

4.3. Актуальные вопросы внутренних болезней

УДК 616.61:616.379-008.64:612.086.2

**¹В.К. Байрашева, ²О.Н. Василькова, ¹Х.У. Бостанова,
¹О.Г. Юшканцева, ³М.С. Боронина, ⁴И.Ю. Пчелин**

ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРОВ ДПП-4 НА ПОЧКИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

¹ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, www.almazovcentre.ru; ² Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Республика Беларусь, www.gsmu.by; ³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, www.1spbgmu.ru;
⁴ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия, www.spbu.ru

Резюме. Диабетическая нефропатия занимает одну из лидирующих позиций среди причин развития терминальной почечной недостаточности. Ингибиторы ДПП-4 является одним из самых назначаемых классов сахароснижающих препаратов при сахарном диабете 2 типа. Экспериментальные исследования продемонстрировали наличие плейотропных эффектов ингибиторов ДПП-4, в том числе в отношении почек. В клинических испытаниях эффекты ингибиторов ДПП-4 на функцию почек были противоречивыми. В статье представлен краткий обзор почечных эффектов ингибиторов ДПП-4 при сахарном диабете 2 типа.

Ключевые слова: диабетическая нефропатия, сахарный диабет тип 2, почки, ингибиторы ДПП-4.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (РНФ), проект № 17-75-30052.

Summary. Bayrasheva V., Vasilkova V., Bostanova H., Yushkantseva O., Boronina M., Pchelin I. Effects of DPP-4 inhibitors on kidney in type 2 diabetes.

Diabetic nephropathy is a leading cause of end-stage renal disease. DPP-4 inhibitors are among the most prescribed oral antidiabetic agents in type 2 diabetes. Experimental

studies suggested pleiotropic effects of DPP-4 inhibition which might be beneficial to the kidney. In clinical trials, the effects of DPP-4 inhibitors on renal function were inconsistent. The article provides a brief review of renal effects of DPP-4 inhibitors in type 2 diabetes.

Keywords: diabetic nephropathy, type 2 diabetes, kidney, renal. DPP-4 inhibitors.

The reported study was funded by the grant of Russian Science Foundation (RSF) No.17-75-30052.

Сахарный диабет (СД) 2 типа, осложнённый диабетической нефропатией (ДН), является одной из ведущих причин сердечно-сосудистых катастроф и развития терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП) [1]. В связи с этим актуален правильный выбор оптимального сахароснижающего препарата, способного не только поддерживать компенсацию СД, но и благоприятно воздействовать на основные органы-мишени при СД, такие как почки, а также факторы риска их поражения.

Перспективными представляются препараты из группы ингибиторов фермента дипептидилпептидазы 4 типа (ДПП-4) [2, 3]. ДПП-4 участвует в деградации инкретина глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), регулирующего секрецию инсулина и глюкагона и способного стимулировать натрийурез и противоспалительный потенциал почек. Плейотропный эффект ингибиторов ДПП-4 на почки может реализовываться также за счёт снижения деградации других гормоноподобных субстанций с вазоактивными, иммуномодулирующими, натрийуретическими и антиоксидантными свойствами [2-5].

Естественное течение диабетической нефропатии

При СД 2 типа, помимо хронической гипергликемии, развитию ДН способствуют факторы сердечно-сосудистого риска: ожирение, артериальная гипертензия и дислипидемия [4]. Однако несмотря на эффективную компенсацию гипертензии, углеводного и липидного обмена, до 40% пациентов с СД 2 типа всё равно развивают ДН [4,6]. В своём классическом течении ДН проходит прогрессию от стадии нормоальбуминурии через её нарастание плоть до протеинурии и снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Тем не менее, ассоциация степени повышения альбуминурии и снижения СКФ прослеживается не у всех пациентов [6].

