10. – P. 37-42.
99. Chen, C. mTOR regulation and therapeutic rejuvenation of aging hematopoietic stem cells / C. Chen, Y. Liu, Y. Liu, P. Zheng // *Sci Signal*. – 2009. – Vol. 2 (98). – P. ra75.
100. Cittadini, A. Metformin Prevents the Development of Chronic Heart Failure in the SHHF Rat Model / A. Cittadini, R. Napoli, M.G. Monti [et al.] // *Diabetes*. – 2012. – Vol. 61 (4). – P. 944953.

101. Cleland, J. Lack of efficacy of neutral endopeptidase inhibitor ecadotril in heart failure / J. Cleland, K. Swedberg // *Lancet*. – 1998. – Vol. 351. – P. 1657-1658.
102. Coward, R.J. The human glomerular podocyte is a novel target for insulin action / R.J. Coward, G.I. Welsh, J. Yang [et al.] // *Diabetes*. – 2005. – Vol. 54 (11). – P. 3095-3102.
103. Damman, K. Renal effects and associated outcomes during angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure / K. Damman, M. Gori, B. Claggett // *JACC Heart Fail*. – 2018. – Vol. 6 (6). – P. 489-498.
104. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. World Health organization. Dept. of Noncommunicable Disease Surveillance. WHO Tech. Rep. Series, 1999.
105. Della Penna, S.L. Role of angiotensin II and oxidative stress in renal inflammation by hypernatremia: benefits of atrial natriuretic peptide, losartan, and tempol / S.L. Della Penna, M.I. Roson, J.E. Toblli, B.E. Fernandez // *Free Radic Res*. – 2015. – Vol. 49. – P. 383-396.
106. Diez, J. Chronic heart failure as a state of reduced effectiveness of the natriuretic peptide system: implications for therapy / J. Diez // *Eur J Heart Fail*. – 2017. – Vol. 19 (2). – P. 167-176.
107. Fouli, G.E. The future: experimental therapies for renal disease in diabetes / G.E. Fouli, L. Gnudi // *Nephron*. – 2019. – Vol. 143 (1). P. 3-7.
108. Fujita, H. The protective roles of GLP-1R signaling in diabetic nephropathy: possible mechanism and therapeutic potential / H. Fujita, T. Morii, H. Fujishima [et al.] // *Kidney Int*. – 2014. – Vol. 85 (3). – P. 579-589.
109. Gehle, P. NT-proBNP and diastolic left ventricular function in patients with Marfan syndrome / P. Gehle, P.N. Robinson, F. Heinzl [et al.] // *Int J Cardiol Heart Vasc*. – 2016. – Vol. 12. – P. 15-20.
110. Gorin, Y. Targeting NADPH oxidase with a novel dual Nox1/Nox4 inhibitor attenuates renal pathology in type 1 diabetes / Y. Gorin, R.C. Cavaglieri, K. Khazim [et al.] // *Am J Physiol Renal Physiol*. – 2015. – Vol. 308. – P. F1276-F1287.

