

© Е.С. Крутиков, В.А. Житова, 2016
УДК 616 – 009.12+616.61 : 616.611- 001

Е.С. Крутиков¹, В.А. Житова²

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТИЛЭТИЛПИРИДИНОЛА ПРИ ЛЕЧЕНИИ НЕФРОПАТИИ У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-го ТИПА

¹Кафедра пропедевтики внутренней медицины Медицинской академии им. С.И. Георгиевского Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского; ²Медицинский центр «Авиценна», г. Симферополь, Россия

E.S. Krutikov¹, V.A. Zhitova²

THE EFFECTIVENESS OF METHYLETHYLPIRIDINOL IN THE TREATMENT OF NEPHROPATHY IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE I

¹Department of propedeutic of internal medicine S.I Georgievsky Medical academy V.I.Vernadsky Crimean Federal University, ²Medical center Avicenna, Simferopol, Republic of Crimea, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ: оценка эффективности нефропротекторных свойств метилэтилпиридинола у больных с сахарным диабетом (СД) I типа. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 34 пациента с СД I типа с признаками диабетической нефропатии. Больным проводили лечение метилэтилпиридинолом с определением до и после курса терапии показателей альбуминурии, активности фактора Виллебранда (vWF), адгезии и агрегации тромбоцитов. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** До начала лечения у больных диагностировали микроальбуминурию АУ (91,2%), повышение активности vWF, адгезии и агрегации тромбоцитов. У 60,6% больных выявлено снижение СКФ, а у 9,1% – гиперфльтрация. Выявлено снижение пиковой и конечно-диастолической скорости кровотока в сегментарной почечной артерии справа. После курса лечения у больных отмечалась положительная динамика: показатели адгезии и агрегации тромбоцитов были идентичны значениям контроля; увеличилось количество больных с нормальными показателями СКФ; отмечалось улучшение кровотока в сегментарных почечных артериях. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** У пациентов с СД I типа отмечалось повышение функциональной активности тромбоцитов и развитие эндотелиальной дисфункции. Терапия метилэтилпиридинолом приводила к нормализации данных показателей, что дает возможность включать метилэтилпиридинол в комплексное лечение диабетической нефропатии.

Ключевые слова: сахарный диабет, нефропатия, лечение.

ABSTRACT

THE AIM: To estimate the effectiveness of nephroprotective properties of methylethylpiridinol in patients with type I diabetes mellitus (DM). **PATIENTS AND METHODS.** We examined 34 patients with type I DM with signs of diabetic nephropathy. All patients were treated by methylethylpiridinol. Before and after the course of therapy we determined albuminuria levels, vWF activity, adhesion and aggregation of platelets. **RESULTS.** Prior to treatment in patients with diabetes was diagnosed microalbuminuria MA (91.2%), increase of vWF activity, platelet adhesion and aggregation. Glomerular filtration rate decrease revealed in 60.6% of patients, and hyperfiltration in 9.1% of patients. Revealed decrease of the peak and end-diastolic flow velocity in right segmental renal artery. After treatment was detected the positive dynamics in patients. Decreased adhesion and aggregation of platelets to level of control group. Decreased vWF activity. Increased the number of patients with normal glomerular filtration rate. An improvement of blood flow in segmental renal artery. **CONCLUSIONS.** In patients with type I diabetes noticed the platelets functional activity increase and development of endothelial dysfunction. Therapy by methylethylpiridinol normalized these factors which provided inclusion of methylethylpiridinol in complex diabetic nephropathy treatment.

Key words: diabetes mellitus, nephropathy, treatment.

ВВЕДЕНИЕ

Длительное течение сахарного диабета (СД) при наличии выраженной гипергликемии и отсутствии компенсирующих факторов способствует развитию диабетической нефропатии (ДН), проявляющейся повреждением сосудов клубочков,

нарушением в них кровообращения, альбуминурией, а затем протеинурией с исходом в нефросклероз.