Известно, что при СД происходит повреждение всех видов почечных клеток. Исторически считалось, что при ДН первично повреждаются структуры

клубочков нефrona с последующим вовлечение структур тубулоинтерстиция [7] Vallon V., Thomson S.C.,]. При этом формированию гломерулосклероза и снижению СКФ при СД 2 типа, помимо подоцитопении, клубочковой гиперфильтрации и ишемических сосудистых изменений, способствуют также нарушения в мезангимальных клетках (их гипертрофия и экспансия мезангального матрикса [8]. В последние годы тубулоинтерстициальным нарушениям стала отводиться всё большая роль в качестве индукторов развития ДН [7].

Лечение диабетической нефропатии

Хроническая гипергликемия, артериальная гипертензия и дислипидемия воздействуют на внутриклеточные сигнальные пути, транскрипционные факторы, цитокины, хемокины и ростовые факторы, приводящие к формированию и прогрессии ДН [2,4,6]. Достижение и поддержание целевых показателей гликемии и артериального давления замедляет снижение СКФ и положительно влияет на альбуминурию, позволяя отсрочить начало и прогрессию ДН [9]. Ингибиторы ДПП-4 показали положительное влияние на почки при СД 2 типа за счёт снижения окислительного стресса, воспаления и стимулирования натрийуреза [2-4, 6].

Плейотропные эффекты ингибиторов ДПП-4 на почки

В экспериментальных исследованиях многие представители группы иДПП-4 проявляли почечные плейотропные эффекты, что может свидетельствовать о нефропротективном потенциале ингибиции ДПП-4 [2, 10, 11]. Увеличение уровня и продолжительности жизни эндогенного ГПП-1 на терапии ингибиторами ДПП-4 может повышать активацию рецепторов ГПП-1 в различных почечных структурах и эндотелии сосудов, оказывая антитролиферативный эффект и снижая проявления оксидативного стресса [2]. Кроме того, плейотропные почечные эффекты ингибиторов ДПП-4 могут быть связаны с изменением профиля множества субстратов действия ДПП-4. Так, циркулирующая ДПП-4 участвует в деградации множества нейропептидов, гормонов, регуляторных пептидов, цитокинов и ростовых факторов. Эти субстраты обладают натрийуретическими свойствами (мозговой и предсердный натрийуретические пептиды, нейропептид Y), оказывают противовоспалительные эффекты (меприн β , натрийуретические пептиды), приводят к вазодилатации (натрийуретические пептиды, нейропептид Y, пептид YY) и прямой защите почечных клеток (меприн β , продуцируемый стromальными клетками фактор-1) и др. [2, 4, 5]. Это указывает на независимость

вышеописанного действия ингибиторов ДПП-4 от ГПП-1 [2,4 , 15].

Основная часть экспериментальных работ, в которых исследовался нефропротективный потенциал ингибиторов ДПП-4, посвящена линаглиптину, ситаглиптину и вилдаглиптину [2, 10, 11, 12]. В работе Liu W. et al., выполненной на крысах с экспериментальным СД 1 типа, вилдаглиптин дозозависимо оказывал нефропротективный эффект, значимо не снижая уровень гликемии. После 24 недель непрерывной терапии вилдаглиптином у крыс отмечалось значимое уменьшение альбуминурии, креатинина сыворотки, замедление утолщения глоиерулярной базальной мембранны и развития тубулоинтерстициального фиброза. Вилдаглиптин значимо снижал экскрецию маркера свободнорадикального повреждения ДНК - окисленного производного дезоксигуанозина, а также уменьшал экспрессию белков апоптоза и воспаления в клетках почечного эпителия [13]. Возможность торможения развития гломерулосклероза на терапии вилдаглиптином показана также на крысах с генетически-обусловленным СД на фоне ожирения [14]. Полученные нами результаты в экспериментальном исследовании в отношении снижения альбуминурии, улучшении клиренса креатинина и ослабления морфологических клубочковых почечных изменений на модели крыс с СД 2 типа при лечении вилдаглиптином не противоречат мировым литературным источникам [15].

