

Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 1(27)

2022 г.

Учредитель

Государственное учреждение
«Республиканский научно-
практический центр
радиационной медицины
и экологии человека»

Журнал включен в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования диссертационных исследований по медицинской и биологической отраслям науки (31.12.2009, протокол 25/1)

Журнал зарегистрирован
Министерством информации
Республики Беларусь,
Свид. № 762 от 6.11.2009

Подписано в печать 30.04.22
Формат 60×90/8. Бумага мелованная.
Гарнитура «Times New Roman».
Печать цифровая. Тираж 130 экз.
Усл. печ. л. 18,75. Уч.-изд. л. 12,45.
Зак. 170.

Издатель ГУ «Республиканский
научно-практический центр
радиационной медицины и
экологии человека»
Свидетельство N 1/410 от 14.08.2014

Отпечатано в КУП
«Редакция газеты
«Гомельская праўда»
г. Гомель, ул. Полесская, 17а

ISSN 2074-2088

Главный редактор, председатель редакционной коллегии

А.В. Рожко (д.м.н., доцент)

Редакционная коллегия

В.С. Аверин (д.б.н., профессор, зам. гл. редактора), В.В. Аничкин (д.м.н., профессор), В.Н. Бебяковский (д.м.н., профессор), К.Н. Буздакин (к.т.н., доцент), Н.Г. Власова (д.б.н., профессор, научный редактор), А.В. Величко (к.м.н., доцент), И.В. Веялкин (к.б.н., доцент), А.В. Воропаева (к.б.н., доцент), Д.И. Гавриленко (к.м.н.), А.В. Жарикова (к.м.н.), С.В. Зыблева (к.м.н., доцент, отв. секретарь), С.А. Игумнов (д.м.н., профессор), А.В. Коротаев (к.м.н., доцент), А.Н. Лызикив (д.м.н., профессор), А.В. Макарич (к.м.н., доцент), С.Б. Мельнов (д.б.н., профессор), В.М. Мицура (д.м.н., доцент), Я.Л. Навменова (к.м.н., доцент), Э.А. Надыров (к.м.н., доцент), И.А. Новикова (д.м.н., профессор), Э.Н. Платошкин (к.м.н., доцент), Э.А. Повелица (к.м.н.), А.С. Подгорная (к.м.н.), Ю.И. Рожко (к.м.н., доцент), И.П. Ромашевская (к.м.н.), М.Г. Русаленко (к.м.н., доцент), А.П. Саливончик (к.б.н.), А.Е. Силин (к.б.н., доцент), А.Н. Стожаров (д.б.н., профессор), И.О. Стома (д.м.н., доцент), Н.И. Шевченко (к.б.н., доцент), Ю.И. Ярец (к.м.н., доцент)

Редакционный совет

Е.Л. Богдан (МЗ РБ, Минск), А.В. Аклеев (д.м.н., профессор, Челябинск), О.В. Алейникова (д.м.н., чл.-кор. НАН РБ, Минск), С.С. Алексанин (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Д.А. Базыка (д.м.н., профессор, Киев), А.П. Бирюков (д.м.н., профессор, Москва), Л.А. Бокерия (д.м.н., академик РАН и РАМН, Москва), А.Ю. Бушманов (д.м.н., профессор, Москва), И.И. Дедов (д.м.н., академик РАМН, Москва), В.И. Жарко (Минск), М.П. Захарченко (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Л.А. Ильин (д.м.н., академик РАМН, Москва), К.В. Котенко (д.м.н., профессор, Москва), В.Ю. Кравцов (д.б.н., профессор, Санкт-Петербург), Н.Г. Кручинский (д.м.н., профессор, Пинск), Т.В. Мохорт (д.м.н., профессор, Минск), Д.Л. Пиневиц (МЗ РБ, Минск), В.Ю. Рыбников (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Н.Д. Тронько (д.м.н., чл.-кор. НАН, акад. НАМН Украины, Киев), А.Л. Усс (д.м.н., профессор, Минск), В.А. Филонюк (к.м.н., доцент, Минск), Р.А. Часнойть (к.э.н., Минск), В.Д. Шило (Минск)

Технический редактор

С.Н. Никонович

Адрес редакции 246040 г. Гомель, ул. Ильича, д. 290,
ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», редакция журнала
тел (0232) 38-95-00, факс (0232) 37-80-97
<http://www.mbp.rcrm.by> e-mail: mbp@rcrm.by

© Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека», 2022

№ 1(27)

2022

Medical and Biological Problems of Life Activity

Scientific and Practical Journal

Founder

Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

Journal registration
by the Ministry of information
of Republic of Belarus

Certificate № 762 of 6.11.2009

© Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

ISSN 2074-2088

Обзоры и проблемные статьи

А.В. Рожко
Опыт работы ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» по минимизации медицинских последствий катастрофы на ЧАЭС 6

В.Н. Беляковский, В.С. Волчек
Особенности вакцинации от COVID-19 у пациентов онкологического профиля 12

Д.В. Кравченко, К.В. Бронская, И.Г. Мацак, С.С. Кравченко, Д.К. Новик
Проведение клинических исследований: исторические аспекты и современное состояние 23

Медико-биологические проблемы

М.В. Кадука, Т.А. Бекяшева, С.А. Иванов, Н.В. Салазкина, В.В. Ступина
Оценка содержания техногенных радионуклидов в пищевых продуктах Дальневосточных территорий Российской Федерации после аварии на АЭС «Фукусима-1» и доз внутреннего облучения населения данных территорий 31

А.М. Островский, И.Н. Коляда
Анализ смертности населения трудоспособного возраста в Гомельской области за 2009-2019 гг. 42

И.Г. Савастеева, В.М. Мицура, П.В. Сачек
Состояние здоровья населения Республики Беларусь, проживающего на территориях, загрязненных вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС 47

