

**Акаев Рустам Олхазурович**

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

**3.1.18. – внутренние болезни  
(медицинские науки)**

**Автореферат**

диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

**Научный руководитель: Крутиков Евгений Сергеевич** доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Дзгоева Фатима Урузмаговна** доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней № 5 ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

**Батюшин Михаил Михайлович** доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России.

**Ведущая организация:** ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

Защита состоится «28» сентября 2023 г. В 12:00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.008.01 на базе ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России по адресу 367000, Республика Дагестан, г. Махачкала, площадь им. В.И. Ленина 1.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке по адресу РД, Махачкала, ул. А. Алиева 1 и на сайте [www.dgmu.ru](http://www.dgmu.ru)

Автореферат разослан «    » августа 2023 г.

Учёный секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор

Магомедов М.М.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы и степень ее разработанности

Распространенность заболеваемости сахарным диабетом (СД) прогрессивно увеличивается во всех странах мира. По данным Всемирной организации здравоохранения на январь 2018 г. насчитывалось 287 млн больных СД, а, по прогнозам ученых, к 2030 г. это число достигнет 438 млн, при этом более 90% составят лица с диабетом 2 типа. Основной причиной летальности пациентов СД 2 типа является развитие макрососудистых осложнений (поражение коронарных, церебральных, почечных и других периферических артерий).

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 формируется артериальная гипертензия (АГ). Диабетическая нефропатия развивается приблизительно у 40-50 % больных СД 2 типа (Reutens A.T. et al., 2013).

Диабетассоциированное повреждение сердца и почек является важной и в значительной степени недооцененной причиной глобальной заболеваемости и смертности. В этой связи было выделено такое осложнение и определено как вторичный кардиоренальный синдром (КРС) у больных СД, который характеризуется наличием сочетанной кардиальной и почечной патологии, при этом нарушение функции одного органа 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 важных причин того, что вторичный КРС оказывает наибольшее влияние на увеличение риска смерти для больных с СД 2 типа, является невысокая эффективность стратегий лечения, направленных на предотвращение и замедление прогрессирования 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 специфических для подоцитов белков: нефрин, подоцин и синаптоподин и др., тем самым способствуя снижению протеинурии (Whaley-Connell A.T. et al., 2006).

Кроме гиперфльтрации гиперинсулинемия активирует мезангиальное и тубулоинтерстициальное ремоделирование (Shepard P.R., Kahn B.V., 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 (Ravenstadt 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 НУП, брадикинина и адренормедулина. Они уменьшают вазоконстрикцию, способствуют выведению натрия и замедляют ремоделирование сосудистой стенки и миокарда. Стимуляция синтеза НУП, в основном 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 НУП посредством ингибирования неприлизина. Неприлизин (нейтральная эндопептидаза) – мембраносвязанная металлопротеиназа, которая является ключевым ферментом деградации натрийуретических пептидов.

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 иАПФ, БКК и БРА 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 средств с сакубитрилом в отношении кардио- и нефропротекции у данной группы больных.

### **Цель научной работы**

Оценить клиническую эффективность лечения 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 пропептида, альдостерона и цистатина С с течением сахарного диабета, альбуминурией, 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 снижения функции почек с показателями периферической микроциркуляции.

4. Определить прогностическую (диагностическую) значимость N-концевого мозгового натрийуретического пропептида, альдостерона и цистатина С в прогрессировании вторичного кардиоренального синдрома у пациентов с 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 кардионефропротекции 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, альдостерона и цистатина С 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.

### **Реализация и внедрение результатов диссертации в практику**

Результаты исследования внедрены в учебный процесс на кафедре пропедевтики внутренней медицины Медицинской академии им. С.И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; нашли практическое применение в работе терапевтического отделения ГБУ «Грозненская центральная районная больница» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ГБУЗ РК «Бахчисарайская центральная районная больница» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

Результаты работы позволили обосновать диагностическую ценность исследования уровней N-концевого натрийуретического пропептида, альдостерона и циститина С 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 циститина С) 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.

### **Методология и методы исследования**

Диссертационная работа выполнена в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации 2000, 2005 гг. в отношении этических принципов для врачей. Пациенты включались в исследование только после получения информированного согласия.