В патогенезе ДН решающее значение имеют следующие патогенетические факторы. Гипергликемия приводит к активации протеинкиназы С, которая усиливает процессы пролиферации клеток, образование различных цитокинов, тканевых факторов роста. При этом нарушается

Крутиков Е.С. Россия, 295024, г. Симферополь, ул. 60 лет Октября, д. 30. Медицинская академия им. С.И. Георгиевского Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского. Тел.: +7-978-836-87-01, E-mail: nephrostar@yandex.ru

синтез, повреждается эндотелий, протеингликанов на базальных мембранах сосудов клубочков [1–3]. Снижение секреции эндотелиального релаксирующего фактора и других факторов, регулирующих тонус почечных сосудов, приводит к внутриклубочковой гипертензии. Длительное прессирующее воздействие внутри капилляров клубочков сопровождается постепенным повреждением сосудистых и паренхиматозных внутрипочечных структур с повышением проницаемости базальных мембран для белков и липидов. Белки средней молекулярной массы попадают в мочу и вместе с липидами откладываются в межкапиллярных пространствах. Развиваются процессы склерозирования клубочков, атрофируются почечные канальцы [4]. При нарушении азотистого обмена с развитием диабетической диспротеинемии (повышение в сыворотке крови относительного содержания α_2 -глобулинов, гаптоглобинов, С-реактивного белка и фибриногена) на фоне увеличенной проницаемости сосудов создаются условия для инфильтрации субэндотелиального пространства грубодисперсными белками. Все вышеперечисленные факторы вызывают нарушения внутрипочечной гемодинамики (в том числе избыточное тромбообразование), усугубляющие склеротические изменения в почках [5, 6].

Таким образом, для профилактики и лечения ДН в первую очередь необходимо нормализовать уровень глюкозы в крови и в дальнейшем эффективно контролировать его. Необходимо стабилизировать центральное и внутриклубочковое артериальное давление. На ранних этапах это способствует снижению гиперфильтрации, а в дальнейшем – снижению протеинурии и замедлению склерозирования почек.

Немаловажным остается и воздействие на реологические свойства крови (процессы коагуляции и тромбообразования). Для этого успешно применяются ангиопротекторы, антикоагулянты и антиагреганты, такие как гепарин и его производные, ацетилсалициловая кислота, пентоксифиллин, клопидогрель, сулодексид и др. [7, 8] Однако, ввиду большого количества побочных действий одних и высокой стоимости других, длительное применение данных препаратов не всегда возможно. В этой связи возникает актуальность поиска новых средств, воздействующих на почечную гемодинамику, которые можно использовать для лечения и профилактики ДН.

В подобной ситуации особый интерес представляет отечественный препарат «Метилэтилпиридинол», обладающий антиагрегантным, фи-

бринолитическим, ангиопротекторным и антиоксидантным свойствами. Метилэтилпиридинол успешно применяют при лечении диабетической ретинопатии (в том числе при микротромбозах сосудов сетчатки), а также в комплексной терапии нарушений мозгового кровообращения. Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности нефропротекторных свойств метилэтилпиридинола у больных с СД I типа.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Нами в условиях терапевтического стационара ГБУЗ РК «Симферопольская городская клиническая больница №7» было обследовано 34 больных с СД I типа. Средний возраст пациентов составил $34 \pm 4,7$ года. В исследовании принимали участие 18 (52,9%) мужчин и 16 (47,1%) женщин.

Все пациенты находились в состоянии субкомпенсации по основному заболеванию и имели признаки ДН, которая была диагностирована на основании длительного (более 3 мес) снижения СКФ и/или высокого уровня альбуминурии. Средний уровень креатинина в сыворотке крови составил $186,7 \pm 21,3$ мкмоль/л.

Артериальная гипертензия (АГ) диагностирована у 11 (32,4%), диабетическая ретинопатия (непролиферативная) – у 27 (79,4%), диабетическая полинейропатия – у 8 (23,5%) больных.

Всем пациентам проводили комплексное обследование и лечение (инсулин, статины, ингибиторы АПФ/блокаторы рецепторов к ангиотензину II) согласно принятым протоколам.

Критериями исключения из исследования явились: неконтролируемая АГ, тяжелые нарушения сердечного ритма, хроническая болезнь почек (ХБП) СЗб стадии и выше, хроническая артериальная недостаточность (ХАН) Пб стадии и выше, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) Пб стадии и выше, острое нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и/или инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе, пролиферативная ретинопатия.

Всем больным проводили лечение метилэтилпиридинолом («Кардиоксипин», ОАО «Биосинтез») в дозировке 600 мг внутривенно капельно на изотоническом растворе хлорида натрия, курсом 12 инъекций.

До и после курса лечения определяли следующие показатели: уровень альбуминурии (АУ) методом ИФА, активность фактора Виллебранда (vWF) по J. Hiadovec (1978), адгезивная (модифицированным методом оценки ретенции тромбоцитов на стеклянных шариках) и агрегационная

способность тромбоцитов (методом индукции с АДФ). Расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) проводили по формуле СКД-EPI. С помощью доплерографии исследовали показатели почечного кровотока на уровне сегментарных и долевых артерий на аппарате «Toshiba APLIO XG» (SSA-790A).