Клиническая медицина

О.Н. Василькова, И.Ю. Пчелин, Я.А. Боровец, Я.Л. Навменова, Т.В. Мохорт
Нефропротективные эффекты эмпаглифлозина и вилдаглиптина 53

А.В. Величко, Е.М. Бредихин, А.А. Чулков
Клинико-лабораторные характеристики пациентов с субклиническим синдромом Кушинга 62

Reviews and problem articles

A.V. Rozhko
Experience of the State institution «The Republican research center for radiation medicine and human ecology» in minimizing the medical consequences of the Chernobyl accident 6

V. Belyakovsky, V. Volchek
Features of vaccination against COVID-19 in cancer patients 12

D.V. Kravchenko, K.V. Bronskaya, I.G. Mazak, S.S. Kravchenko, D.K. Novik
Conduction of clinical investigations: historic aspects and current state 23

Medical-biological problems

M.V. Kaduka, T.A. Bekjasheva, S.A. Ivanov, N.V. Salaskjina, V.V. Stupina
Estimation of artificial radionuclides content in the foodstuffs of Russian Federation Far East territories after the accident on the NPP «Fukushima-1» and internal exposure doses of the population of these territories 31

A.M. Ostrovsky, I.N. Koliada
Mortality analysis of working age population in Gomel region for 2009-2019 42

I.G. Savasteeva, V.M. Mitsura, P.V. Sachek
State of health of the population of the Republic of Belarus residing in the areas contaminating after the accident at the Chernobyl NPP 47

Clinical medicine

V.N. Vasilkova, I.Yu. Pchelin, Ya.A. Borovets, Ya.L. Navменова, T.V. Mokhort
Nephroprotective effects of empagliflozin and vildagliptin 53

A.V. Velichko, E.M. Bredihin, A.A. Chulkov
Clinical and laboratory characteristics of patients with subclinical Cushing's syndrome 62

А.В. Жарикова, О.А. Кривошей, А.О. Жарикова, О.И. Ананченко Возможности диагностики синдрома обструктивного апноэ сна	69	A.V. Zharikova, O.A. Krivoshey, A.O. Zharikova, O.I. Ananchenko Possibilities of diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome
А.Ю. Захарко, Н.П. Митьковская, Т.В. Статкевич, А.С. Подгорная, О.В. Мурашко Особенности состояния сердечно-сосудистой системы у женщин с абдоминальным ожирением и гипертензивными расстройствами беременности в анамнезе	81	A.Yu. Zaharko, N.P. Mitkovskaya, T.V. Statkevich, A.S. Podgornaya, O.V. Murashko Features of the state of the cardiovascular system in women with abdominal obesity and hypertensive disorders of pregnancy in the history
Ж.М. Козич, В.Н. Мартинков, М.Ю. Жандаров, Ж.Н. Пугачева, С.П. Михно, А.В. Доманцевич, И.А. Искров, Н.Н. Климкович Роль гистохимических и биохимических маркеров при прогнозировании остеодеструктивного синдрома у пациентов с плазмоклеточными заболеваниями	88	Zh. M. Kozich, V.N. Martinkov, M.Yu. Zhandarov, J.N. Pugacheva, S.P. Mihno, A.V. Doman-tsevich, I.A. Iskrov, N.N. Klimkovich The role of histochemical and biochemical markers in predicting osteodestructive syndrome in patients with plasma cell dyscrasias
А.В. Коротаев, Е.П. Науменко, Л.Е. Коротаева, С.П. Михно Динамика содержания биомаркеров фиброза, воспаления и активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с ишемической болезнью сердца: результаты одногодичного проспективного наблюдения	95	A.V. Korotaev, E.P. Naumenko, L.E. Korotaeva, S.P. Mikhno Dynamics of the content of biomarkers of fibrosis, inflammation and activity of the renin-angiotensin-aldosterone system in patients with coronary heart disease: results of a one-year prospective follow-up
Е.С. Корсак, Е.В. Воропаев Препятствия на пути внедрения вакцинации против ВПЧ-инфекции	99	K.S. Korsak, E.V. Voropaev Difficulties on the way to introducing HPV vaccination
М.В. Линков, В.М. Мицура, Е.Ю. Зайцева, А.П. Саливончик Комплексная диагностика неврологических и психоэмоциональных нарушений у пациентов после перенесенной инфекции COVID-19	105	M.V. Linkou, V.M. Mitsura, A.Y. Zaitsava, A.P. Salivonchik Comprehensive diagnosis of neurological and psychoemotional disorders in patients after COVID-19 infection
Я.Л. Навменова, И.Г. Савастеева, Н.Ф. Чернова, Т.И. Москвичева, Е.С. Махлина Результаты использования препарата деносумаб у женщин с постменопаузальным остеопорозом	111	Ya.L. Navmenova, I.G. Savasteeva, N. F. Chernova, T.I. Moskvicheva, E.S. Makhlina Results of denosumab used in postmenopausal women with osteoporosis
И.Г. Савастеева, В.Д. Селькина, Ю.И. Ярец, М.Г. Русаленко Основные индикаторы в оценке риска развития инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа	117	I. Savasteeva, V. Selkina, Y. Yarets, M. Rusalenska Major indicators of insulin resistance in risk assessment of diabetes mellitus development

В.С. Смирнов, Н.В. Галиновская
Клиническая характеристика пациен-
тов с рассеянным склерозом по дан-
ным регистра Гомельской области 124

V.S. Smirnov, N.V. Galinovskaya
Clinical characteristics of patients with
multiple sclerosis according to the regis-
try of the Gomel region

Обмен опытом

Experience exchange

Н.В. Карлович
Вторичный гиперпаратиреоз у паци-
ентов с хронической болезнью почек:
обоснование клинических рекоменда-
ций по диагностике и лечению 135