Критерии включения:

1. Наличие СД2 типа
2. Вторичный КРС
3. Возраст <80 лет и >40

Критерии исключения:

1. ИБС, нарушение ритма сердца
2. гемодинамически значимые пороки сердца
3. ХСН IV ФК
4. ХБП 3 б стадии

Обследование пациентов включало оценку жалоб, данных анамнеза и объективного осмотра (антропометрических параметров, индекса массы тела), осмотр невропатолога, офтальмолога.

На 1 этапе исследования всем больным были проведены: клиническое обследование в соответствии с действующими стандартами лечения СД 2 типа,

лабораторное и инструментальное обследование. А также, проводился осмотр невролога и офтальмолога для оценки сосудов глазного дна.

Всем больным оценивали данные общего анализа крови (ОАК), гликированного гемоглобина, липидограммы, креатинина, трансаминаз, уровня общего холестерина. Производился расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ (2009).

Суточная альбуминурия определялась посредством сбора суточной мочи без использования консервантов. Определение альбумина в моче производили методом иммунотурбидиметрии на полуавтоматическом биохимическом анализаторе StatFax 3300 (Awareness Technology, США). Референсные значения соответствовали 0-30,0 мг/сут.

Концентрацию цистатина С, альдостерона и уровень N-концевого мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) определяли в венозной крови иммуноферментным анализом на полуавтоматическом биохимическом анализаторе StatFax 3300 (Awareness Technology, США)

В ходе анализа полученных данных установлен характер распределения показателей сердечного и почечного повреждения.

Всем больным проводили эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) на аппарате Affiniti 50 (Philips Ultrasound, США), электрокардиографию (ЭКГ) в 12 отведениях на аппарате Esoate P-80 («Esoate», Италия).

Почечный кровоток исследовали на аппарате Affiniti 50 (Philips Ultrasound, США). Определяли показатели кровотока в правых сегментарной, междольковых артериях и в стволе: пиковая скорость, конечно-диастолическая скорость, индекс резистентности. Полученные скоростные показатели выражали в см/с.

Капилляроскопию выполняли с помощью цифрового капилляроскопа CapillaryScope 500 Pro (Dino-Lite, Нидерланды) при 350-кратном увеличении. Измеряли длину капиллярных петель (мкм) и плотность капиллярной сети (кап./мм<sup>2</sup>).

В ходе исследования пациенты были рандомизированы на 2 группы. Первую группу (n=48) составили больные с СД 2 типа в возрасте 59,38±7,74 лет (мужчин – 26, женщин – 22). Во вторую группу (n=48) вошли пациенты с СД 2 типа в возрасте 61,17±7,29 лет (мужчин – 28, женщин – 20).

Длительность СД 2 типа у больных составила 9,53±2,82 года. На момент включения в исследование у обследованных пациентов уровень HbA1c и наличие непролиферативной диабетической ретинопатии

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.

Как в 1 группе, так и во 2 группе все больные с СД получали пероральную сахароснижающую терапию - бигуаниды, тиазолидиндионы препараты сульфонилмочевины, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (DPP-4), агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT-2).

С целью изучения сравнительной характеристики различных вариантов кардионефропротекции у больных с СД 2 типа основная группа (n=96) была рандомизирована на сопоставимые по полу, возрасту, уровню АД и длительности заболевания группы: 1 группа – 48 (50,00%) больных, которые получали комбинацию

амлодипина в стартовой дозе 5 мг/сутки и валсартана II в стартовой дозе 80 мг/сутки; 2 группа – 48 (50,00%) больных, которые получали комбинацию амлодипина в стартовой дозе 5 мг/сутки, сакубитрила в стартовой дозе 48,6 мг/сутки и валсартана в стартовой дозе 51,4 мг/сутки. Пациенты как в 1, так и во 2 группе не получали инсулины.

На 2 этапе (через 6 месяцев) и на 3 этапе (спустя 18 месяцев) от начала проводимого лечения повторно у всех больных проводили стандартное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование.

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: стенокардию напряжения I-II функционального класса.

В контрольную группу (КГ) вошли 40 практически здоровых добровольцев без СД 2 типа в гендерном соотношении: 21 (52,50%) мужчина и 19 (47,50%) женщин. Средний возраст составил  $60,3 \pm 7,0$  года.

Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере с использованием пакета программ Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft Corp., США) и STATISTICA 13 (StatSoft Inc., США). Оценку статистической значимости различий в двух независимых выборках по количественному признаку определяли на основании параметрического (t-критерия Student) и непараметрических (U-критерия Mann-Whitney и теста Колмогорова–Смирнова) в зависимости от распределения вариационного ряда. Различия считали статистически значимыми при значении  $p < 0,05$ .

Для оценки степени взаимосвязи использовали корреляционный анализ - критерий Pearson (r) и критерий Spearman ( $\rho$ ).

Также применялся логистический регрессионный анализ с расчетом  $\chi^2$  и определяли диагностическую (прогностическую) информативность оцениваемых методов ROC-анализом (Receiver Operating Characteristic curve) с построением операционных характеристических кривых и расчетом коэффициента площади кривой (AUC).

### **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, альдостерона и циститина С у больных СД 2 типа позволяет определить снижение функции сердца и почек. Предложены методы прогнозирования уровней этих кардио- и нефромаркеров при анализе данных ультразвукового исследования сердца и почечных сосудов, показателей микроциркуляции и биохимических исследований крови и мочи у больных СД 2 типа.



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), уровень экскреции альбумина с мочой, параметры кровотока паренхимы почек, 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 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 Медицинской академии 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 диссертации опубликовано 8 научных работ, 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 3.1.18 – 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. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, собственных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, указателя литературы. Список литературы включает в себя 202 работу, из них 70 кириллицей и 132 латиницей.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ**

Анализ результатов клинико-лабораторного обследования пациентов с СД 2 типа и лиц КГ на первом этапе выявил повышение уровня среднего АД до 103,33 (100,00; 106,67) мм рт. ст., что выше в сравнении с КГ ( $p < 0,001$ ). У лиц КГ значение среднее АД равнялось 98,33 (95,83; 103,33) мм рт. ст. Также в КГ определялись более низкие значения HbA<sub>1c</sub>, креатинина, суточной альбуминурии по сравнению с больными с СД 2 типа.

Уровень HbA<sub>1c</sub> у обследованных пациентов составил 7,30 (7,00; 7,70) % ( $p < 0,001$  в сравнении с КГ). Средние значения концентрации креатинина по сравнению с КГ у больных СД 2 типа оказались выше ( $p < 0,001$ ), а СКФ – ниже ( $p < 0,001$ ). Уровень СКФ у пациентов с 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>.

Суточная альбуминурия, имеющая распределение не отличное от нормального, 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.

Анализ маркеров состояния сердца и функции почек в исследуемых группах продемонстрировал следующие закономерности: повышение альдостерона, NT-proBNP, цистатина С, что указывает на возрастание сердечно-сосудистых рисков.

Средние значения альдостерона у больных СД 2 типа составили  $161,65 \pm 64,92$  пг/мл. В КГ уровень альдостерона был значимо ниже –

115,60±31,50 пг/мл ( $p<0,001$ ).

Уровень NT-proBNP при обследовании больных СД 2 типа и вторичным КРС был значительно выше в сравнении с КГ, составив 426,50 (278,50; 863,50) пг/мл ( $p<0,001$ ). В КГ NT-proBNP соответствовал нормальным значениям – 83,00 (69,00; 97,00) пг/мл.

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

У обследованных пациентов установлено снижение скоростных показателей и увеличение индексов резистентности при доплеровском исследовании сосудов почек. При этом в стволе почечной артерии средние значения пиковой скорости у больных СД 2 типа равнялись 81,00 (78,00; 86,00) см/с ( $p<0,001$ ); конечно-диастолической – 21,00 (18,00; 24,00) см/с ( $p<0,001$ ).

Пиковая скорость в междольковых артериях была равна в КГ 37,00 (35,00; 39,00) см/с, в группе пациентов с СД 2 типа – 27,00 (24,00; 29,00) см/с ( $p<0,001$ ); конечно-диастолическая соответственно 19,00 (18,00; 21,00) см/с и 11,00 (9,00; 13,00) см/с ( $p<0,001$ ). При этом отмечено увеличение индекса резистентности междольковых артерий, который составил 0,66 (0,64; 0,69) ( $p<0,001$ ). Таким образом, данные изменения у больных с СД 2 типа указывают на снижение почечного кровотока как на уровне магистральных сосудов, так и артерий мелкого.