Контрольная группа состояла из 20 практически здоровых людей, сопоставимых по полу и возрасту.

Статистический анализ результатов исследования проводили с использованием пакетов прикладных статистических программ «PlanMaker Professional 2012», «Statistica 8.0 for Windows», США. Данные представлены при нормальном распределении в виде среднего арифметического \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$), при асимметричном – в виде медиана и интерквартильный размах (Me, 25% квартиль; 75 квартиль). Для сравнения количественных данных использовали U-тест Манна–Уитни или t-критерий Стьюдента. Для сравнения качественных данных применялся точный критерий Фишера. Оценку силы связи между количественными признаками проводили с помощью рангового коэффициента корреляции (R_s) Спирмена. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При обследовании до начала лечения у 91,2% больных с СД средний уровень АУ составил $186,4 \pm 21,2$ мг/сут. В группе контроля экскреция альбумина с мочой была значимо ниже: $14,6 \pm 1,7$ мг/сут, $p = 0,001$.

Исследование активности vWF также выявило статистически значимое повышение данного по-

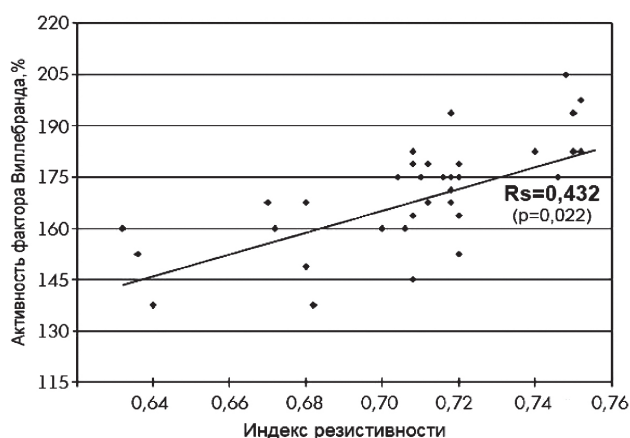


Рис. 1. Взаимосвязь между активностью фактора Виллебранда и индексом резистивности у больных с СД I типа.

казателя среди больных: 172 [158; 184]% против 85 [78; 91]% в контрольной группе ($p = 0,006$).

Функциональная активность тромбоцитов у пациентов с СД была выше, чем в контроле. Это подтверждалось повышением адгезии до $57,8 \pm 3,8\%$ ($p = 0,024$) и агрегации до $85,0 \pm 4,6\%$ ($p = 0,020$) тромбоцитов. В контроле данные показатели составили $33,9 \pm 2,1$ и $70,0 \pm 3,8\%$ соответственно.

При расчете СКФ по формуле СКД-EPI у больных: в 30,3% случаев определяли нормальные показатели, у 60,6% больных выявлено снижение СКФ, а у 9,1% диагностировали гиперфильтрацию. При доплерографии сосудов почек было отмечено снижение пиковой скорости кровотока ($p = 0,023$ в сравнении с контролем) и конечно-диастолической ($p = 0,020$) в сегментарной почечной артерии справа (таблица). Индекс резистивности при этом был на 6% выше в сравнении с контролем ($p = 0,046$).

Нами была выявлена прямая корреляционная взаимосвязь между активностью vWF и индексом резистивности сегментарных почечных артерий на уровне $R_s = 0,432$ ($p = 0,022$) (рис. 1).

После курса внутривенного лечения метилэтилпиридином у больных с СД I типа отмечалась положительная динамика. Так, по сравнению с показателями до лечения уменьшились активность vWF до 138 [116; 157]% ($p = 0,023$) (рис. 2), адгезия тромбоцитов до 37,2 [33,4; 41,1]% ($p = 0,002$) (рис. 3). Отмечалось также снижение агрегационной способности тромбоцитов до 56 [51; 60]% ($p = 0,004$) (рис. 4). Показатели адгезии и

