



Роль почек в гомеостазе глюкозы: механизмы эффективности ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа

Демидова Т.Ю.¹, Кисляк О.А.¹, Лобанова К.Г.¹, Харчилава Л.Д.²

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

² ГБУЗ г. Москвы «Городская поликлиника № 12», г. Москва

Почки – ключевой орган, поддерживающий гомеостаз глюкозы в организме. Наиболее важными и клинически интересными транспортерами глюкозы на уровне почек являются натрий-глюкозные котранспортеры 1 типа (НГЛТ-1) и 2 типа (НГЛТ-2). Их адекватная работа в условиях эугликемии обеспечивает полную реабсорбцию глюкозы почками. Однако при сахарном диабете 2 типа (СД2) возникает необходимость в ингибировании действия этих транспортеров. Ингибиторы НГЛТ-2 (иНГЛТ2) обеспечивают снижение уровня глюкозы крови за счет глюкозурии. Одновременно с глюкозурией возникает натрийурез, что обеспечивает снижение активности системной и почечной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, снижение активности симпатической нервной системы, снижение АД, уменьшение выраженности интерстициального отека. В совокупности это определяет кардиопротективные и нефропротективные эффекты иНГЛТ-2. Таким образом, препараты этого класса должны назначаться всем пациентам с СД2 и наличием хронической болезни почек (ХБП) и/или сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Более того, данные клинических исследований, а также современные клинические рекомендации диктуют необходимость назначения иНГЛТ-2 при ХБП и сердечной недостаточности даже в отсутствие СД2.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, кардиопротекция, нефропротекция, хроническая болезнь почек, сердечная недостаточность.

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Кисляк О.А., Лобанова К.Г., Харчилава Л.Д. Роль почек в гомеостазе глюкозы: механизмы эффективности ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа. FOCUS Эндокринология. 2024; 5(4): 18–27. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-4-15



The role of the kidneys in glucose homeostasis: Mechanisms of effectiveness of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors

Demidova T.Yu.¹, Kislyak O.A.², Lobanova K.G.¹, Kharchilava L.D.²

¹ Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

² City Polyclinic No. 12» Moscow, Russia

The kidneys are a key organ that supports glucose homeostasis in the body. The most important and clinically interesting glucose transporters at the renal level are type 1 sodium-glucose cotransporters (SGLT1) and type 2 (SGLT2). Their adequate work in conditions of euglycemia ensures complete reabsorption of glucose by the kidneys. However, with type 2 diabetes mellitus (T2DM2), it is necessary to inhibit the action of these transporters. Thus, SGLT2 inhibitors (iSGLT2) provide a decrease in blood glucose levels due to glucosuria. Simultaneously with glucosuria, natriuresis occurs, which provides a decrease in the activity of the systemic and renal renin-angiotensin-aldosterone system, a decrease in the severity of the sympathetic nervous system, a decrease in blood pressure, a decrease in the severity of interstitial edema, which together determines the cardioprotective and nephroprotective effects of iSGLT2. Therefore, iSGLT2 should be prescribed to all patients with T2DM2 and the presence of chronic kidney disease (CKD) and/or cardiovascular diseases (CVD). Moreover, data from clinical studies, as well as modern clinical recommendations, dictate the need to prescribe drugs from this group for CKD without T2DM2 and for heart failure without T2DM2.

Key words: type 2 diabetes mellitus, type 2 sodium-glucose cotransporter inhibitors, cardioprotection, nephroprotection, chronic kidney disease, heart failure.

For citation: Demidova T.Yu., Kislyak O.A., Lobanova K.G., Kharchilava L.D. The role of the kidneys in glucose homeostasis: Mechanisms of effectiveness of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors. FOCUS Endocrinology. 2024; 5(4): 18–27. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-4-15

Введение

В организме человека глюкоза служит основным источником энергии — поставщиком аденозинтрифосфата (АТФ). Именно поэтому для поддержания ее гомеостаза существует целый набор систем, быстро реагирующих на изменения физиологической концентрации гликемии. Гомеостаз глюкозы регулирует-

ся несколькими процессами, включая ее абсорбцию в желудочно-кишечном тракте и поглощение мышцами и адипоцитами, глюконеогенез в печени, почках и кишечнике, а также реабсорбцию глюкозы в почках и ее выведение печенью и почками [1]. Стоит отметить, что глюкоза представляет собой гидрофильную молекулу, поэтому для прохождения через двухслойную