111. Gual, P. Positive and negative regulation of insulin signaling through IRS-1 phosphorylation / P. Gual, Y. Le Marchand-Brustel, J.F. Tanti // *Biochimie.* – 2005. – Vol. 87 (1). – P. 99-109.
112. Habibi, J. The combination of a neprilysin inhibitor (sacubitril) and angiotensin-II receptor blocker (valsartan) attenuates glomerular and tubular injury in the Zucker Obese rat / J. Habibi, A.R. Aroor, N.A. Das [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2019. – Vol. 18. – P. 40.
113. Hamano, K. Associations of renal vascular resistance with albuminuria and other macroangiopathy in type 2 diabetic patients / K. Hamano, A. Nitta, T. Ohtake [et al.] // *Diabetes Care.* – 2008. – Vol. 31. – P. 1853-1857.
114. Hartog, J.W. Accumulation of advanced glycation end products, measured as skin autofluorescence, in renal disease / J.W. Hartog, A.P. Vries, H.L. Lutgers [et al.] // *Ann N Y Acad Sci.* – 2005. – Vol. 1043. – P. 299-307.
115. Hartog, J.W. Advanced glycation end products in kidney transplant patients: a putative role in the development of chronic renal transplant dysfunction / J.W. Hartog, A.J. Smit, W.J. Son [et al.] // *Am J Kidney Dis.* – 2004. – Vol. 43. – P. 966-975.
116. Haynes, R. Effects of sacubitril/valsartan versus irbesartan in patients with chronic kidney disease / R. Haynes, P.K. Judge, N. Staplin [et al.] // *Circulation.* – 2018. – Vol. 138 (15). – P. 1505-1514.
117. Heerspink, H.J. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications / H.J. Heerspink, B. A. Perkins, D.H. Fitchett [et al.] // *Circulation.* – 2016. – Vol. 134 (10). – P. 752-772.
118. Himmelfarb, J. Linking oxidative stress and inflammation in kidney disease: which is the chicken and which is the egg? / J. Himmelfarb // *Semin Dial.* – 2004. – Vol. 17. – P. 449-454.
119. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis / Homocysteine Studies Collaboration // *JAMA.* – 2002. – Vol. 288 (16). – P. 2015-2022.

120. Hosojima, M. Regulation of megalin expression in cultured proximal tubule cells by angiotensin II type 1A receptor- and insulin-mediated signaling cross talk / M. Hosojima, H. Sato, K. Yamamoto [et al.] // *Endocrinology*. – 2009. – Vol. 150 (2). – P. 871–878.
121. Hubers, S.A. Combined angiotensin receptor antagonism and neprilysin inhibition / S.A. Hubers, N.J. Brown // *Circulation*. – 2016. – Vol. 133 (11). – P. 1115-1124.
122. Ikee, R. Correlation between the resistive index by Doppler ultrasound and kidney function and histology / Ikee R, Kobayashi S, Hemmi N [et al.] // *Am J Kidney Dis*. – 2005. – Vol. 46. – P. 603-609.
123. Inoki, K. mTORC1 activation in podocytes is a critical step in the development of diabetic nephropathy in mice / K. Inoki, H. Mori, J. Wang [et al.] // *J Clin Invest*. – 2011. – Vol. 121 (6). – P. 2181-2196.
124. Inzucchi, S.E. How does empagliflozin reduce cardiovascular mortality? Insights from a mediation analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial / S.E. Inzucchi, B. Zinman, D Fitchett [et al.] // *Diabetes Care*. – 2018. – Vol. 41 (2). – P. 356-363.
125. Jing, W. LCZ696 (Sacubitril/valsartan) ameliorates oxidative stress, inflammation, fibrosis and improves renal function beyond angiotensin receptor blockade in CKD / W. Jing, N.D. Vaziri, Ane Nunes [et al.] // *Am J Transl Res* – 2017. – Vol. 9 (12). – P. 5473-5484.
126. Jorsal, A. Effect of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, on left ventricular function in stable chronic heart failure patients with and without diabetes (LIVE)-a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial / A. Jorsal, C. Kistorp, P. Holmager [et al.] // *Eur J Heart Fail*. – 2017. – Vol. 19 (1). – P. 69-77.
127. Judge, P. Neprilysin inhibition in chronic kidney disease / P. Judge, R. Haynes, M.J. Landray, C. Baigent // *Nephrol Dial Transplant*. – 2015. – Vol. 30. – P. 738-743.
128. Jung, G.S. Renoprotective effect of gemigliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in streptozotocin-induced type 1 diabetic mice / G.S. Jung, J.H. Jeon, M.S. Choe [et al.] // *Diabetes Metab J*. – 2016. – Vol. 40 (3). – P. 211-221.