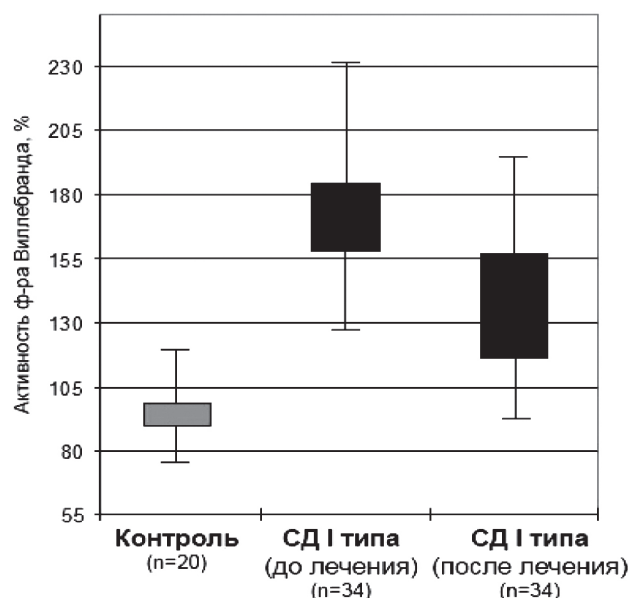


Рис. 2. Активность фактора Виллебранда до и после лечения.

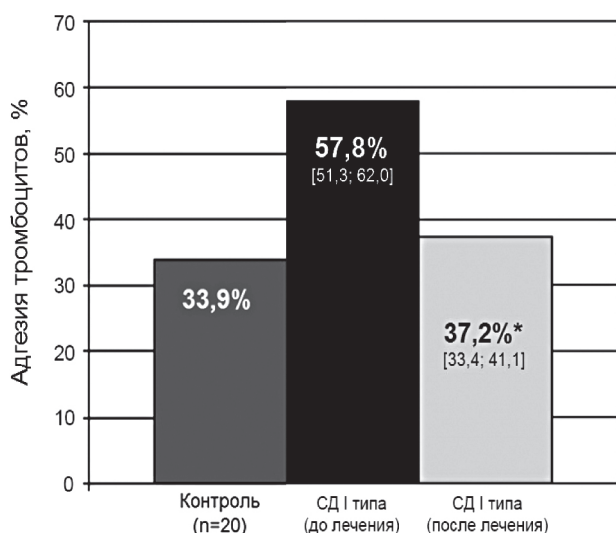


Рис. 3. Адгезия тромбоцитов до и после лечения.

агрегации тромбоцитов после курса лечения были практически идентичны значениям в контрольной группе.

Терапия метилэтилпиридином оказала положительное влияние на нормализацию СКФ (рис. 5). Увеличилось количество больных с показателями СКФ 90–129 мл/мин с 30,3 до 39,4%

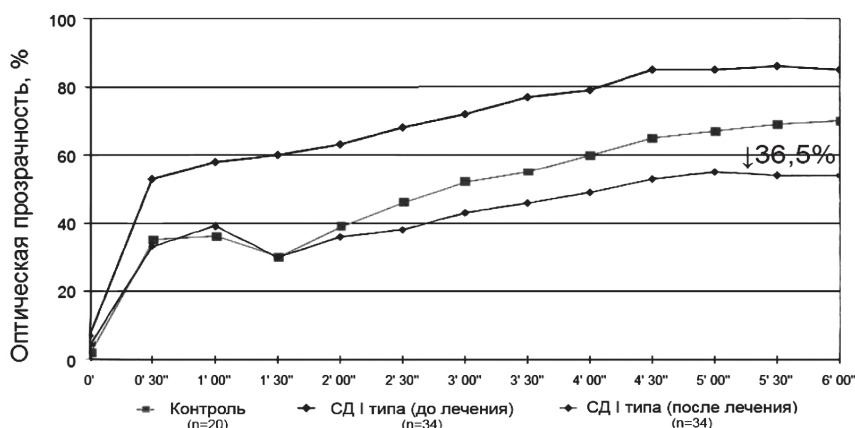


Рис. 4. Агрегационная способность тромбоцитов до и после лечения.

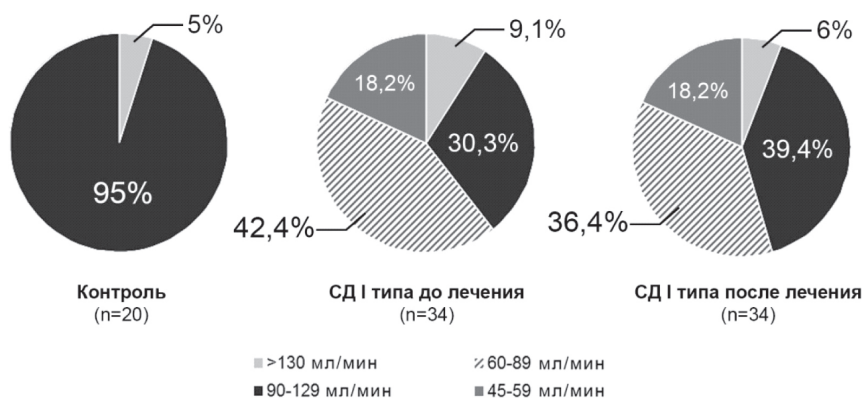


Рис. 5. СКФ до и после лечения.

