ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК И ВОЗМОЖНОСТИ ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ДИАБЕТИЧЕСКОЙ АВТОНОМНОЙ КАРДИАЛЬНОЙ НЕЙРОПАТИЕЙ

М. Е. Стаценко, С. В. Туркина, С. С. Шалаева

*Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов,
кафедра амбулаторной и скорой медицинской помощи*

Представлены особенности нарушений функционального состояния почек у больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа с автономной кардиальной нейропатией. Обоснованы возможности применения мельдония в составе комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности как препарата, обладающего дополнительными нефропротективными свойствами.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, диабетическая автономная кардиальная нейропатия, функциональное состояние почек, мельдоний.

RENAL FUNCTION AND ADDITIONAL DRUG THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND DIABETIC CARDIAC AUTONOMIC NEUROPATHY

M. E. Statsenko, S. V. Turkina, S. S. Shalaeva

*Volgograd State Medical University,
Department for Internal Medicine of Dentistry and Pediatrics, Department for Military and Emergency Medicine*

The article assesses renal dysfunction in patients with chronic heart failure and diabetes type 2 accompanied by cardiac autonomic neuropathy. Combined therapy with meldonium, which exhibits renal protective properties, is considered a potential treatment for chronic heart failure.

Key words: chronic heart failure, diabetic cardiac autonomic neuropathy, renal function, meldonium.

Число пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) продолжает неуклонно расти, что связано с постарением населения, а также увеличением доли больных, имеющих факторы риска развития ХСН (артериальную гипертензию, сахарный диабет 2 типа, метаболический синдром, хроническую болезнь почек) [8].

Присутствие сахарного диабета 2 типа вообще и диабетической автономной кардиальной нейропатии (ДАКН), в частности, у пациентов с ХСН значительно ухудшает прогноз и течение. Сочетание «ишемического» и «метаболического» компонентов повреждения сопровождается не только более тяжелыми структурно-функциональными расстройствами со стороны сердечно-сосудистой системы, но и более значимым поражением почек у этой категории пациентов в рамках формирования кардиоренального синдрома. В отечественном исследовании РЭМБО-СД ХСН (Рациональная многокомпонентная терапия в борьбе с сахарным диабетом у больных ХСН) продемонстрировано, что сочетание ХСН и СД приводит к значимому уменьшению СКФ по сравнению с больными только СД, а также с изолированной ХСН.

Почки являются органом-мишенью и при ХСН, и при сахарном диабете. Анализ данных исследования ОРАКУЛ-РФ показал, что только 16 % пациентов с ХСН

имели СКФ >90 мл/мин/1,73 м², тогда как 28 % и 33 % пациентов классифицировались как ХБП 1 стадии и ХБП 2 стадии соответственно. В группе ХБП 1 стадии уровень альбуминурии составил: А1 — 9 %, А2 — 2 %. В группе ХБП 2 стадии — 11 % и 6 % соответственно, а А3 — 4 %. Показано, что одним из предикторов формирования ХБП у больных ХСН может быть симпатическая гиперреактивность.

Наряду с другими патогенетическими факторами активация симпатической нервной системы (СНС) может играть важную роль в формировании тяжести диабетической нефропатии (ДН) [9].

Наличие автономной кардиальной дисфункции у пациентов с СД 2 типа способствует формированию новых случаев ХБП у этой категории пациентов. В 10-летнем исследовании Jae-Seung Yun с соавт. (2015) показано, что уже на начальных стадиях АКН риск развития ХБП повышается в 1,79 раза, достигая 2,62 раза. К концу 10-летнего периода наблюдения у 36 % пациентов сформировалась 3 стадия ХБП по данным оценки СКФ [10]. Присутствие ДАКН является независимым фактором развития микроальбуминурии (МАУ) у пациентов с СД 2 типа независимо от возраста, пола, величины артериального давления и других предикторов МАУ. Однако оценка особенностей функционального

состояния почек у пациентов с ХСН и ДАКН до настоящего времени не проводилась.