Влияние линаглиптина на прогрессию ДН также изучалось на модели экспериментального СД [16]. После 12 недель лечения линаглиптином значимо не влиял на контроль гликемии. Комбинированное лечение линаглиптином и телмисартаном значительно уменьшило альбуминурию по сравнению с контрольными мышами с СД. При этом в группе линаглиптина, как и в группе комбинированной терапии, были зафиксированы уменьшение гломерулосклероза и нормализация реактивности малондиальдегида [16]. В другом исследовании линаглиптин и телмисартан снижали индукцию профибротических микроРНК, таких как miR-199a-3p, и восстанавливали уровень антифибротического miR-29c в почках и моче у крыс с выполненной 5/6-нефрэктомией [17].

Исследование по ситаглиптину оценивало его эффекты на метаболический профиль и почечные функции у крыс линии ZDF (модель ожирения и СД 2 типа) по сравнению с плацебо в течение 6 недель [18]. Введение ситаглиптина крысам с СД 2 типа снижало уровень гликемии, уменьшало выраженность повреждений структур как гломерулярного, так и тубулярного аппаратов, тормозило перекисное окисление липидов в почечной ткани с уменьшением образования

малондиальдегида [12]. В исследовании Marques C. et al. на модели ДН при СД 2 типа на фоне ситаглиптина наблюдалось снижением синтеза TNF α , IL-1 β , торможением апоптоза клеток почек, торможение развития атрофии клубочков и интерстициального фиброза [19].

В проведённом нами клиническом исследовании было установлено, что добавление вилдаглиптина в дозе 50 мг/сутки к инсулинотерапии пациентам с СД 2 типа за 6 месяцев повышало СКФ, рассчитанную с применением цистатина С сыворотки, и уменьшало экскрецию коллагена IV типа [20]. Выявленное при добавлении вилдаглиптина снижение альбуминурии (на 12,2%), продемонстрированное также в клиническом исследовании Xidakis D. et al., в нашей работе не достигало статистической значимости [21].

У пациентов с СД 2 типа при лечении ситаглиптином в течение 1 месяца ингибирование ДПП-4 приводило к увеличению натрийуреза [4]. Лечение ситаглиптином приводило к повышению уровня интактного SDF-1 α в крови, субстрата деградации ДПП-4, обладающего натрийуретической активностью [4]. В исследовании SAVOR-TIMI саксаглиптина также уменьшал альбумин-креатининовое соотношение у пациентов с СД 2 типа с нормо-, микро- и макроальбуминурией, вне зависимости от исходной СКФ [22]. У пациентов с СД 2 типа с почечной дисфункцией лечение линаглиптином в комбинации с ингибиторами РААС приводило к статистически значимому снижению альбуминурии (на 32%) после 24 недель терапии [23].

В мета-анализе 2019 г., включавшем 23 РКИ с участием 41 359 пациентов, альбумин-креатининовое соотношение было сопоставимо между различными ингибиторами ДПП-4 и контрольной группой ($p=0,150$) [3]. Однако терапия ингибиторами ДПП-4 была связана со значительно более низким риском возникновения микроальбуминурии (ОР 0,89; 95% ДИ от 0,80 до 0,98; $p = 0,022$) и макроальбуминурии (ОР 0,77; 95% ДИ от 0,61 до 0,97; $p = 0,027$), а также более высокими темпами регресса альбуминурии (ОР 1,22; 95% ДИ от 1,10 до 1,35; $p<0,001$) по сравнению с контролем. Тем не менее, разницы в риске развития терминальной стадии ХБП между группами лечения ингибиторами ДПП-4 и группой контроля не было (ОР 0,93; 95% ДИ от 0,76 до 1,14; $p=0,475$) [3]. В ретроспективном наблюдательном исследовании с участием 1512 пациентов с СД 2 типа было продемонстрировано, что терапия ингибиторами ДПП-4, добавляемая к метформину или акарбозе, может замедлить ежегодное снижение СКФ (-1.53 ± 6.36 мл/мин) в сравнении с контрольной группой (-2.24 ± 6.05 мл/мин, $p < 0.01$) [24].