N.V. Karlovich
Secondary hyperparathyroidism in pa-
tients with chronic kidney disease: sub-
stantiation of clinical recommendations
for diagnosis and treatment

УДК 616.379-008.64:616.12-008.46

О.Н. Василькова¹, И.Ю. Пчелин²,
Я.А. Боровец¹, Я.Л. Навменова³,
Т.В. Мохорт⁴

НЕФРОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЭМПАГЛИФЛОЗИНА И ВИЛДАГЛИПТИНА

¹УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Беларусь;

²Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия;

³ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Беларусь;

⁴УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Беларусь

В данной статье приводятся результаты проспективного исследования по изучению нефропротективного потенциала двух групп сахароснижающих препаратов: ингибиторов натрийзависимого ко-транспортера глюкозы 2 типа (эмплаглифлозин) и ингибиторов дипептидилпептидазы 4 типа (вилдаглиптин). 90 пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа были рандомизированы с помощью генератора случайных чисел на 3 группы в зависимости от назначаемой на последующие 6 месяцев сахароснижающей терапии: группа, продолжившая получать гликлазид и метформин; группа дополнительно к гликлазиду и метформину, получавшая вилдаглиптин в дозе 100 мг/сутки; группа дополнительно к гликлазиду и метформину, получавшая эмплаглифлозин в дозе 25 мг/сутки. Добавление вилдаглиптина к терапии гликлазидом и метформином улучшало гликемический контроль, было ассоциировано с повышением показателей фильтрационной функции почек, рассчитанных с применением цистатина С, с одновременным уменьшением экскреции подоцина. Добавление эмплаглифлозина приводило к увеличению показателей фильтрационной функции почек, рассчитанных по цистатину С, и снижению экскреции маркеров канальцевого повреждения КИМ-1.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 тип, хроническая болезнь почек, вилдаглиптин, эмплаглифлозин

Введение

Сахарный диабет (СД) и хроническая болезнь почек (ХБП) – две серьезные медицинские и социально-экономические проблемы последних лет, с которыми столкнулось мировое сообщество в рамках пандемий хронических болезней. Различные варианты почечной патологии при СД, имея различные механизмы развития, динамику прогрессирования, методы лечения, представляют особую проблему для пациентов с диабетом, поскольку их частое сочетание носит взаимно отягощающий характер.

Ингибитор глюкозо-натриевого транспортера 2 (SGLT2) эмплаглифлозин – представитель нового класса сахароснижающих препаратов с многочисленными плейотропными эффектами. Результаты экспериментальных исследований свиде-

тельствуют о снижении гликемии и АД, уменьшении клубочковой гиперfiltrации и гиперэкспрессии провоспалительных и фиброгенных факторов в почках под влиянием эмплаглифлозина [1]. В большинстве клинических исследований показан антиальбуминурический эффект эмплаглифлозина у пациентов с СД 2 типа. В исследовании EMPA-REG OUTCOME выявлено замедление прогрессирования ХБП, снижение частоты новых случаев терминальной почечной недостаточности и смерти от почечных причин у пациентов с СД 2 типа на лечении эмплаглифлозином в сравнении с плацебо. Механизм нефропротективного действия эмплаглифлозина включает системные и почечные эффекты. Снижение гипергликемии, артериального давления, массы тела, устранение клубоч-

ковой гиперфльтрации, увеличение экскреции натрия, подавление воспалительных и фиброгенных сигнальных путей в почках могут способствовать замедлению развития диабетического поражения почек под влиянием эмпаглифлозина.

Другая группа сахароснижающих препаратов, представляющая интерес, – ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа (иДПП-4) – вилдаглиптин. Имеющиеся на сегодняшний день экспериментальные данные, в которых продемонстрированы плейотропные почечные эффекты практически у всех представителей иДПП-4 [2], указывают, вероятнее всего, на класс-эффект в отношении почечной функции. Несмотря на сходство иДПП-4 в выраженности их терапевтической эффективности, имеются отличия в продолжительности их действия, путях метаболизма в организме, в степени ингибирования фермента ДПП-4 и уровне селективности [3], что может отразиться на возможных различиях в проявлении их потенциальных нефропротективных эффектов в реальной клинической практике. Так, до конца остается неясным, имеют ли преимущества в отношении нефропротекции те иДПП-4, элиминация которых происходит в основном через почки (ситаглиптин, алоглиптин, вилдаглиптин).

Цель исследования: оценить нефропротективные эффекты эмпаглифлозина и вилдаглиптина у пациентов с СД 2 типа на основании анализа почечной функции и маркеров повреждения почек.

Материал и методы исследования

В проспективное исследование, проводившееся в условиях ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», было включено 90 пациентов с СД 2 типа и хронической болезнью почек (ХБП) 1-3 стадии, которые были рандомизированы с помощью генератора случайных чисел на 3 группы в зависимости от назначаемой на последующие 6 месяцев сахароснижающей терапии: 1 – контрольная группа, продолжившая получать гликлазид и метформин –

группа Гл+Мет (n=30); 2 – группа, дополнительно к гликлазиду и метформину получавшая вилдаглиптин в дозе 100 мг/сутки (препарат Галвус, Novartis Pharma Stein, Швейцария) – (группа Гл+Мет+В, n=30); 3 – группа, дополнительно к гликлазиду и метформину получавшая эмпаглилфлозин в дозе 25 мг/сутки (препарат Джардинс, Boehringer Ingelheim Pharma, Германия) – (группа Гл+Мет+Э, n=30).

Критерии включения в группу терапии: СД 2 типа; концентрация альбумин/креатинин в утренней порции мочи <30 мг/ммоль, подтвержденная как минимум в 2 из 3 анализов мочи; рСКФкр, рассчитанная по формуле СКД EPI, >45 мл/мин/1,73 м²; стабильная доза БРА в течение 3-х месяцев до и на протяжении всего периода исследования, с целью исключения влияния данного фактора на уровни ренальных маркеров; смешанный характер питания; подписанное информированное согласие.