129. Kaplinsky, E. Sacubitril/valsartan in heart failure: latest evidence and place in therapy / E. Kaplinsky // *Ther Adv Chronic Dis.* – 2016. – Vol. 7 (6). – P. 278-290.
130. Kawai, T. Usefulness of the resistive index in renal Doppler ultrasonography as an indicator of vascular damage in patients with risks of atherosclerosis / T. Kawai, K. Kamide, M. Onishi [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 2011. – Vol. 26. – P. 3256-3262.
131. Kim, S.S. Nonalbuminuric proteinuria as a biomarker for tubular damage in early development of nephropathy with type 2 diabetic patients / S.S. Kim, S.H. Song, I.J. Kim [et al.] // *Diabetes Metab Res Rev.* – 2014. – Vol. 30 (8). – P. 736-741.
132. Kobalava, Z. Natriuretic peptide inhibition in the presence of angiotensin receptor blockade following short term treatment with LCZ696 in heart failure patients: effect on ANP, BNP, NTproBNP and cGMP / Z. Kobalava, O. Averkov, I. Meray [et al.] // *Eur Heart.* – 2011. – Vol. 32 (Suppl.). – P. 784-785.
133. Laederach, K. Plasma and urinary catecholamines as related to renal function in man / K. Laederach, P. Weidmann // *Kidney International.* – 1987. – Vol. 31 (1). – P. 107-111.
134. Langham, R.G. Proteinuria and the expression of the podocyte slit diaphragm protein, nephrin, in diabetic nephropathy: effects of angiotensin converting enzyme inhibition / R.G. Langham, D.J. Kell, A.J. Cox [et al.] // *Diabetologia.* – 2002. – Vol. 45. – P. 1572-1576.
135. Lee, M.M.Y. How Do SGLT2 (Sodium-Glucose Cotransporter 2) Inhibitors and GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1) Receptor Agonists Reduce Cardiovascular Outcomes: Completed and Ongoing Mechanistic Trials / M.M.Y. Lee, M.C. Petrie, J.J.V. McMurray, N. Sattar // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2020. – Vol. 40 (3). – P. 506-522.
136. Lewis, E.J. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group / E.J. Lewis, L.G. Hunsicker, R.P. Bain, R.D. Rohde // *N Engl J Med.* – 1993. – Vol. 329 (20). – P. 1456-1462.

137. Li, Y. Epithelial-to-mesenchymal transition is a potential pathway leading to podocyte dysfunction and proteinuria / Y. Li, Y.S. Kang, C. Dai [et al.] // *Am J Pathol.* – 2008. – Vol. 172 (2). – P. 299-308.

138. Lorenz, M. Differential effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on heart rate / M. Lorenz, F. Lawson, D. Owens [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* – 2017. – Vol. 16 (1). – P. 6.

139. Lv, W. Oxidative stress and renal fibrosis: recent insights for the development of novel therapeutic strategies / W. Lv, G.W. Booz, F. Fan [et al.] // *Front Physiol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 105.

140. Lubas, A. Renal resistive index as a marker of vascular damage in cardiovascular diseases / A. Lubas, G. Kade, S. Niemczyk // *Int Urol Nephrol.* – 2014. – Vol. 46 (2). – P. 395-402.

141. Luconi, M. Perspectives on cardiovascular effects of incretin-based drugs: from bedside to bench, return trip / M. Luconi, G. Cantini, A. Ceriello, E. Mannucci // *Int J Cardiol.* – 2017. – Vol. 241. – P. 302-310.

142. Liu, P. Allopurinol treatment improves renal function in patients with type 2 diabetes and asymptomatic hyperuricemia: 3-year randomized parallel-controlled study / P. Liu, Y. Chen, B. Wang [et al.] // *Clin Endocrinol (Oxf).* – 2015. – Vol. 83. – P. 475-482.