В настоящее время отсутствует стандарт патогенетического лечения ДАКН в связи с наличием мультифакториального патогенеза ее развития, а проводимая терапия носит симптоматический и рекомендательный характер (мидодрин, октреотид при ортостатической гипотензии, а ингибиторы АПФ, бета-блокаторы при снижении толерантности к физической нагрузке). Поэтому представляется актуальной разработка оптимизации лечения больных ХСН в сочетании с ДАКН с учетом выявленных клинических особенностей у этой категории пациентов. Показано, что применение препаратов из группы р-foх ингибиторов свободных жирных кислот обладает дополнительным органопротективным и метаболически позитивным влиянием при их использовании у пациентов с ХСН и СД 2 типа [6], в том числе и у пациентов с ДАКН [5].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Выявить особенности функционального состояния почек у больных ХСН и ДАКН, а также оценить эффективность включения мельдония в состав комбинированной терапии на функциональное состояние почек у больных ХСН и диабетической автономной кардиальной нейропатией.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось в два этапа. В первый этап исследования было включено 90 пациентов в возрасте 45—70 лет с ХСН II—III функционального класса (ФК) по классификации ОССН (2002 г.) в раннем постинфарктном периоде (3—4 недели от развития инфаркта миокарда (ИМ) с зубцом Q или без него) и СД 2 типа с индивидуальными целевыми уровнями гликозилированного гемоглобина в соответствии с рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов (2013). Все больные получали базисную терапию ХСН (эналаприл, бисопролол, спиронолактон, ацетилсалициловая кислота, клопидогрель, симвастатин, при необходимости назначались петлевые диуретики, нитраты). Для коррекции нарушений углеводного обмена использовались глибенкламид/Гликлазид МВ ± метформин. Всем пациентам проводили пять стандартных тестов D. Ewing (1975), по результатам которых судили о наличии ДАКН [7]. Лица основной (I) группы имели признаки ДАКН, контрольная (группа II) представлена пациентами с ХСН и СД 2 типа без признаков ДАКН. Группы больных сопоставимы по основным клинико-демографическим показателям, по характеру проводимой базисной и гипогликемизирующей терапии. Исходная характеристика групп представлена в табл. 1.

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа, включенных в исследование

Показатель	Группа I (основная) ХСН + СД 2 тип + ДАКН	Группа II (контрольная) ХСН + СД 2 типа без ДАКН
Количество больных	60	30
Возраст, лет	62,2 ± 1,2	61,8 ± 1,6
Мужчины / женщины, абс/%	19/41 (31,6/68,4)	13/17 (43,4/56,6)
Длительность ГБ, лет	14,7 ± 0,8	14,6 ± 1,1
Длительность СД, лет	6,0 ± 1,4	5,4 ± 1,2
Длительность ИБС, лет	5,9 ± 2,0	5,8 ± 1,8
ИМ с зубцом Q/ без Q, абс/%	16/44 (26,6/73,4)	6/24 (20/80)
ФК ХСН	2,28 ± 0,39	2,23 ± 0,41
ФК I (%/ больных)	8,3 (5)	10,0 (3)
ФК II (%/ больных)	55,0 (33)	56,7 (17)
ФК III (%/ больных)	36,7 (22)	33,3 (10)
Дистанция 6-минутной ходьбы, м	335,08 ± 10,27	362,50 ± 7,38
ИМТ, кг/м ²	30,80 ± 0,62	32,30 ± 0,54
ЧСС, мин ⁻¹	69,5 ± 4,3	66,3 ± 2,0
САД, мм рт. ст.	123,2 ± 4,6	124,1 ± 3,5
ДАД, мм рт. ст.	73,8 ± 4,0	70,8 ± 2,9
HbA1c, %	7,68 ± 0,59	7,57 ± 0,48
Средняя доза эналаприла, мг/сут.	15,2 ± 2,0	18,1 ± 2,3
Средняя доза бисопролола, мг/сут.	7,2 ± 1,7	7,6 ± 1,9
Средняя доза спиронолактона, мг/сут.	58,7 ± 15,2	63,5 ± 14,8
Средняя доза ацетилсалициловой кислоты, мг/сут.	125,0	125,0
Средняя доза клопидогреля, мг/сут.	75,0	75,0
Средняя доза симвастатина, мг/сут.	24,2 ± 2,3	23,9 ± 3,1
Средняя доза глибенкламида/Гликлазида МВ, мг/сут.	10,2 ± 3,4 / 57,6 ± 4,6	8,2 ± 3,0 / 60,6 ± 5,3
Средняя доза метформина, мг/сут.	998,0 ± 26,3	1050,0 ± 25,4