Критерии исключения из исследования: беременность, кормление грудью или женщины, планирующие беременность; назначение/смена антигипертензивной, гиполипидемической терапии, а также изменение получаемой базовой сахароснижающей терапии в течение всего срока исследования; нарушение функции печени, определенное как АЛТ, АСТ ≥ 2,5 раз выше верхней границы нормы; патологически измененный мочевой осадок, первично-почечная патология недиабетического генеза; хронический панкреатит или идиопатический острый панкреатит в анамнезе; диабетический кетоацидоз в анамнезе; указания на злоупотребление алкоголем; анемия средней и тяжелой степени; в течение последних 180 дней любое из нижеперечисленного: приступ нестабильной стенокардии, острый коронарный синдром, инсульт/транзиторная ишемическая атака или другие значимые сердечно-сосудистые события (включая аритмию или нарушения проводимости на ЭКГ); сердечная недостаточность III-IV ФК согласно Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA); систолическое артериальное

давление > 180 мм рт ст. и/или диастолическое артериальное давление >100 мм рт ст; СКФ <45 мл/мин/1,73 м² (ХБП С3б); возраст старше 85 лет; редкие наследственные нарушения (дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция); низкая комплаентность пациента; планирующиеся хирургические вмешательства в период исследования; гиперчувствительность к любым компонентам, входящим в состав таблетки вилдаглиптина и эмпаглифлозина. Всем пациентам проводили стандартное клиническое и лабораторное обследование с определением показателей почечной функции.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы smSTATA 14.2 for Mac (2018). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q₁; Q₃). Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. За уровень статистической значимости принимали p<0,05.

Результаты исследования

Из 90 включенных в проспективное 6-месячное наблюдательное клиническое исследование пациентов с СД 2 типа завершили 80 участников. Выбывание пациентов не было связано с развитием побочных действий от назначенной терапии. Из них 30 человек – в группе продолжения терапии гликлазид (в дозе 120 мг в сутки) + метформин (2000 мг в сутки) (контрольная группа Г+М), 25 пациентов – в группе добавления

к гликлазиду и метформину вилдаглиптина в дозе 100 мг в сутки (группа Г+М+В) и 25 человек – в группе добавления к гликлазиду и метформину эмпаглифлозина в дозе 50 мг в сутки (группа Г+М+Э).

Сравниваемые группы были сопоставимы по половозрастным, антропометрическим и основным клиническим характеристикам (таблица 1).

Далее нами были проанализированы показатели почечной функции и маркеры повреждения почек у пациентов с СД 2 типа (таблица 2). Как видно из данных таблицы, основные маркеры также значимо не различались в сравниваемых группах.

Динамика показателей и абсолютных значений почечной функции и маркеров повреждения почек за 6 месяцев в группах продолжения терапии гликлазидом и метформином или добавления к ней эмпаглифлозина или вилдаглиптина представлена в таблице 3 и 4.

За 6 месяцев наблюдения во всех трех исследуемых группах пациентов с СД 2 типа не произошло значимого изменения креатинина сыворотки, рСКФкр и А/К (p>0,05). В группе Г+М за 6 месяцев наблюдения не произошло значимого изменения уровней цистатина С сыворотки, рСКФцис и рСКФкр-цис. Однако добавление вилдаглиптина пациентам с СД 2 типа к гликлазиду и метформину за 6 месяцев привело к значимому снижению цистатина С сыворотки (-0,10 (-0,22; -0,04), p=0,001), что отразилось на существенном повышении рСКФцис (5,00 (2,00; 15,00), p=0,001), и рСКФкр-цис (7,00 (4,00; 24,00), p=0,005). В группе Г+М+Э также отмечалось значимое изменение уровня цистатина С (-0,14 (0,17; -0,09), p<0,0001), и соответственное повышение рСКФцис (8,00 (4,00; 10,00), p<0,001) и рСКФкр-цис (13,00 (7,00; 17,00), p=0,0008).

В группах Г+М+В и Г+М+Э было продемонстрировано значимое снижение маркеров почечного повреждения КИМ-1 и подоцина по сравнению с группой Г+М. Однако статистически значимые изменения, обнаруженные в ходе терапии, были выявлены для КИМ-1 в группе Г+М+Э (679,76 (423,20; 951,61) пг/мл исходно против 323,8

Таблица 1 – Характеристика пациентов с СД 2 типа в группах продолжения терапии гликлазидом и метформином или добавления к ней вилдаглиптина или эмпаглифлозина

Показатель	Г+М n=30	Г+М+В n=25	Г+М+Э n=25	p
Возраст, лет	59,63±6,67	59,20±6,71	57,04±7,42	>0,05
Мужской пол, n (%)	6 (20%)	8 (32%)	6 (24%)	>0,05
Длительность СД, лет	12,33±6,28	11,90±9,68	9,72±5,53	>0,05
ИМТ, кг/м ²	33,25±8,34	31,36±6,13	37,17±19,85	>0,05
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	9,08±2,32	8,56±2,15	9,22±2,34	>0,05
Глюкоза крови постпрандиальная, ммоль/л	10,15±1,56	9,71±1,31	10,53±1,38	>0,05
Уровень HbA1c, %	9,33±1,27	8,84±1,12	9,62±1,78	>0,05
ТГ, ммоль/л	2,01±0,92	1,78±0,65	2,05±0,77	>0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,25±1,33	3,20±0,63	2,90±0,58	>0,05
ОХ, ммоль/л	5,52±1,68	5,58±0,82	5,23±0,79	>0,05
ДАД, мм рт ст	82,00±9,52	82,4±5,23	83,60±6,38	>0,05
САД, мм рт ст	133,17±18,91	133,68±12,07	134,40±11,58	>0,05
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	78,93±10,71	74,4±9,39	73,96±11,71	>0,05
рСКФкр (СКД EPI), мл/мин/1,73 м ²	76,11±15,98	83,53±14,26	83,63±13,78	>0,05
А/К, мг/ммоль	6,12±10,73	6,75±14,77	6,49±7,79	>0,05
Гиполипидемическая терапия, n (%)	26 (87%)	21 (84%)	21 (84%)	>0,05
Антигипертензивная терапия, n (%)	27 (90%)	22 (88%)	23 (92%)	>0,05
Приём иАПФ/БРА, n (%)	27 (90%)	22 (88%)	23 (92%)	>0,05
Анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, n (%)	15 (50%)	10 (40%)	4 (16%)	>0,05
Курение, n(%)	3 (10%)	3 (12%)	2 (8%)	>0,05