($p=0,016$). При этом уменьшилась доля пациентов со значениями СКФ менее 89 мл/мин, также и с гиперфилтрацией. При этом следует отметить, что уровень альбуминурии у больных после терапии имел лишь тенденцию к снижению.

Исследование почечных сосудов у больных после курса лечения показало повышение пиковой и конечно-диастолической скоростей в сегментарных почечных артериях справа (см. таблицу). Индекс резистивности при этом остался без изменений, что скорее всего было связано с короткой продолжительностью курса лечения метилэтилпиридином.

ОБСУЖДЕНИЕ

У больных с СД I типа отмечалось нарушение функциональных свойств тромбоцитов в виде усиленной адгезии и агрегации. Данные изменения могут иметь несколько причин. Во-первых, в условиях хронической гипергликемии происходит гликирование поверхностных белков тромбоцитов, в результате чего повышается активность проагрегантных белков – протеинкиназы C и PAR-I. Во-вторых, в условиях дефицита инсулина уменьшается экспрессия рецептора простаглицлина.

При этом нарушается равновесие между простаглицлином (ингибитором агрегации) и тромбоксаном (стимулятором агрегации) в пользу последнего [9, 10]. И в третьих, эндотелиальная дисфункция, имеющая место уже на ранних стадиях СД, также усиливает прокоагулянтную активность сыворотки крови и активирует тромбоциты. Нарушение тромбоцитарного звена гемостаза является одним из ведущих факторов развития диабетической микроангиопатии, в том числе и нефропатии. Это продемонстрировали наши исследования по имеющейся взаимосвязи между активностью vWF и индексом резистивности почечных артерий на основе данных доплеровского исследования.

Лечение метилэтилпиридином приводило к снижению функциональной активности тромбоцитов: уменьшению их адгезивных и агрегационных

Результаты доплерографии сосудов почек на уровне сегментарных артерий до и после лечения

| Показатель | Контроль (n=20) | СД I типа до лечения (n=34) | СД I типа после лечения (n=34) |
|---------------------------------------|-------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| Пиковая скорость, см/с | 108 [98; 115] | 63 [57; 70]* | 68 [62; 73]** |
| Конечно-диастолическая скорость, см/с | 36 [32; 39] | 24 [20; 28]* | 26 [23; 29]** |
| Индекс резистивности | 0,67 [0,64; 0,70] | 0,71 [0,68; 0,74]* | 0,70 [0,69; 0,74] |

* $p < 0,05$ статистически значимое различие с контрольной группой; ** $p < 0,05$ статистически значимое различие с показателями до лечения.

свойств. Снижение активности vWF после курса терапии свидетельствовало о положительном влиянии метилэтилпиридинола не только на тромбоциты, но и на дисфункцию эндотелия. Данные изменения, возможно, приводили к улучшению показателей почечного кровотока. У многих больных после комплексной терапии, включавшей метилэтилпиридинол, СКФ нормализовалась. Это, вероятно, связано с нормализацией реологических свойств крови (уменьшение ее вязкости) и улучшением микроциркуляции в почечных сосудах. Отсутствие динамики мы объясняем небольшим периодом наблюдения.

Таким образом, метилэтилпиридинол, который уже применяется в качестве ангиопротектора при лечении диабетической ретинопатии, можно также рекомендовать и для комплексного лечения диабетической нефропатии. Обладая ангиопротекторным, антиагрегантным, фибринолитическим и антиоксидантным свойствами, метилэтилпиридинол способен не только затормозить повреждение сосудов, но и улучшить показатели функции почек у больных с СД I типа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с СД I типа отмечалось повышение функциональной активности тромбоцитов (увеличение их адгезии и агрегации), развитие эндотелиальной дисфункции (усиление активности фактором Виллебранда) на фоне снижения почечного кровотока. При этом была выявлена корреляционная взаимосвязь между фактором Виллебранда и индексом резистивности сегментарной почечной артерии по данным доплеровского исследования сосудов почек. Терапия метилэтилпиридинолом приводила к нормализации функции тромбоцитов (адгезии и агрегации тромбоцитов) и снижению эндотелиальной дисфункции (активности фактора Виллебранда), а также улучшению скоростных показателей кровотока в сегментарной почечной артерии. Улучшение показателей функции тромбоцитов, состояния эндотелия и нормализации СКФ у больных с СД I типа дает