Наблюдались дилатационные изменения как левого, так и правого желудочков сердца, 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> ( $p<0,001$ ). В КГ индекс объема правого предсердия равнялся – 24,20 (22,85; 25,85) мл/м<sup>2</sup>.

В ходе исследования было установлено, что у больных СД 2 типа, имеющих вторичный КРС, отмечалось повышение концентрации кардиомаркеров – альдостерона и NT-proBNP и 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. Снижение скоростных показателей кровотока при доплеровском исследовании сосудов почек свидетельствовало о почечной дисфункции и усугублению прогрессирования вторичного КРС у больных СД 2 типа.

Полученные результаты позволили нам провести оценку взаимосвязей показателей функции сердечно-сосудистой системы, почек с параметрами центральной, внутривисцеральной гемодинамики, длительностью и течением СД.

Так, установлены статистически значимые взаимосвязи показателя альбуминурии 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.

Результаты исследования показали отрицательные корреляционные взаимосвязи между уровнем альдостерона и скоростными показателями в сосудах почек и положительные – с индексами резистентности.

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

Также установлены отрицательные корреляционные взаимосвязи уровня альдостерона с показателями ЭхоКГ: ударным объемом ( $\rho=-0,24$ ;  $t(N-2)=-2,39$ ;  $p=0,019$ ), передне-задним укорочением левого желудочка ( $\rho=-0,22$ ;  $t(N-2)=-2,17$ ;  $p=0,032$ ) и положительная – с индексом объема правого предсердия ( $\rho=0,20$ ;  $t(N-2)=2,02$ ;  $p=0,046$ ).

Следовательно, повышение концентрации альдостерона сопровождается снижением почечного кровотока, функциональных возможностей как левых, так и правых отделов сердца.

Выявлены положительные взаимосвязи между уровнем NT-proBNP и индексами резистентности в сосудах почек, а также отрицательные – с скоростными показателями в них. При этом наиболее значимые отмечены с конечно-диастолическими скоростями в стволе ( $\rho=-0,51$ ;  $t(N-2)=-5,70$ ;  $p<0,001$ ) и междольковых артериях ( $\rho=-0,50$ ;  $t(N-2)=-5,59$ ;  $p<0,001$ ), что требует дальнейшего изучения кардио- и нефропротективной роли НУП на сохранение диастолического кровотока и препятствия вазоспазму.

Наиболее значимые отрицательные взаимосвязи между NT-proBNP и показателями ЭхоКГ это ударный объем ( $\rho=-0,62$ ;  $t(N-2)=-7,68$ ;  $p<0,001$ ), передне-заднем укорочением левого желудочка ( $\rho=-0,51$ ;  $t(N-2)=-5,75$ ;  $p<0,001$ ). В то же время уровень NT-proBNP имел положительные взаимосвязи с индексом объема правого предсердия ( $\rho=0,38$ ;  $t(N-2)=3,93$ ;  $p<0,001$ ).

Корреляционный анализ уровня цистатина С и показателями кровотока в сосудах почек показал отрицательные взаимосвязи 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 и положительную – с индексом резистентности в стволе ( $\rho=0,45$ ;  $t(N-2)=4,82$ ;  $p<0,001$ ).

Уровень цистатина С имел взаимосвязь с индексом массы миокарда левого желудочка ( $\rho=0,35$ ;  $t(N-2)=3,60$ ;  $p<0,001$ ), ударным объемом ( $\rho=-0,27$ ;  $t(N-2)=-2,71$ ;  $p=0,007$ ) и передне-задним укорочением левого желудочка ( $\rho=-0,27$ ;  $t(N-2)=-2,75$ ;  $p=0,007$ ).

Таким образом, корреляционный анализ позволил установить наличие множественных взаимосвязей между уровнями кардиомаркеров, указывающих на ремоделирование миокарда, маркеров снижения функции почек и показателями почечного кровотока, параметрами ЭхоКГ. Полученные при этом результаты указывают на сложность патогенетических взаимодействий у больных с СД 2 типа и вторичным КРС. Анализ данных показал существенное влияние альдостерона и NT-proBNP на формирование сочетанной кардиоренальной дисфункции у больных СД 2 типа, однако более точно их взаимное влияние следует установить в ходе многофакторного анализа.