Таблица 2 – Показатели почечной функции и маркеры повреждения почек у пациентов с СД 2 типа в зависимости от вида глюкозоснижающей терапии

Показатель	Г+М n=30	Г+М+В n=25	Г+М+Э n=25	p
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	78,93±10,71	74,40±9,39	73,96±11,71	>0,05
рСКФкр (СКД EPI), мл/мин/1,73 м ²	76,11±15,98	83,53±14,26	83,63±13,78	>0,05
Цистатин С сыворотки, мг/л	0,98±0,22	0,97±0,17	0,89±0,15	>0,05
рСКФцис, мл/мин/1,73 м ²	79,13±20,02	78,60±16,89	89,6±17,46	>0,05
рСКФкр-цис, мл/мин/1,73 м ²	77,47±17,08	81,04±14,33	87,56±14,96	>0,05
А/К, мг/ммоль	3,46 (2,20; 5,70)	2,6 (2,1; 4,6)	3,6 (2,1; 6,7)	>0,05
КИМ-1, пг/мл	704,40 (262,04; 1115,04)	583,08 (342,5; 951,68)	679,76 (423,2; 951,61)	>0,05
Подоцин, нг/мл	0,32 (0,23; 1,78)	0,48 (0,32; 0,58)	0,37 (0,30; 0,41)	>0,05

(244,16; 453,32) пг/мл через 6 месяцев, $p < 0,005$) и для подоцина в группе Г+М+В (0,48 (0,32; 0,58) нг/мл исходно против 0,30 (0,27; 0,34) нг/мл через 6 месяцев, $p < 0,05$).

Для поиска взаимосвязей между динамикой значимо изменившихся в группах Г+М+В и Г+М+Э почечных маркеров и динамикой показателей гликемического контроля, метаболического статуса и АД был выполнен корреляционный анализ, результаты которого представлены в таблице 5. Как видно из представленных в таблице данных, полученное в группе Г+М+В снижение экскреции подоцина и повышение рСКФцис и рСКФкр-цис, ассоциированное

со значимым уменьшением цистатина С сыворотки, не зависело от глюкозоснижающего действия вилдаглиптина. Улучшение показателей контроля гликемии также значимо не повлияло на динамику экскреции КИМ-1 у пациентов группы Г+М+Э, однако снижение выделения этого маркера было ассоциировано со снижением HbA_{1c} ($r=0,58$, $p=0,002$). При этом динамика гликемии натощак и постпрандиальной гликемии не оказывала существенного влияния на изменение уровня экскреции КИМ-1.

В регрессионном анализе с пошаговым включением переменных, в котором динамика изменившегося почечного показателя

Таблица 3 – Показатели почечной функции и маркеры повреждения почек у пациентов с СД 2 типа в зависимости от вида глюкозолнижающей терапии

Показатель		Г+М n=30	Г+М+В n=25	Г+М+Э n=25
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	Исходно	78,93±10,71	74,40±9,39	73,96±11,71
	Через 24 недели	77,60±8,99	73,96±9,44	73,68±10,51
рСКФкр (СКД EPI), мл/мин/1,73 м ²	Исходно	76,11±15,98	83,53±14,26	83,63±13,78
	Через 24 недели	77,17±14,72	84,16±13,93	84,04±13,69
Цистатин С сыворотки, мг/л	Исходно	0,98±0,22	0,97±0,17	0,89±0,15
	Через 24 недели	0,96±0,19	0,85±0,14*	0,74±0,14*
рСКФцис, мл/мин/1,73 м ²	Исходно	79,13±20,02	78,6±16,89	89,6±17,46
	Через 24 недели	80,83±17,19	91,84±16,39*	102,68±16,39*
рСКФкр-цис, мл/мин/1,73 м ²	Исходно	77,47±17,08	81,04±14,33	87,56±14,96
	Через 24 недели	76,00±18,59	89,16±14,83*	95,36±15,19*
А/К, мг/ммоль	Исходно	3,46 (2,20; 5,70)	2,60 (2,1;4,6]	3,60 (2,10; 6,70)
	Через 24 недели	3,20 (1,67; 6,00)	2,40 (1,90;4,12)	3,10 (1,20; 6,70)
КИМ-1, пг/мл	Исходно	704,40 (262,04; 1115,04)	583,08 (342,50; 951,68)	679,76 (423,20;951,61)
	Через 24 недели	719,90 (267,30; 1121,10)	423,20 (215,96; 810,72)	323,80* (244,16; 453,32)
Подоцин, нг/мл	Исходно	0,32 (0,23; 1,78)	0,48 (0,32; 0,58)	0,37 (0,30; 0,41)
	Через 24 недели	0,38 (0,21; 2,21)	0,30 (0,27; 0,34)*	0,33 (0,27; 0,38)

Примечание – Достоверность различий показателей *p<0,05 по отношению к группе исходно.