липидную мембрану в клетки ей необходимы белки-переносчики, называемые транспортерами глюкозы (GLUT) и натрий-глюкозными котранспортерами 1 и 2 типа (НГЛТ-1 и НГЛТ-2). Наиболее важным с точки зрения поддержания гомеостаза глюкозы в крови транспортером глюкозы является член семейства GLUT – GLUT2. GLUT2 экспрессируется на β -клетках поджелудочной железы, клетках кишечника, печени, почек, нервной системы и других клетках и осуществляет транспорт глюкозы в эти клетки. Более того, на уровне β -клеток он контролирует глюкоопосредованную секрецию инсулина, а на уровне центральной нервной системы инициирует секрецию глюкагона после эпизода гипогликемии [2]. Таким образом, GLUT2 – ведущий белок-транспортер, регулирующий метаболизм глюкозы в организме человека.

Вместе с тем не менее значимыми белками-транспортерами глюкозы выступают НГЛТ-1 и НГЛТ-2, экспрессирующиеся в проксимальных канальцах почек [3]. Их адекватное функционирование также крайне важно для поддержания гомеостаза глюкозы в организме. Дело в том, что глюкоза – это незаряженная гидрофильная молекула, которая свободно фильтруется почками. У здоровых людей с нормальной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ ≈ 180 л/день) и уровнем глюкозы в крови ($\approx 5,5$ ммоль/л) ежедневно фильтруется 160–180 г глюкозы. При этом здоровая канальцевая система за счет работы НГЛТ-1 и НГЛТ-2 реабсорбирует более 99% отфильтрованной глюкозы в эугликемических условиях на уровне проксимального канальца нефрона [4].

Для полноценного понимания физиологии фильтрации и реабсорбции глюкозы в почках необходимо знать основные аспекты анатомии почек. Почки представлены мозговым и корковым веществом. Структурно-функциональной единицей почки является нефрон, состоящий из почечного тельца (клубочка почек) и системы канальцев. В процессе фильтрации активное участие принимают клубочки почек, в которых существует переплетенный и селективный фильтрационный барьер, образующий гигантское сито, окружающее капиллярное ложе. В результате вода и небольшие растворенные вещества, поступающие по афферентной артериоле в клубочек почки, по градиенту концентрации переносятся из кровотока в просвет нефрона. В этот ультрафильтрат поступает и глюкоза. С одной стороны, фильтрация глюкозы в почках служит компенсаторным защитным механизмом, направленным на достижение нормогликемии в условиях гипергликемии. Однако при отсутствии углеводных нарушений постоянное, тоническое выведение всей поступившей в клубочек почки глюкозы с мочой нерационально и сопряжено с угрозой для жизни человека; именно поэтому часть глюкозы, поступившей в первичную мочу, должна обратно реабсорбироваться в кровь, и эта задача ложится на первую канальцевую часть нефрона – проксимальный каналец.

Проксимальный почечный каналец включает три сегмента: сегменты S1 и S2 находятся во внешней извитой коре почки, а S3 расположен ближе к мозговому веществу почек [3]. Протеомный анализ проксимального канальца почки показал, что сегменты S1 и S2 имеют более высокое количество митохондриальных белков по сравнению с S3. Это значит, что сегменты S1 и S2 метаболически более активны. Напротив, S3 сильнее обогащен пептидазами и металлопротеазами, а, значит, их метаболическая активность минимальна [2, 3]. Вследствие этого процессы реабсорбции глюкозы осуществляются преимущественно на уровне S1 и S2 сегментов проксимальных канальцев почек [3].

Таким образом, практически вся (>99%) отфильтрованная глюкоза реабсорбируется обратно в кровоток на уровне S1 и S2 сегментов почек. Существует два основных транспортера, отвечающие за транспорт глюкозы на уровне почек: семейство Slc2, которые являются ион-независимыми переносчиками глюкозы, и семейство Slc5, которое опосредует натрий-зависимый транспорт глюкозы [3]. Транспортеры Slc5 переносят глюкозу в клетку, используя градиент натрия, который создается благодаря базолатеральной Na^+/K^+ -АТФазе. В S1 и S2 сегментах проксимального канальца почек на апикальной мембране находится 14-трансмембранный домен, содержащий НГЛТ-2 (ген: Slc5a2). Этот транспортер опосредует реабсорбцию >90% всей глюкозы в стехиометрии 1:1 с натрием. Клетки сегмента S1 проксимального канальца не способны метаболизировать глюкозу посредством гликолиза, поскольку в них отсутствует фермент гексокиназа, активно участвующий в процессах метаболизма глюкозы. В итоге глюкоза, транспортируемая в клетки с помощью НГЛТ-2, поступает в перитубулярные капилляры. В сегменте S2 основным транспортером глюкозы служит GLUT1 (ген: Slc2a1), посредством активной работы которого глюкоза пересекает базолатеральную мембрану и возвращается в перитубулярные капилляры через GLUT1. По возвращении в перитубулярные капилляры вновь полученная глюкоза либо снова поступает в кровоток, либо доставляется в дистальный каналец, где она может служить субстратом для производства энергии за счет процесса гликолиза [3]. На уровне S3 сегмента проксимального канальца почек расположен НГЛТ-1 (ген: Slc5a1), участвующий в реабсорбции оставшейся глюкозы в стехиометрии натрия: глюкозы 2:1 [3].