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 построены нелинейные регрессионные модели и прогнозные модели на базе нейронных сетей.

Уравнение множественной регрессии оценки прогнозируемого уровня NT-proBNP у больных сахарным диабетом 2 типа имело вид:  $Y = 701,47 + 4,57 * X1 - 5,23 * X2 - 115,11 * X3 + 204,07 * X4 - 616,71 * X5 - 11,56 * X6 + 10,93 * X7$ . Где X1 - Креатинин, мкмоль/л; X2 - Длина капилляров; X3 - Плотность капилляров; X4 - Индекс площади правого предсердия; X5 - ТЗСЛЖ (см); X6 - Ударный объем; X7 - ФВ (%).



Рисунок 1. ROC-area в прогнозировании увеличения NT-proBNP.

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, которая была равна ROC-area – 0,96 ( $p < 0,001$ ).

Полученное уравнение логистической регрессии для оценки прогностической значимости модели альдостерона от основных факторов представляло собой вид:  $Y = 31,76 - 7,76 * X1 - 11,7 * X2 + 6,86 * X3 + 13,48 * X4 + 0,95 * X5 - 106,74 * X6 + 0,95 * X7$ . Где X1 – пиковой скорости сегм.арт., см/сек., X2 – Плотность капилляров X3– пиковой скорости ствол.арт., см/сек., X4 - КСРЛЖ(см), X5 – СКФ, X6 –ТМЖП, X7- HbA1c, %.

Наиболее важными прогностическими факторами для этого показателя являются HbA1c, %; пиковой скорости кровотока сегментарных артерий почек, см/сек.; пиковой скорости кровотока стволых артерий, см/сек. При этом ROC-area была равна 0,82 ( $p < 0,001$ ).



Рисунок 2. ROC-area в прогнозировании увеличения альдостерона.

Построено уравнение множественной регрессии оценки прогнозируемых значений цистатина С у больных сахарным диабетом 2 типа. И оно имело вид:  $Y = -0,63 - 0,033 * X1 + 0,005 * X2 + 0,34 * X3 - 0,008 * X4 - 0,009 * X5$ . Где X1 - пиковая скорость сегм.арт.,см/сек., X2 - Креатинин, мкмоль/л., X3 - HbA1c, %, X4 - Альбумин, мг/сут., X5 - Ударный объем. Проведенный анализ позволил выявить наиболее важные прогностические факторы для уровня цистатина С. Установлено, что это - HbA1c, %; креатинин, мкмоль/л; пиковая скорость сегментарных артерий, см/сек; альбумин, мг/сут.. ROC- анализ прогностической значимости модели цистатина С от HbA1c, креатинина, пиковой скорости сегментарных артерий и альбумина составлял 0,83 ( $p < 0,001$ ).

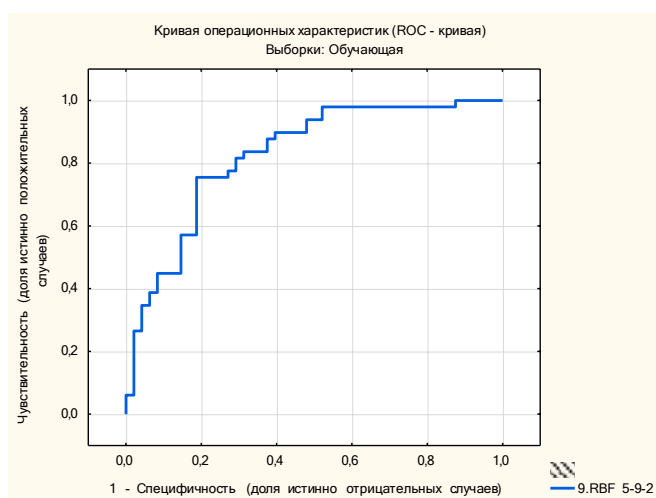


Рисунок 3. ROC-area в прогнозировании увеличения цистатина С

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.

Анализируя данные ультразвукового исследования сердца и почечных сосудов, мы можем спрогнозировать риски повышения кардиомаркеров 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.