143. Mann, J.F.E. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes / J.F.E. Mann, D.D. Orsted, K. [et al.] // *N Engl J Med.* – 2017. – Vol. 377. – P. 839-848.

144. Marso, S.P. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes / S.P. Marso, G.H. Daniels, K. Brown-Frandsen [et al.] // *N Engl J Med.* – 2016. – Vol. 375. – P. 311-322.

145. McDonagh, T.A. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / T.A. McDonagh, M. Metra, M. Adamo [et al.]. // *Eur Heart J.* – 2021. – Vol. 42 (36). – P. 3599-3726.

146. McHugh, K.R. The emerging role of novel antihyperglycemic agents in the treatment of heart failure and diabetes: A focus on cardiorenal outcomes /



K.R. McHugh, A.D. DeVore, R.J. Mentz // *Clin Cardiol.* – 2018. – Vol. 41 (9). – P. 1259-1267.

147. McMurray, J.J. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure / J.J. McMurray, M. Packer, A.S. Desai [et al.] // *N Engl J Med.* – 2014. – Vol. 371. – P. 993-1004.

148. McMurray, J.J.V. Heart failure: a cardiovascular outcome in diabetes that can no longer be ignored / J.J.V. McMurray, H.C. Gerstein, R.R. Holman, M.A. Pfeffer // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2014. – Vol. 2 (10). – P. 843-851.

149. Menne, J. C-C motif-ligand 2 inhibition with emapticap pegol (NOX-E36) in type 2 diabetic patients with albuminuria / J. Menne, D. Eulberg, D. Beyer [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* – 2017. – Vol. 32. – P. 307-315.

150. Messaoudi, S. Aldosterone, mineralocorticoid receptor, and heart failure / S. Messaoudi, F. Azibani, C. Delcayre [et al.] // *Mol Cell Endocrinol.* – 2012. – Vol. 350. – P. 266-272.

151. Mifsud, S.A. Podocyte foot process broadening in experimental diabetic nephropathy: amelioration with renin-angiotensin blockade / S.A. Mifsud, T.J. Allen, J.F. Bertram [et al.] // *Diabetologia.* – 2003. – Vol. 44. – P. 878-882.

152. Navarro-Gonzalez, J.F. Effect of pentoxifylline on renal function and urinary albumin excretion in patients with diabetic kidney disease: the PREDIAN trial / J.F. Navarro-Gonzalez, C. Mora-Fernandez, M. Muros de Fuentes [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 2015. – Vol. 26. – P. 220-229.

153. Nicholas, S.B. Advances in pathogenetic mechanisms of diabetic nephropathy / S.B. Nicholas // *Cell Mol Biol.* – 2003. – Vol. 49 (8). – P. 1319-1325.

154. Nishikimi, T. Natriuretic peptide/natriuretic peptide receptor-A (NPR-A) system has inhibitory effects in renal fibrosis in mice / T. Nishikimi, C. Inaba-Iemura, K. Ishimura // *Regul Pept.* – 2009. – Vol. 154 (1-3). – P. 44-53.

155. Nistala, R. Resistance to insulin and kidney disease in the cardiorenal metabolic syndrome; role for angiotensin II / R. Nistala, A. Whaley-Connell // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2013. – Vol. 378 (0). – P. 53-58.