Пациенты, имеющие клинические признаки ДАКН, были разделены на подгруппы по степени тяжести согласно рекомендациям Ewing D. J. (1985).

Все пациенты выполняли нагрузку в виде теста шестиминутной ходьбы (ТШХ), по результатам которого в совокупности с оценкой шкалы клинического состояния (ШОКС) (в модификации Мареева В.Ю., 2000) [3] устанавливался функциональный класс ХСН. Исследование *вариабельности ритма сердца* (ВРС) проводили на приборе «ВАРИКАРД -1.41» (Россия) [2]. Изучение функционального состояния почек включало определение концентрации креатинина в сыворотке крови методом Яффе; оценку суточной экскреции альбумина с мочой (АУ) методом иммуноферментного анализа; расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ. За клинически значимое снижение принимали значение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² [1].

Во второй этап работы было включено 60 пациентов с ХСН I—III ФК (по классификации ОССН 2002) ишемической этиологии и СД 2 типа и ДАКН. Пациенты были разделены на 2 группы: группа 1, основная, была представлена пациентами с ХСН и СД 2 типа ($n = 30$), 9 мужчин и 21 женщина; средний возраст ($62,0 \pm 1,8$) лет, которым в дополнение к базисной терапии ХСН назначался мелдоний (Милдронат, ООО «Фармстандарт», Россия) в дозе 1 г/сутки, перорально (по 500 мг два раза в сутки в первой половине дня) в течение 12 недель. Группа 2, контрольная, была представлена пациентами с ХСН и СД 2 типа ($n = 30$), 10 мужчин и 20 женщин; средний возраст ($60,7 \pm 1,6$) лет, которые получали только базисную терапию ХСН. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, проводимой базисной терапии хронической сердечной недостаточности и сахароснижающей терапии. Протокол исследования рассмотрен и одобрен Региональным этическим комитетом (протокол № 124-2010 от 25.02.2011).

Обработку результатов исследования проводили методами параметрической и непараметрической статистики. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее значение, m — ошибка среднего. Для оценки достоверности различий между показателями применяли t -критерий Стьюдента, точный метод Фишера. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке функционального состояния почек среди пациентов обследуемых групп были установлены следующие данные (табл. 2). Выявлено, что у больных I группы СКФ была достоверно ниже — ($62,0 \pm 4,8$) мл/мин/1,73 м² vs ($78,0 \pm 5,1$) мл/мин/1,73 м² во II группе. В I группе пациентов наиболее выраженное снижение СКФ было отмечено у пациентов с тяжелыми проявлениями ДАКН, ($58,80 \pm 2,03$) мл/мин/1,73 м² vs ($65,30 \pm 2,05$) мл/мин/1,73 м² в начальной стадии, $p < 0,05$.

Таблица 2

Показатели функционального состояния почек у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа, включенных в исследование

Показатель	I группа ХСН + СД + ДАКН	II группа ХСН + СД без ДАКН
Креатинин крови, мкмоль/л	97,93 ± 10,48	101,56 ± 8,95
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	62,0 ± 4,8*	78,0 ± 5,1
Альбуминурия, мг/сутки	292,82 ± 6,53	283,8 ± 4,17

*Достоверность различия между группами при $p < 0,05$.

Анализ показателей, характеризующих функциональное состояние почек у пациентов с ХСН и ДАКН, в зависимости от тяжести последней, продемонстрировал, что с утяжелением вегетативной дисфункции ухудшаются и показатели, характеризующие клубочковые функции почек. Уровень АУ составил ($292,82 \pm 6,53$) мг/сутки vs ($283,8 \pm 4,17$) мг/сутки в I и II группах соответственно ($p > 0,05$). Обращает на себя внимание, что у пациентов ХСН и тяжелой стадией ДАКН выраженность АУ была статистически значимо более высокой (табл. 3).