У больных СД 2 типа при анализе основных клинико-лабораторных показателей после курса лечения выявлены изменения как общеклинических показателей (HbA1c, креатинин, уровень артериального давления) так и кардиомаркеров, показателей функции почек.

Средние значения HbA1c у обследованных пациентов 1 группы через 6 месяцев терапии составили 7,10 (6,80; 7,35) % ( $p=0,005$  в сравнении с показателем до лечения), 2 группы – 7,00 (6,85; 7,30) % ( $p=0,014$  в сравнении с показателем до лечения). Статистически значимые различия между группами после 6 месяцев лечения отсутствовали.

Уровень среднего АД в 1 и 2 группах после проведенного лечения снижался в сравнении с исходными показателями ( $p < 0,001$  для 1 группы,  $p < 0,001$  для 2 группы в сравнении с показателем до лечения). Однако у больных 2 группы также отмечено значимое различие в сравнении с КГ ( $p = 0,039$ ), не наблюдаемое при анализе систолического и диастолического АД.

Креатинин крови после 6 месяцев лечения статистически значимо снижался в обеих группах ( $p = 0,048$  для 1 группы,  $p = 0,003$  для 2 группы в сравнении с показателем до лечения), но по-прежнему оставался высоким ( $p < 0,001$  для 1 группы в сравнении с КГ,  $p < 0,001$  для 2 группы в сравнении с КГ).

В связи со значимой динамикой уровня креатинина, расчетная СКФ также показала динамику у пациентов обеих исследуемых групп. В среднем, после 6 месяцев терапии уровень СКФ в 1 группе составил  $65,56 \pm 16,50$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> ( $p = 0,021$  в сравнении с показателем до лечения), во 2 группе –  $66,63 \pm 15,24$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> ( $p = 0,002$  в сравнении с показателем до лечения).

Показатель альбуминурии снижался как в 1 группе, так и во 2 группе ( $p < 0,001$  в сравнении с показателем до лечения). При этом у больных, принимавших в дополнение к амлодипину и валсартану ингибитор неприлизина, выявлено более выраженное снижение уровня суточной альбуминурии ( $p < 0,001$  в сравнении с 1 группой после лечения).

Средние значения NT-proBNP в процессе лечения оставались высокими в обеих группах наблюдения, составив в 1 группе 384,50 (219,00; 796,00) пг/мл ( $p < 0,001$  в сравнении с показателем КГ), во 2 группе – 383,50 (282,00; 640,50) пг/мл ( $p < 0,001$  в сравнении с показателем КГ). Аналогичная динамика отмечена у показателя цистатина С, концентрация которая не показывала статистически значимого уменьшения ни в одной из групп.

Уровень другого маркера состояния сердечно-сосудистой системы – альдостерона, после 6 месяцев снизился в группе больных с СД 2 типа, дополнительно принимавших сакубитрил. 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/валсартартана.

Таблица 1 – 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.
НbA1c, %	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.

Дальнейшее наблюдение за пациентами выявило снижение уровня АД в группе, которая получала комбинацию препаратов амлодипин и сакубитрил/валсартан. Средние значения систолического АД у больных 2 группы составили 125,00 (120,00;



130,00) мм рт. ст. ( $p < 0,001$  в сравнении с показателем КГ;  $p < 0,001$  – с показателем в группе после 6 месяцев терапии;  $p < 0,001$  – 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 ( $p < 0,001$  в сравнении с показателем в группе до лечения;  $p = 0,003$  в сравнении с показателем в группе после 6 месяцев терапии), так и с аналогичными показателями в 1 группе ( $p < 0,001$  в сравнении с показателем в группе).

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 ( $p < 0,001$  в сравнении с показателем в группе до лечения;  $p < 0,001$  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. ( $p < 0,001$  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 ( $p < 0,001$  в сравнении с показателем в КГ), 2 группы – 91,00 (80,60; 106,50) мкмоль/л ( $p < 0,001$  в сравнении с показателем в КГ;  $p < 0,001$  в сравнении с показателем в группе до лечения).

Показатель СКФ по окончанию срока наблюдения был выше у пациентов 2 группы, составив  $67,70 \pm 14,84$  мл/мин/м<sup>2</sup> ( $p = 0,008$  в сравнении с показателем в КГ;  $p < 0,001$  в сравнении с показателем в группе до лечения;  $p = 0,013$  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>.