156. Ocaranza, M.P. Counter-regulatory renin–angiotensin system in cardiovascular disease / M.P. Ocaranza, J.A. Riquelme, L. García // *Nat Rev Cardiol.* – 2020. – Vol. 17 (2). – P. 116-129.
157. Ogasawara, S. Significance of urinary full-length and ectodomain forms of megalin in patients with type 2 diabetes / S. Ogasawara, M. Hosojima, R. Kaseda [et al.] // *Diabetes Care.* – 2012. – Vol. 35 (5). – P. 1112-1118.
158. Ogata, C. Evaluation of intrarenal hemodynamics by Doppler ultrasonography for renoprotective effect of angiotensin receptor blockade / C. Ogata, K. Kamide, Y. Suzuki [et al.] // *Clin Nephrol.* – 2005. – Vol. 64. – P. 352-357.
159. Ohta, Y. Increased renal resistive index in atherosclerosis and diabetic nephropathy assessed by Doppler sonography / Y. Ohta, K. Fujii, H. Arima [et al.] // *J Hypertens.* – 2005. – Vol. 23. – P. 1905-1911.
160. Packer, M. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure / M. Packer, J.J. McMurray, A.S. Desai, [et al.] // *Circulation.* – 2015. – Vol. 131. – P. 54-61.
161. Packer, M. Worsening Heart failure during the use of DPP-4 inhibitors: pathophysiological mechanisms, clinical risks, and potential influence of concomitant antidiabetic medications / M. Packer // *JACC Heart Fail.* – 2018. – Vol. 6 (6). – P. 445-451.
162. Papademetriou, V. ACCORD Study Group: Chronic kidney disease and intensive glycemic control increase cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes / V. Papademetriou, L. Lovato, M. Doumas [et al.] // *Kidney Int.* – 2015. – Vol. 87. – P. 649-659.
163. Pessoa, T.D. Functional role of glucose metabolism, osmotic stress, and sodium-glucose cotransporter isoform-mediated transport on Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger isoform 3 activity in the renal proximal tubule / T.D. Pessoa, L.C. Campos, L. Carraro-Lacroix [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 2014. – Vol. 25 (9). – P. 2028-2039.

164. Pimenta, E. Role of aliskiren in cardio-renal protection and use in hypertensives with multiple risk factors / E. Pimenta, S. Oparil // *Vasc Health Risk Manag.* – 2009. – Vol. 5. – P. 453-463.

165. Pitt, B. The EPHEsus Trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction. Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study / B. Pitt, G. Williams, W. Remme, [et al.] // *Cardiovasc Drugs Ther.* – 2001. – Vol. 15. – P. 79-87.

166. Ponikowski, P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / P. Ponikowski, A.A. Voors, S.D. Anker [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 37. – P. 2129-2200.

167. Pulakat, L. The Impact of Over-Nutrition on Insulin Metabolic Signaling in the Heart and Kidney / L. Pulakat, V.G. DeMarco, A. Whaley-Connell, J.R. Sowers // *Cardiorenal Med.* – 2011. – Vol. 1. – 102-112.

168. Ramya, K. Decades-old renin inhibitors are still struggling to find a niche in antihypertensive therapy. A fleeting look at the old and the promising new molecules / K. Ramya, R. Suresh, H.Y. Kumar [et al.] // *Bioorg Med Chem.* – 2020. – Vol. 28 (10). – P. 115466.

169. Rodríguez, E. Diabetes mellitus: a single cardiorenal syndrome umbrella / E. Rodríguez, C. Arias-Cabrales, J. Pascual // *Clin Kidney J.* – 2020. – Vol. 13 (1). – P. 14-16.

170. Rodríguez-Jiménez, A. E. Cardiorenal syndrome as predictor of in-hospital mortality in ST-segment elevation myocardial infarction / A. E. Rodríguez-Jiménez, T. Negrín-Valdés, H. Cruz-Inerarity, P. J. Machural-de la Torre // *Clin Investig Arterioscler.* – 2018. – Vol. 30 (4). – P. 163-169.

171. Rudolf, A. Galectin-3 in cardiac remodeling and heart failure / A. Rudolf, R.A. Boer, L. Yu [et al.] // *Curr. Heart Fail. Rep.* – 2010. – Vol. 7. – P. 1-8.