Выраженность альбуминурии в группе пациентов с ХСН и ДАКН коррелировала с показателями пробы Вальсальвы ($r = -0,42$, $p < 0,05$), вариабельности ЧСС ($r = -0,36$, $p < 0,05$), Шелонга ($r = 0,55$, $p < 0,05$); а также практически со всеми показателями оценки ВРС.

Таким образом, у больных ХСН в сочетании с ДАКН выявлены более значимые изменения в клубочковом

Таблица 3

Показатели функционального состояния почек у больных с хронической сердечной недостаточностью и диабетической автономной кардиальной нейропатией в зависимости от тяжести ДАКН

Показатель	Атипичная стадия $n = 16$	Начальная стадия $n = 9$	Средняя стадия $n = 14$	Тяжелая стадия $n = 21$
Креатинин крови, мкмоль/л	95,99 ± 6,39	91,35 ± 3,43	98,69 ± 6,57	101,41 ± 2,09*
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	62,20 ± 7,13	65,30 ± 2,05	63,40 ± 5,26	58,80 ± 2,03*
АУ, мг/сут.	294,2 ± 3,8	284,5 ± 4,0*	292,5 ± 357,0	298,75 ± 4,80*

*Достоверность различий между начальной и тяжелой стадией ДАКН при $p < 0,05$.

аппарате почек, о чем свидетельствует достоверное снижение СКФ, увеличение распространенности клинически значимого снижения фильтрационной функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²), что значительно утяжеляет течение заболевания и ухудшает прогноз у этой категории пациентов. Отмеченные изменения функционального состояния почек в группе больных с ХСН и ДАКН тесно коррелируют с неблагоприятными показателями дисфункции автономной регуляции сердечной деятельности — клиническими пробами Эвинга, а также показателями оценки ВСР.

При оценке влияния проводимой 12-недельной терапии мельдонием в составе комбинированной терапии ХСН у больных СД 2 типа с ДАКН отмечено, что в основной группе больных, дополнительно получавшей терапию мельдонием в суточной дозе 1000 мг, уровень креатинина сыворотки крови практически не изменился как в основной, так и в контрольной группе. СКФ в 1-й группе пациентов увеличилась на 9,7 % vs 3,5 % во второй ($p > 0,05$). Обращает на себя внимание, что уровень альбуминурии в 1-й группе больных статисти-

чески значимо снизился на 13 % vs 5 % во 2-й группе (табл. 4). Следует отметить, что улучшение функции почек и восстановление вегетативного тонуса в группе пациентов, принимающих мельдоний в составе комбинированной терапии, носило зависимый характер. Проведенный корреляционный анализ выявил появление достоверных связей в группе больных, получавших мельдоний в составе базисной терапии между SDNN и СКФ ($r = 0,44$; $p < 0,05$), между SDNN и АУ ($r = -0,52$; $p < 0,05$), а также между ТР и уровнем АУ ($r = -0,39$; $p < 0,05$) и СКФ ($r = 0,37$; $p < 0,05$). Уменьшение в процессе лечения влияния волн LF умеренно коррелировало с уровнем креатинина крови ($r = 0,50$; $p < 0,05$), а увеличение уровня волн HF со снижением АУ ($r = -0,52$; $p < 0,05$). Изменение IC было достоверно взаимосвязано со снижением креатинина крови ($r = 0,45$; $p < 0,05$).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о присутствии у мельдония нефропротективных свойств, что имеет важное значение для пациентов с ХСН и СД 2 типа, как фактор снижения сердечно-сосудистого риска [4].