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

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 ( $p=0,016$  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.

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

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.

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. Так, пиковая скорость в сегментарных артериях в данной группе через 18 месяцев терапии составила 48,00 (42,00; 51,00) см/с ( $p=0,020$  в сравнении с показателем до лечения), конечно-диастолическая скорость – 19,00 (17,00; 21,00) см/с ( $p=0,004$  в сравнении с показателем до лечения;  $p=0,013$  в сравнении с показателем 1 группы после лечения). Индекс резистентности сегментарных артерий, напротив, снижался, составив во 2 группе 0,64 (0,60; 0,67) ( $p=0,001$  в сравнении с показателем до лечения;  $p<0,001$  в сравнении с показателем через 6 месяцев лечения;  $p<0,001$  в сравнении с показателем 1 группы после лечения).

Во 2 группе пиковая скорость на уровне ствола почечной артерии равнялась 85,00 (78,00; 89,00) см/с ( $p=0,020$  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) ( $p=0,013$  в сравнении с показателем до лечения;  $p=0,013$  в сравнении с показателем через 6 месяцев лечения;  $p=0,007$  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 ( $p=0,001$  в сравнении с показателем до лечения;  $p=0,012$  в сравнении с показателем через 6 месяцев лечения;  $p=0,019$  в сравнении с показателем 1 группы 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 ( $p<0,001$ ), так и в сравнении с 1 группой по окончании 18 месяцев наблюдения ( $p=0,002$ ). Индекс резистентности при изучении междольковых артерий у пациентов 2 группы снижался, составив 0,65 (0,58; 0,70) ( $p=0,046$  в сравнении с показателем до лечения;  $p=0,028$  в сравнении с показателем через 6 месяцев лечения). В 1 группе после 18 месяцев терапии лечения данный показатель составил 0,67 (0,60; 0,74) ( $p=0,014$  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]  $p<0,001$ .

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.

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.

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.

Изученные в ходе исследования маркеры (альдостерон, NT-proBNP, цистатин С) являются интегральными показателями риска развития сердечной, почечной и

сосудистой дисфункций, а их повышение у больных СД 2 типа может указывать на высокую вероятность прогрессирования вторичного КРС, что подтверждается результатами логистического и ROC-анализа.

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 плейотропным эффектам BNP, он также является перспективной точкой приложения эффекта фармакологических средств.

Применяемая нами 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, адренокортикотропный гормон, калий, оксид азота). Мозговой НУП, являясь антагонистом ренина, АТII и альдостерона, эффективно снижает синтез и функциональную активность альдостерона, тем самым обеспечивая кардионефропротекцию у больных СД 2 типа. Поэтому, внедрение в клиническую практику определение и прогнозирование уровня NT-proBNP, альдостерона и цистатина С у больных СД 2 типа позволит комплексно определять риски прогрессирования КРС и прогнозировать риски сердечной и почечной дисфункции.

## 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 больных 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 стволочных 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 C - 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 C ( $p=0,016$ ), 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 кардионепротекции 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, SCL-2, активаторов Tie-2, антител к TGF- $\alpha$  и эпирегулину как в монотерапии, так и в комбинации с ингибиторами неприлизина, ингибиторами РААС, прямыми ингибиторами ренина, агонистами GLP-1, ингибиторами SGLT-2.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Акаев Р.О., Крутиков Е. С., Цветков В. А., Чистякова С. И. Оценка показателей внутрипочечной гемодинамики в зависимости от уровня альдостерона и мозгового натрийуретического пептида у больных с вторичным кардиоренальным синдромом при сахарном диабете 2 типа /

Таврический медико-биологический вестник. – 2020 – Т. 23 – № 4 – С.38-45.

2. Акаев Р.О., Крутиков Е. С., Цветков В. А., Чистякова С. И. Эффективность эмпаглифлозина в комбинированной нефропротективной терапии у больных с сахарным диабетом 2-го типа/ Нефрология.- № 6.-Т. 25, (2021), С.56-62.

3. Акаев Р.О., Крутиков Е.С., Цветков В. А. Эффективность кардио- и нефропротекции у больных сахарным диабетом 2 типа при использовании различных комбинаций антигипертензивных препаратов/Таврический медико-биологический вестник. – 2021 – Т. 24 –№ 1 – С. 25-32.