Заключение

Согласно экспериментальным исследованиям, ингибиторы ДПП-4 обеспечивают нефропротекцию и замедление прогрессирования ДН за счет снижения интенсивности воспаления и окислительного стресса. В клинических исследованиях ингибиторы ДПП-4 оказывают благоприятное воздействие на почки, главным образом за счет снижения риска развития или прогрессирования альбуминурии.

Литература

1. Aschner P. New IDF clinical practice recommendations for managing type 2 diabetes in primary care. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017 Oct;132:169-170.
2. Корбут А. И., Климонтов В.В. Терапия, основанная на инкретинах: почечные эффекты. *Сахарный диабет.* – 2016. – 19(1). – С. 53-63.
3. Bae JH, Kim S, Park EG, Kim SG, Hahn S, Kim NH. Effects of Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on renal outcomes in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2019;34(1):80-92.
4. Fioretto P., Frascati A. Роль препаратов инкретинового ряда в лечении диабетической болезни почек. *Сахарный диабет.* 2018. Т. 21. № 5. С. 395-398.
5. G.Penno, M.Garofolo, S.Del Prato. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition in chronic kidney disease and potential for protection against diabetes-related renal injury. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* – 2016. – Vol. 26(5). – P. 361-373.
6. Rossing P, Persson F, Frimodt-Moller M. Prognosis and treatment of diabetic nephropathy: Recent advances and perspectives. *Nephrol Ther.* 2018;14 Suppl 1:S31-S37.
7. V.Vallon, S.C.Thomson. Renal function in diabetic disease models: the tubular system in the pathophysiology of the diabetic kidney. *Annu Rev Physiol.* – 2012. – Vol. 74. – P. 351-375.
8. R.J.MacIsaac, E.I.Ekinci, G.Jerums. Markers of and risk factors for the development and progression of diabetic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* – 2014. – Vol. 63. – S39–S62.
9. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359(15):1577-1589.
10. U.Panchapakesan, C.Pollock. The role of dipeptidyl peptidase - 4 inhibitors in diabetic kidney disease. *Front Immunol.* – 2015. – Vol. 6. – P. 443.
11. В.К.Байрашева, А.Ю.Бабенко, Ю.В.Дмитриев и др. Нефропротективные свойства ингибитора ДПП-4 в условиях экспериментальной диабетической нефропатии. *Современные проблемы науки и образования.* – 2015. – № 3. – С.

247(8).