172. Ruggenti, P. Combined neprilysin and RAS inhibition for the failing heart: straining the kidney to help the heart? / P. Ruggenti, G. Remuzzi // *Eur J Heart Fail.* – 2015. – Vol. 17. – P. 468-471.
173. Ruiz-Ortega, M. Angiotensin III increases MCP-1 and activates NF- $\kappa$ B and AP-1 in cultured mesangial and mononuclear cells / M. Ruiz-Ortega, O. Lorenzo, J. Egido // *Kidney International.* – 2000. – Vol. 57 (6). – P. 2285-2298.
174. Sano, M. Increased hematocrit during sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor therapy indicates recovery of tubulointerstitial function in diabetic kidneys / M. Sano, M. Takei, Y. Shiraishi, Y. Suzuki // *J Clin Med Res.* – 2016. – Vol. 8 (12). – P. 844-847.
175. Scheen, A.J. Effects of glucose-lowering agents on surrogate endpoints and hard clinical renal outcomes in patients with type 2 diabetes / A.J. Scheen // *Diabetes Metab.* – 2019. – Vol. 45 (2). – P. 110-121.
176. Seferovic, J.P. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial / J.P. Seferovic, B. Claggett, S.B Seidemann [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2017. – Vol. 5 (5). – P. 333-340.
177. Seferovic, P.M. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology / P.M. Seferovic, M.C. Petrie, G.S. Filippatos [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2018. – Vol. 20 (5). – P. 853-872
178. Shah, M.S. Molecular and Cellular Mechanisms of Cardiovascular Disorders in Diabetes / M.S. Shah, M. Brownlee // *Circulation Research.* – 2016. – Vol. 118. – P. 1808-1829.
179. Shin, S.J. Effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, dapagliflozin, on renal renin-angiotensin system in an animal model of type 2 diabetes / S.J. Shin, S. Chung, S.J. Kim [et al.] // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11 (11). – P. e0165703.

180. Sloan, L.A. Review of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes mellitus in patients with chronic kidney disease and their renal effects / L. A. Sloan // *J Diabetes*. – 2019. – Vol. 11 (12). – P. 938-948.
181. Sloan-Lancaster, J. Evaluation of the safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and efficacy after single and multiple dosings of LY3016859 in healthy subjects and patients with diabetic nephropathy / J. Sloan-Lancaster, E. Raddad, M.A. Deeg [et al.] // *Clin Pharmacol Drug Dev*. – 2018. – Vol 7 (7). – P. 759-772.
182. Solomon, S. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomized controlled trial / S. Solomon, M. Zile, B. Pieske [et al.] // *Lancet*. – 2012. – Vol. 380. – P. 1387-1395.
183. Song, M.K. Management of cardiorenal metabolic syndrome in diabetes mellitus: a phytotherapeutic perspective / M.K. Song, N.M. Davies, B.D. Roufogalis, T.H.W. Huang // *J Diabetes Res*. – 2014. – Vol. 2014. – P. 313718.
184. Sposito, A.C. GLP-1RAs in type 2 diabetes: mechanisms that underlie cardiovascular effects and overview of cardiovascular outcome data / A.C. Sposito, O. Berwanger, L.S.F. de Carvalho, J.F.K. Saraiva // *Cardiovasc Diabetol*. – 2018. – Vol. 17 (1). – P. 157.
185. Suematsu, Y. LCZ696 (sacubitril/valsartan), an angiotensin-receptor neprilysin inhibitor, attenuates cardiac hypertrophy, fibrosis, and vasculopathy in a rat model of chronic kidney disease / Y. Suematsu, W. Jing, A. Nunes [et al.] // *J Card Fail*. – 2018. – Vol. 24. – P. 266-275.
186. Tentolouris, N. Diabetes mellitus doubles the risk of type 2 cardiorenal syndrome: results from the NHANES trial / N. Tentolouris, I. Eleftheriadou // *Hellenic Journal of Cardiology*. – 2017. – Vol. 58 (5). – P. 348-349.
187. Thorp, A.A. Relevance of sympathetic nervous system activation in obesity and metabolic syndrome / A.A. Thorp, M.P. Schlaich // *J Diabetes Res*. – 2015. – Vol. 2015. – P. 341583.
188. Tucker, P.S. Chronic kidney disease influences multiple systems: describing the relationship between oxidative stress, inflammation, kidney damage, and

concomitant disease / P.S. Tucker, A.T. Scanlan, V.J. Dalbo // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 806358.