Таблица 4 – Абсолютные значения динамики показателей (Me (Q₁; Q₃)) почечной функции и маркеров повреждения почек за 6 месяцев в группах продолжения терапии гликлазидом и метформинном или добавления к ней вилдаглиптина или эмпаглифлозина

Оцениваемые показатели в группах сравнения	Г+М n=30	Г+М+В n=25	Г+М+Э n=25	p
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	0,00 (-9,00; 4,00)	1,00 (-3,00; 2,00)	1,00 (-2,00; 2,00)	>0,05
рСКФкр (СКД EPI), мл/мин/1,73 м ²	1,00 (-5,00; 7,00)	-1,00 (-2,00; 3,00)	-2,00 (-3,00; 2,00)	>0,05
Цистатин С сыворотки, мг/л	0,03 (-0,07; 0,04)	-0,10 (-0,22; -0,04)*	-0,14 (0,17; -0,09)*	0,0001
рСКФцис, мл/мин/1,73 м ²	3,00 (-4,00; 6,00)	7,00 (4,00; 24,00)*	13,00 (7,00; 17,00)*	0,0001
рСКФкр-цис, мл/мин/1,73 м ²	1,50 (-5,00; 6,00)	5,00 (2,00; 15,00)*	8,00 (4,00; 10,00)*	0,0001
А/К, мг/ммоль	-0,36 (-1,42; 0,20)	-0,21 (-1,00; 0,60)	-0,25 (-2,28; 0,50)	>0,05
КИМ-1, пг/мл	4,85 (-25,94; 36,36)	-49,32 (-204,70; -7,40)*	-159,10* (-568,92; -62,05)	0,0007
Подоцин, нг/мл	0,02 (-0,07; 1,40)	-0,17 (-0,21; -0,05)*	-0,04 (-0,11; 0,00)*	0,0002

Примечание – Достоверность различий показателей *p<0,05 по отношению к группе Г+М.

являлась зависимой переменной, при поиске значимых ковариат в группе Г+М+В также не было выявлено значимой взаимосвязи с улучшением компенсации СД 2 типа. Согласно результатам регрессионного анализа для группы Г+М+Э, снижение экскреции КИМ-1 на 28% зависело от снижения HbA1c ($\beta=207,74$, $R^2=0,28$, $p=0,013$).

В регрессионном анализе с пошаговым включением номинальных переменных

было показано, что курение, сопутствующая сердечно-сосудистая патология и прием иАПФ/БРА (по отдельности) не оказывали значимого влияние на реализацию выявленных почечных эффектов эмпаглифлозина и вилдаглиптина (таблица 6).

Важной проблемой практической диабетологии на современном этапе является персонализированный подбор оптимальной лечебной тактики ведения СД 2 типа, в

Таблица 5 – Характер корреляционных связей между динамикой значимо изменившихся показателей поражения почек и изменением отдельных факторов риска диабетической нефропатии

Показатели динамики (абсолютные значения)	Группы со значимым изменением почечных маркеров							
	терапия гликлазидом, метформином и вилдаглиптином (группа М+Г+В) (n=25)				терапия гликлазидом, метформином и эмпаглифлозином (группа М+Г+Э) (n=25)			
	Показатели почечной функции и маркеры повреждения почек, значимо изменившиеся в сравниваемых группах за 6 месяцев							
	Цистатин С	рСКФ цистС	рСКФ кр_цист	Подоцин	Цистатин С	СКФ цистС	СКФ кр_цист	КИМ-1
НbA _{1с} , %	-0,02	0,05	-0,02	0,39	0,07	-0,09	-0,24	0,58*
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	-0,35	0,29	0,31	0,22	-0,09	0,04	-0,06	-0,03
Глюкоза крови постпрандиальная, ммоль/л	-0,16	0,14	0,22	-0,09	-0,12	0,04	0,002	0,06
САД мм рт ст	0,06	-0,24	-0,21	0,26	0,13	-0,24	-0,14	0,16
ДАД мм рт ст	0,11	-0,14	-0,12	0,13	0,17	-0,31	-0,23	0,15
ИМТ, кг/м ²	0,22	-0,27	-0,28	0,15	-0,22	0,13	0,22	-0,28
ТГ, ммоль/л	0,14	-0,22	-0,26	0,04	-0,05	-0,26	-0,28	-0,13

Примечание – Достоверность различий показателей *p<0,05.

Таблица 6 – Результаты регрессионного анализа зависимости динамики значимо изменившихся почечных маркеров в группах Г+М+В и Г+М+Э от табакокурения, сердечно-сосудистой патологии, приема иАПФ/БРА и гиполипидемических препаратов

Независимые номинальные переменные	Группа терапии							
	гликлазидом, метформином и вилдаглиптином (группа М+Г+В) (n=25)				гликлазидом, метформином и эмпаглифлозином (группа М+Г+Э) (n=25)			
	Показатели динамики почечной функции и маркеры повреждения почек, значимо изменившиеся в сравниваемых группах за 6 месяцев							
	Цистатин С	рСКФ цистС	рСКФ кр_цист	Подоцин	Цистатин С	СКФ цистС	СКФ кр_цист	КИМ-1
	Стандартизованный коэффициент (бета)							
	Уровень значимости (p)							
Прием иАПФ/БРА (да/нет)	-0,05 0,80	0,05 0,80	0,02 0,92	-0,14 0,49	-0,07 0,73	0,09 0,67	-0,01 0,95	-0,13 0,54
Анамнез сердечно-сосудистых заболеваний (да/нет)	0,16 0,46	-0,17 0,41	-0,14 0,50	0,10 0,65	-0,10 0,64	0,09 0,67	0,16 0,44	-0,06 0,79
Приём гиполипидемических препаратов (да/нет)	-0,07 0,74	0,04 0,19	0,06 0,78	-0,19 0,37	-0,28 0,18	0,27 0,19	0,10 0,64	-0,20 0,33
Курение (да/нет)	-0,14 0,51	0,21 0,33	0,34 0,10	0,07 0,75	0,22 0,30	-0,24 0,25	-0,08 0,69	0,17 0,41

том числе с позиции влияния на почечную функцию [4]. В этой связи выбору глюкозоснижающего препарата с благоприятными почечными эффектами, особенно у пациентов с ХБП или факторами риска ее формирования, отводится ведущая роль.