12. Kim, S.J., Kwon, S.K., Kim, H. et al. DPP-4 inhibition enhanced renal tubular and myocardial GLP-1 receptor expression decreased in CKD with myocardial infarction. *BMC Nephrol* **20**, 75 (2019).
13. Liu WJ, Xie SH, Liu YN, Kim W, Jin HY, Park SK, Shao YM, Park TS. Dipeptidyl peptidase IV inhibitor attenuates kidney injury in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 2012 Feb;340(2):248-55.
14. Vavrinec P, Henning RH, Landheer SW, Wang Y, Deelman LE, Dokkum RP, Buikema H. Vildagliptin restores renal myogenic function and attenuates renal sclerosis independently of effects on blood glucose or proteinuria in zucker diabetic fatty rat. *Curr Vasc Pharmacol*. 2014;12(6):836-44.
15. В.К.Байрашева, А.Ю.Бабенко, А.А.Байрамов и др. Перспективы нефропroteкции при сахарном диабете 2-го типа с использованием ингибитора ДПП-4 вилдаглиптина. Медицинский совет. – 2017. – № 3. – С. 8-16.
16. Chaykovska L, Alter ML, von Websky K, et al. Effects of telmisartan and linagliptin when used in combination on blood pressure and oxidative stress in rats with 2-kidney-1-clip hypertension. *J Hypertens*. 2013;31(11):2290–2298.
17. Delić, D., Wiech, F., Urquhart, R. et al. Linagliptin and telmisartan induced effects on renal and urinary exosomal miRNA expression in rats with 5/6 nephrectomy. *Sci Rep* **10**, 3373 (2020).
18. Mega C, Teixeira de Lemos E, Vala H, et al. Diabetic nephropathy amelioration by a low-dose sitagliptin in an animal model of type 2 diabetes (Zucker diabetic fatty rat). *Exp Diabetes Res*. 2011;2011:1-12.
19. Marques C, Mega C, Gonçalves A, et al. Sitagliptin prevents inflammation and apoptotic cell death in the kidney of type 2 diabetic animals. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:1-15. doi: 10.1155/2014/538737
20. Bayrasheva, V.K., Pchelin, I.Y., Dobronravov, V.A., ...Andoskin, P.A., Grineva, E.N. Short-term renal and metabolic effects of low dose vildagliptin treatment added-on insulin therapy in non-proteinuric patients with type 2 diabetes: Open-label randomized prospective study. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, 2020, 64(4), c. 418-426
21. Xidakis D., Antonaki E, Kostakis K, et al. A DPP-4 inhibitor, vildagliptin is effective in reducing albuminuria in early stages of diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. – 2015. – Vol. 30 (suppl. 3). – P.iii535.
22. Mosenzon O, Leibowitz G, Bhatt DL, et al. Effect of Saxagliptin on Renal Outcomes in the SAVOR-TIMI 53 Trial. *Diabetes Care*. 2017;40(1):69-76

23. Groop PH, Cooper ME, Perkovic V, et al. Linagliptin lowers albuminuria on top of recommended standard treatment in patients with type 2 diabetes and renal dysfunction. *Diabetes Care.* 2013;36(11):3460-3468.
24. Osonoi T, Saito M, Koda N, Douguchi S, Nakano T, Ofuchi K, Katoh M. Add-on therapy with DPP-4 inhibitors may improve renal function decline in α -glucosidase inhibitor and metformin users: a retrospective observational study. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020;13:3497-3506.

УДК 616.31

Евневич Е.П., Конышко А.С., Крикова А.В.

**АНАЛИЗ ПРЕДПОЧТЕНИЙ В ВЫБОРЕ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ
МАТЕРИАЛОВ ВРАЧАМИ СТОМАТОЛОГАМИ-ТЕРАПЕВТАМИ В РОССИИ**

*¹Смоленский государственный медицинский университет,
Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*

Резюме. Цель: проанализировать рынок современных пломбировочных материалов. Методика. В ходе эксперимента проведен анализ исследований и отчетов, в которых приводилась информация, касающаяся использования пломбировочных материалов в России и за рубежом. Социологический анонимный опрос врачей стоматологов-терапевтов проводили в 2020 г., участвовало 100 человека средний стаж работы в сфере терапевтической стоматологии 5 лет; Анализ используемых реставрационных материалов проводился среди клиник таких городов, как Смоленск, Москва, Калуга, Брянск. Были получены данные касающиеся использования пломбировочного материала в многопрофильных стоматологических клиниках «IRIS», «Экостом», «Центр семейной стоматологии», «Академия улыбки», «Эль-дента+», «Астрадент». Основываясь на базу данных научного американского издания «The Dental Advisor», были изучена и представлена клиническая эффективность различных композитных материалов в категории «универсальный композит». Данные представлены на 2020г. Статистическая обработка данных включала методы описательной статистики, статистическая значимость признавалась при вероятности $>95\%$ ($p<0,05$). Статистический анализ результатов выполнен в MicrosoftExcel 16 с использованием надстройки «Анализ данных». Все экспериментальные и клинические процедуры выполнялись в полном