189. Tufro, A. VEGF and podocytes in diabetic nephropathy / A. Tufro, D. Veron // *Semin Nephrol.* – 2012. – Vol. 32 (4). – P. 385-393.

190. Ushijima, K. Prevention against renal damage in rats with subtotal nephrectomy by sacubitril/valsartan (LCZ696), a dual-acting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor / K. Ushijima, H. Ando, Y. Arakawa [et al.] // *Pharma Res Per.* – 2017. – Vol. – 5 (4). – P. e00336.

191. Volpe, M. Natriuretic peptides in cardiovascular diseases: current use and perspectives / M. Volpe, S. Rubattu, J. Burnett Jr. // *Eur Heart J.* – 2014. – Vol. 35. – P. 419-442.

192. von Scholten, B.J. Effects of liraglutide on cardiovascular risk biomarkers in patients with type 2 diabetes and albuminuria: a sub-analysis of a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover trial / B.J. von Scholten, F. Persson, S. Rosenlund [et al.] // *Diabetes Obes Metab.* – 2017. – Vol. 19 (6). – P. 901-905.

193. Voors, A.A. Renal effects of the angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in patients with heart failure and preserved ejection fraction / A.A. Voors, M. Gori, L.C. Liu, et al. // *Eur J Heart Fail.* – 2015. – Vol. 17. – P. 510-517.

194. Wanner, C. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes / C. Wanner, S.E. Inzucchi, J.M. Lachin [et al.] // *N Engl J Med.* – 2016. – Vol. 375. – P. 323-334.

195. Welsh, G.I. Insulin signaling to the glomerular podocyte is critical for normal kidney function / G.I. Welsh, L.J. Hale, V. Eremina [et al.] // *Cell Metab.* – 2010. – Vol. 12 (4). – P. 329-340.

196. Whaley-Connell, A. Obesity and kidney disease: from population to basic science and the search for new therapeutic targets / A. Whaley-Connell, J.R. Sowers // *Kidney Int.* – 2017. – Vol. 92 (2). – P. 313-323.

197. Yang, K.T. Soluble (pro)renin receptor as a potential therapy for diabetes insipidus / K.T. Yang, T. Yang, J.D. Symons // *Am J Physiol Renal Physiol.* – 2018. – Vol. 315 (5). – P. F1416-F1421.

198. Yehya, A. New Therapeutic Strategies for Type 2 Diabetes / A. Yehya, A. R. Sadhu // *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* – 2018. – Vol. 14 (4). – P. 281-288.

199. Yogasundaram, H. Cardiorenal Syndrome and Heart Failure—Challenges and Opportunities / H. Yogasundaram, M.C. Chappell, B. Braam, G.Y. Oudit // *Canadian Cardiovascular Society.* – 2019. – Vol. 35 (9). – P. 1208-1219.

200. Yu, J. Improved early risk stratification of patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention using a combination of serum soluble ST2 and NT-proBNP / J. Yu, P.C. Oh, M. Kim [et al.]. // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12. – P. e0182829/

201. Xiang, T. Systemic risk factors correlated with hyperhomocysteinemia for specific MTHFR C677T genotypes and sex in the Chinese population / T. Xiang, H. Xiang, M. Yan [et al.] // *Ann Transl Med.* – 2020. – Vol. 8 (21). – P. 1455.

202. Xu, H. Renal resistive index as a novel indicator for renal complications in high-fat diet-fed mice / H. Xu, Z. Ma, S. Lu [et al.] // *Kidney Blood Press Res.* – 2017. – Vol. 42 (6). – P. 1128-1140.