Несмотря на отсутствие улучшения рутинных почечных показателей (креатинина и А/К) на фоне добавления вилдаглиптина и эмпаглифлозина, нами впервые продемонстрировано значимое снижение экскреции маркеров почечного повреждения у пациентов с СД 2 типа (КИМ-1 и подоцина). Влияние улучшения метаболических показателей на уменьшение почечного повреждения закономерно с точки зрения патогенеза диабетической нефропатии. Метаболические факторы, наряду с гипергликемией и гипертензией, являются активаторами локальной РААС в тубулоинтерстиции. Активация рецепторов ангиотензина приводит к пролиферации фибробластов с последующим увеличением синтеза белков межклеточного матрикса (в частности, коллагенов), стимуляции окислительного стресса и образованию провоспалительных цитокинов, а через активацию эндотелина – к индукции ишемии и ещё большему усугублению формирования тубулоинтерстициального фиброза. Таким образом, резонна возможность ослабления проявлений канальцевых нарушений на фоне улучшения метаболического контроля, что было отчетливо продемонстрировано в данном исследовании на фоне терапии эмпаглифлозином.

Полученные нами результаты в отношении метаболических и гемодинамических эффектов добавления вилдаглиптина пациентам с СД 2 типа к терапии гликлазидом и метформином (в виде улучшения контроля гликемии), в целом не противостоят описанному на сегодняшний день в литературе [5-6].

Выявленное статистически значимое снижение подоцина в группе, получающей вилдаглиптин, не было ассоциировано с улучшением компенсации СД 2 типа. Можно предположить, что этот эффект свидетельствует об уменьшении клубочкового

почечного повреждения и может являться проявлением нефропротективных свойств вилдаглиптина. Данная способность вилдаглиптина снижать экскрецию подоцина для представителей глиптинов была показана в данном исследовании впервые.

Не является до конца понятным, как интерпретировать наблюдаемое в группе добавления вилдаглиптина повышение рСКФцис и рСКФкр-цис при отсутствии значимого изменения рСКФкр. Вероятным объяснением последнего обстоятельства могут являться данные о том, что цистатин С сыворотки, в отличие от креатинина, у пациентов с СД 2 типа обеспечивает более быстрый ответ в случаях, когда происходит изменение фильтрационной функции почек [7]. Поэтому очевидна необходимость проведения долгосрочных проспективных рандомизированных клинических исследований, в которых на терапии вилдаглиптином будут оценены в динамике почечная функция (с возможным применением изотопных клиренсовых методик) и эффект на жесткие конечные точки.

В рамках исследования EMPA-REG OUTCOME были также показаны нефропротективные эффекты эмпаглифлозина в сравнении с плацебо [8]. Экспериментальные исследования показали, что ренопротективный эффект эмпаглифлозина реализуется за счет подавления гиперфильтрации, снижения риска развития воспалительных и фиброзных изменений в проксимальных клетках канальцев почек, антигипертензивного эффекта [9].

В нашей работе помимо улучшения гликемического профиля (снижение гликемии натощак, постпрандиальной гликемии и HbA1c) в течение 6 месяцев на фоне терапии эмпаглифлозином отмечалось снижение массы тела, однако оно не достигло статистически значимого. Тем не менее, при сравнении трех групп между собой в группе эмпаглифлозина отмечалась большая динамика снижения ИМТ, которая составила -1,73 (-2,34; -0,82) кг/м².

Значительные данные свидетельствуют о способности эмпаглифлозина сни-

жать систолическое АД за счет облегчения осмотического диуреза, влияния на микрососудистую диастолическую реакцию путем стимулирования фосфорилирования eNOS, на ремоделирование сосудов, снижение уровня воспалительных белков, уменьшения синтеза коллагена [10]. В этом исследовании динамики со стороны как систолического, так и диастолического АД не наблюдалось, но скорее всего причина в изначально невысоких цифрах АД.

Механизмы нефропротективного действия эмпаглифлозина остаются предметом дискуссий. Очевидно, в основе нефропротективного действия также могут лежать внутрипочечные эффекты. В числе последних – исчезновение феномена клубочковой гиперfiltrации, увеличение экскреции натрия и мочевой кислоты, а также торможение воспалительных сигнальных путей и фиброгенеза [11, 12].

В проведенной работе отмечалось снижение концентрации КИМ-1 в моче через 6 месяцев лечения эмпаглифлозином (-159,10 [-568,92; -62,05] пг/мл). Молекула почечного повреждения 1 типа (КИМ-1) является трансмембранным гликопротеином апикальной мембраны клеток проксимальных канальцев почек, которая рассматривается в качестве чувствительного и специфического биомаркера почечного повреждения как у животных, так и у людей. Результаты этого исследования полностью согласуются с имеющимися исследованиями о нефропротективном потенциале препаратов группы ингибиторов иНГЛТ2.

Добавление вилдаглиптина (100 мг/сутки) к терапии гликлазид и метформин пациентам с СД 2 типа за 6 месяцев улучшало гликемический контроль. Терапия вилдаглиптином была ассоциирована с повышением показателей фильтрационной функции почек, рассчитанных с применением цистатина С, с одновременным уменьшением экскреции подоцина. Данные почечные эффекты не зависели от улучшения гликемического контроля и были одинаковыми вне зависимости от анамнеза курения, сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, приема иАПФ/БРА и гиполипидемических препаратов.