Таблица 4

Влияние 12-недельной базисной терапии хронической сердечной недостаточности с включением мельдония на показатели функционального состояния почек у больных с хронической сердечной недостаточностью и диабетической автономной кардиальной нейропатией

Показатель	Основная группа Базисная терапия+ мельдоний $n = 30$			Контрольная группа Базисная терапия $n = 30$		
	исходно	12 недель	$\Delta\%$	исходно	12 недель	$\Delta\%$
Креатинин крови, мкмоль/л	103,6 ± 5,2	95,7 ± 5	-7,6	92,2 ± 4,3	89,8 ± 4,8	-2,7
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	64,0 ± 5,0	70,2 ± 6,4	9,7	65,0 ± 4,7	67,3 ± 7,5	3,5
Альбумин мочи мг/сут.	294,7 ± 10,7	256,5 ± 12,8*	-12,9	290,9 ± 3,7	276,03 ± 14,60	-1,2

*Достоверность различий с показателями до лечения ($p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У больных ХСН в сочетании с ДАКН по сравнению с пациентами без ДАКН отмечено более значимое снижение СКФ, усугубляющееся по мере утяжеления ДАКН.

2. Показатели, характеризующие клубочковую функцию почек, ухудшаются по мере утяжеления вегетативной дисфункции, уровень альбуминурии у пациентов с тяжелой стадией автономной кардиальной нейропатии был статистически значимо выше по сравнению с пациентами с начальными проявлениями ДАКН.

3. 12-недельная терапия мельдонием в составе комбинированной терапии ХСН у больных с ХСН и ДАКН статистически значимо улучшает показатели функционального состояния почек, что отразилось значимым снижением альбуминурии в основной группе пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой // Сахарный диабет. — 2013; 6-й выпуск. (1S): 1—120.

2. Баевский, Р. М. Методические рекомендации по анализу variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (анализ «коротких» записей) / Р. М. Баевский, Г. Г. Иванов, Л. В. Чирейкин и др. — М., 2001. — 48 с.

3. Беленков, Ю. Н. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности / Ю. Н. Беленков, В. Ю. Мареев. — М.: Медиа Медика, 2000. — 266 с.

4. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек — стратегии кардио-нефропротекции. Национальные рекомендации. 2013: Российское кардиологическое общество (РКО), Научное общество нефрологов России (НОНР), Национальное общество по изучению атеросклероза (НОА).

5. Стаценко М. Е., Туркина С. В., Беленкова С. В. Возможности применения милдроната у больных с хронической сердечной недостаточностью с сахарным диабетом 2 типа и автономной кардиальной нейропатией // Российский кардиологический журнал. — 2009. — № 3 (77). — С. 69—75.

6. Стаценко М. Е., Туркина С. В., Толстов С. Н. Место р-Фох-ингибиторов свободных жирных кислот в комбинированной терапии сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа // Российский кардиологический журнал. — 2011. — № 2 (88). — С. 102—110.

7. American Diabetes Association and American Academy of Neurology: Report and recommendations of the San Antonio Conference on diabetic neuropathy (Consensus Statement) // *Diabetes* 37. — 1988. — С. 1000—1004; Ewing D. J., Campbell I. W., Murray H., Neilson J. M., Clarke B. F. Immediate heart-rate response to standing: simple test for autonomic neuropathy in diabetes // *BMJ*. — №1. — 1978. — С. 145—147.

8. Heart Disease and Stroke Statistics — 2015 Update: A Report From The American Heart Association / D. Mozaffarian, et al. // *Circulation*. — 2015. — № 131 (4). — P. 29—322.

9. Ibrahim M. Salman. Cardiovascular Autonomic Dysfunction in Chronic Kidney Disease: a Comprehensive Review *Curr Hypertens Rep* (2015) 17:59 DOI 10.1007/s11906-015-0571-z.

10. *Jae-Seung Yun, Yu-Bae Ahn, Ki-Ho Song, Ki-Dong Yoo, Hyung-Wook Kim, Yong-Moon Park, Seung-Hyun Ko.* The association between abnormal heart rate variability and new onset of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes: A ten-year follow-up study // *Diabetes Research and Clinical Practice*. — 2015. — Vol. 108. — P. 31—37.

Контактная информация

Стаценко Михаил Евгеньевич — д. м. н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: mestatsenko@rambler.ru