4. Акаев Р.О., Крутиков Е. С., Цветков В. А., Чистякова С. И. Клиническое значение определения натрийуретических пептидов при диастолической дисфункции левого желудочка у больных с сахарным диабетом 2 типа / Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2021 – Т. 2 – № 3 – С. 56-61.

5. Акаев Р.О., Крутиков Е.С., Житова В.А. Применение искусственного интеллекта для оценки результатов капилляроскопии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа Bulletin of Medical Internet Conferences (ISSN 2224-6150) 2022 Volume 12 Issue 4

6. Акаев Р.О., Крутиков Е.С. Взаимосвязь уровня альдостерона с эхокардиографическими показателями больных при вторичном кардио-ренальном синдроме, развивающемся на фоне сахарного диабета 2 типа / Материалы IV Российской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Сахарный диабет – 2021: от мониторинга к управлению», 26-27 мая 2021г. – Новосибирск, 2021 – С.186.

7. Акаев Р.О., Крутиков Е.С., Житова В.А. Уровень мозгового натрийуретического пептида у больных с вторичным кардиоренальным синдромом /

Сборник тезисов VIII международного образовательного форума «РОССИЙСКИЕ ДНИ СЕРДЦА» Санкт-Петербург 22-24 апреля 2021г. - С.420.

8. Акаев Р.О. Изменения параметров внутривисочной гемодинамики у больных сахарным диабетом 2 типа / Материалы XXIV Международной медико-биологической конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье», 24 апреля 2021 г. С. 45-46.

9. Акаев Р.О., Крутиков Е.С., Житова В.А., Руденко М.А., Бурдин Д.В. Капилляроскопическая диагностика диабетической микроангиопатии с использованием искусственных нейронных сетей у пациентов с сахарным диабетом/ Казанский медицинский журнал. -2022.-№6.- Т.103, С.1040-1049.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ - артериальная гипертензия	СН - сердечная недостаточность
АД - артериальное давление	СНС - симпатическая нервная система
АДМА - асимметричный диметиларгинин	ФВ - фракция выброса
АП II - ангиотензин II	ХБП - хроническая болезнь почек
АУ - альбуминурия	ХСН - хроническая сердечная недостаточность
АФК - активные формы кислорода	ЧСС - частота сердечных сокращений
БРА - блокатор рецепторов ангиотензина II	ЭД - эндотелиальная дисфункция
ДН - диабетическая нефропатия	ANP - предсердный натрийуретический пептид
ингибитор	BNP - мозговой натрийуретический пептид
иАПФ - ангиотензинпревращающего фермента	DPP-4 - дипептидилпептидаза-4
ИБС - ишемическая болезнь сердца	GLP-1 - глюкагоноподобный пептид-1
КГ - контрольная группа	GLUT-4 - глюкозный транспортер типа 4
КПП - конечные продукты гликирования	HbA1c - гликированный гемоглобин
КРС - кардиоренальный синдром	IRS-1 - субстрат инсулинового рецептора-1
ЛПНП - липопротеины низкой плотности	MAP-киназа - митоген-активируемая протеинкиназа
НУП - натрийуретический пептид	MCP-1 - моноцитарный хемотаксический фактор-1
ПИР - прямые ингибиторы ренина	mTOR - мишень рапамицина у млекопитающих
ПОЛ - перекисное окисление липидов	NADPH - никотинамидаденин-динуклеотидфосфат
РААС - ренин-ангиотензин-альдостероновая система	NT- N-концевой мозговой проBNP - натрийуретический пропептид
СД - сахарный диабет	PI3K - фосфатидилинозитол-3-киназа
СКФ - скорость клубочковой фильтрации	

TGF- $\beta$  - трансформирующий фактор  
роста- $\beta$   
TNF- $\alpha$  - фактор некроза опухоли- $\alpha$   
VEGF - сосудистый эндотелиальный  
фактор роста

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

**Формат 60x84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Усл. печ. Л. 1.5. Тираж 100 экз.**  
**Отпечатано на полиграфической базе ГУП «Книжное издательство»**  
**364024, Чеченская Республика, г. Грозный, ул. Н. Назарбаева, 92,**  
**e-mail: grozizdat@mail.ru**