судистой патологии, приема иАПФ/БРА и гиполипидемических препаратов. При сопоставимом глюкозоснижающем эффекте добавление эмпаглифлозина (50 мг/сутки) пациентам с СД 2 типа к гликлазиду и метформину приводило к снижению экскреции маркеров канальцевого повреждения КИМ-1, более выраженному при устранении повышенных значений HbA_{1c}.

Интересным аспектом, который можно будет использовать на этапе выбора оптимальной комбинации ССП, являются различия в точках приложения различных препаратов. Так, иНГЛТ2 оказывают протективное действие на канальцевый аппарат нефрона, а иДПП-4 обладают более выраженным ренопротективным эффектом в отношении клубочков. Таким образом, комбинация этих препаратов позволит оказать комплексное защитное действие на почку. Однако подтверждение этой гипотезы требует проведения крупных многоцентровых рандомизированных исследований.

Заключение

Добавление вилдаглиптина (100 мг/сутки) к терапии гликлазидом и метформином пациентам с СД 2 типа за 6 месяцев улучшало гликемический контроль, было ассоциировано с повышением показателей фильтрационной функции почек, рассчитанных с применением цистатина С, с одновременным уменьшением экскреции подоцина. Данные почечные эффекты не зависели от улучшения гликемического контроля и были одинаковыми вне зависимости от анамнеза курения, сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, приема иАПФ/БРА и гиполипидемических препаратов.

Добавление эмпаглифлозина (25 мг/сутки) пациентам с СД 2 типа к гликлазиду и метформину приводило к увеличению показателей фильтрационной функции почек, рассчитанных по цистатину С, снижению экскреции маркеров канальцевого повреждения КИМ-1, более выраженному при устранении повышенных значений HbA_{1c}, которые не зависели

от глюкозоснижающих свойств препарата и сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, приема иАПФ/БРА, гиполипидемических препаратов и курения.

Библиографический список

1. Влияние эмпаглифлозина на состояние почек у нормогликемических крыс с сердечной недостаточностью / А.Н. Куликов [и др.] // Нефрология. – 2017. – Том 21(2). – С. 83-92.
2. Байрашева В.К. Нефропротективные свойства ингибитора ДПП-4 в условиях экспериментальной диабетической нефропатии / В.К. Байрашева [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – Т. 3. – С. 247(8).
3. Pharmacology, physiology, and mechanisms of action of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors / E.E. Mulvihill [et al.] // Endocr. Rev. – 2014. – Vol. 35(6). – P. 992-1019.
4. Шестакова, М.В. Выбор безопасной сахароснижающей терапии при поражении почек у больных сахарным диабетом / М.В. Шестакова // Consilium medicum. – 2016. – Т. 11, No 12. – С. 12-17.
5. Effect of glycemic control on chylomicron metabolism and correlation between postprandial metabolism of plasma glucose and chylomicron in patients with type 2 diabetes treated with basal-bolus insulin therapy with or without vildagliptin / F. Okajima [et al.] // J Atheroscler Thromb. – 2017. – Vol. 24, No 2. – P. 157-168.
6. Evans M. Blood pressure and fasting lipid changes after 24 weeks' treatment with vildagliptin: a pooled analysis in >2,000 previously drug-naïve patients with type 2 diabetes mellitus / M. Evans [et al.] // Vasc. Health Risk Manag. – 2016. – Vol. 12. – P. 337-340.
7. Каюков, И.Г. Цистатин С в современной медицине / И.Г. Каюков, А.В. Смирнов, В.Л. Эмануэль // Нефрология. – 2012. – Т. 16, №1. – С. 22-39.
8. Cytokines, atherogenesis, and hypercatabolism in chronic kidney disease: a dreadful triad / J.J. Carrero [et al.] // Semin Dial. – 2009. – No 22. – P. 381-386.
9. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis / J.H. Wu [et al.] // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2016. – Vol. 4(5). – P. 411-419. doi: 10.1016/S2213-8587(16)00052-8
10. Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes – Mechanisms, Management, and Clinical Considerations/ C. Low Wang [et al.] // Circulation. – 2016. – Vol. 133(24). – P. 2459-2502.
11. Glycosuria-mediated urinary uric acid excretion in patients with uncomplicated type 1 diabetes mellitus / Y. Lytvyn [et al.] // Am. J. Physiol. Renal Physiol. – 2015. – Vol. 308(2). – P. 77-83.
12. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition and the potential for renal protection in diabetic nephropathy / M. Skrtic [et al.] // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. – 2015 – Vol. 24(1). – P. 96-103.

V.N. Vasilkova, I.Yu. Pchelin, Ya.A. Borovets, Ya.L. Navmenova, T.V. Mokhort

NEPHROPROTECTIVE EFFECTS OF EMPAGLIFLOZIN AND VILDAGLIPTIN

This article presents the results of a prospective study of the cardioprotective potential of two groups of hypoglycemic drugs: sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (empagliflozin) and dipeptidyl peptidase 4 (vildagliptin). 90 patients with type 2 diabetes were randomized using a random number generator into 3 groups, depending on the antihyperglycemic therapy prescribed for the next 6 months: the group that continued to receive gliclazide and metformin, the group in addition to gliclazide and metformin received vildagliptin at a dose of 100 mg/day, the group in addition to gliclazide and metformin received empagliflozin at a dose of 25 mg/day. The addition of vildagliptin to gliclazide and metformin therapy improved glycemic control and was associated with an increase in renal filtration function calculated using cystatin C, with a simultaneous decrease in podocin excretion. The addition of empagliflozin led to an increase in the filtration function of the kidneys, calculated according to cystatin C, a decrease in the excretion of markers of tubular damage of IMT-1.

Key words: diabetes mellitus type 2, chronic kidney disease, vildagliptin, empagliflozin

Поступила 27.02.22