возможность рассматривать метилэтилпиридинол в качестве нефропротектора в комплексном лечении ДН.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. van den Oever IAM, Raterman HG, Nurmohamed MT et al. Endothelial Dysfunction, Inflammation, and Apoptosis in Diabetes Mellitus. *Mediators of Inflammation* 2010;ID 792393. doi:10.1155/2010/792393
2. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Кисина АА и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению диабетической нефропатии. *Нефрология* 2015; 19(1): 67-77 [Smirnov AV, Dobronravov VA, Kisina AA i dr. Clinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniiu diabeticheskoj nefropatii. *Neftrologiia* 2015; 19(1): 67-77].
3. Бобкова ИН, Шестакова МВ, Щукина АА. Диабетическая нефропатия – фокус на повреждение подоцитов. *Нефрология* 2015;19(2):33-44 [Bobkova IN, Shestakova MV, Shchukina AA. Diabeticheskaia nefropatiia – fokus na povrezhdenie podotcitov. *Neftrologiia* 2015;19(2):33-44].
4. Ozougwu JC, Obimba KC, Belonwu CD, Unakalamba CB. The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *J Physiol Pathophysiol* 2013; 4(4):46–57. doi:10.5897/JAP2013.0001
5. Kyrgios I, Maggana I, Giza S et al. Suboptimal glycaemic control enhances the risk of impaired prothrombotic state in youths with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes & Vascular Disease Research* 2014;11(3):208–216
6. Nazratuna N, Mahmooda AA, Kuppusamy UR et al. Diabetes mellitus exacerbates advanced glycation end product accumulation in the veins of end-stage renal failure patients. *Vascular Medicine* 2006;11:245–250
7. Ferreira JL, Gómez-Hospital JA, Dominick J. Angioliillo Platelet abnormalities in diabetes mellitus. *Diabetes & Vascular Disease Research* 2010;7(4):251–259. doi:10.1177/1479164110383994
8. Hall HM, Banerjee S, McGuire DK. Variability of clopidogrel response in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes & Vascular Disease Research* 2011;8(4):245–253
9. Бондаренко ИЗ, Ширшина ИА. Механизмы тромбообразования, ассоциированные с сахарным диабетом: что определяет прогноз интервенционного вмешательства? *Сахарный диабет* 2013; (3):58–63. doi:http://dx.doi.org/10.14341/2072-0351-95 [Bondarenko IZ, Shirshina IA. Mehanizmy tromboobrazovaniia, assotcirovanny'e s saharnym diabetom: chto opredeliaet prognoz interventcionnogo vmeshatel'stva? *Saharnyi`i` diabet*. 2013;(3):58–63. doi:http://dx.doi.org/10.14341/2072-0351-95]
10. Randriamboavonjy V, Fleming I. Insulin, insulin resistance, and platelet signaling in diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(4):528–530. doi:http://dx.doi.org/10.2337/dc08-1942

Сведения об авторах:

Проф. Крутиков Евгений Сергеевич
Россия, 295024, г. Симферополь, ул. 60 лет Октября, д. 30.
Медицинская академия им. С.И. Георгиевского Крымско-го федерального университета им. В.И. Вернадского, кафе-

дра пропедевтики внутренней медицины, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой. Тел.: +7-978-836-87-01, E-mail: nephrostar@yandex.ru

Prof. Evgeniy S. Krutikov MD, PhD, DMedSci

Affiliations: Russia, 295024, Simferopol, 60 years of October str., 30. Medical Academy named after S.I. Georgievsky of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Department of propedeutics of Internal Medicine, chair of department. Phone: +7-978-836-87-01, E-mail: nephrostar@yandex.ru

Житова Виктория Андреевна

Россия, 295017, г. Симферополь, пр. Победы, д. 33а. Меди-

цинский центр «Авиценна», нефролог. Тел.: +7-978-835-00-18, E-mail: viki.jitowa@yandex.ru

Viktoriya A. Zhitova, MD

Affiliations: Russia, 295017, Simferopol Pobedi pr., 33a. Medical center «Avicenna», nephrologist. Phone:+7-978-835-00-18, E-mail: viki.jitowa@yandex.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 10.04.2016 г.

Принята в печать: 30.06.2016 г.