В одном из исследований было установлено, что в условиях ингибирования НГЛТ-2 НГЛТ-1 способны реабсорбировать около 20–40% люминальной глюкозы [2]. Таким образом, совместная последовательная работа НГЛТ-2 и НГЛТ-1 обеспечивает реабсорбцию около 10–12 ммоль/л глюкозы, что у здоровых людей приводит к аглюкозурии [2]. Следовательно, действие котранспортеров НГЛТ-2 и НГЛТ-1 является взаимодополняющим и направлено на предотвращение потери глюкозы с мочой. НГЛТ-2 работают с высокой транспортной емкостью, но с более низким сродством

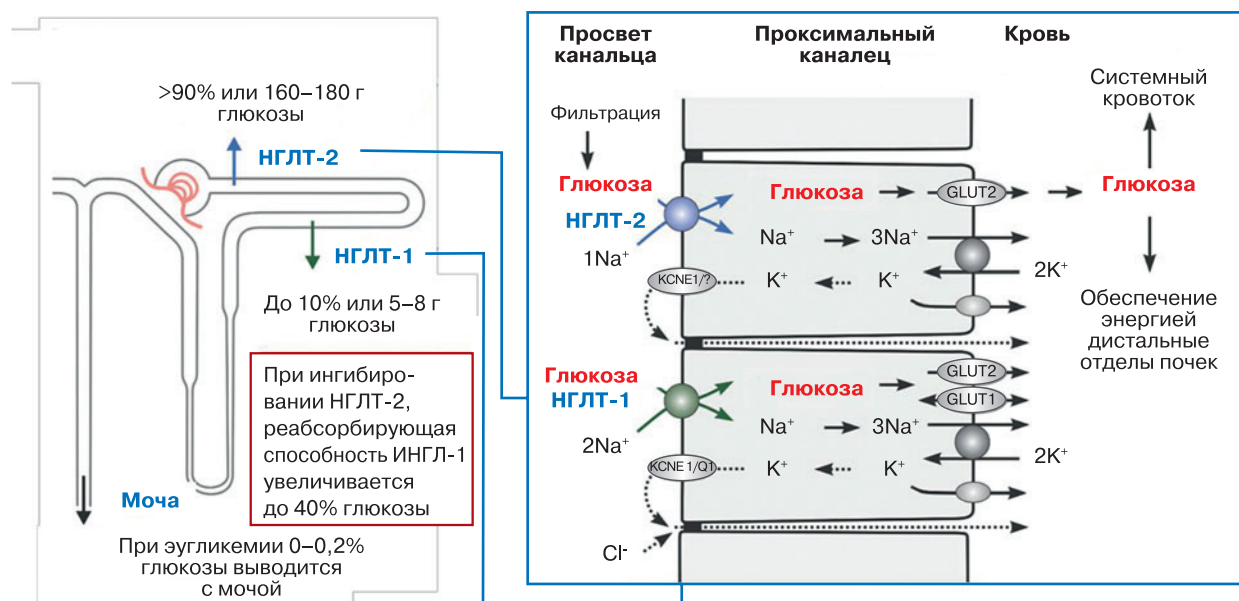


Рисунок 1. Реабсорбция глюкозы в почке. Адаптировано из [1].

Примечание: при нормогликемии НГЛТ-2 в S1 и S2 сегментах проксимальных канальцев почек реабсорбируют до 90% отфильтрованной глюкозы. Оставшиеся $\approx 10\%$ глюкозы реабсорбируются НГЛТ-1 в S3 сегменте проксимального канальца почек. НГЛТ – натрий-глюкозный котранспортер.

к молекуле глюкозы, в то время как НГЛТ-1 имеют более низкую транспортную емкость глюкозы, но более высокое сродство связывания, поэтому последние могут полноценно реабсорбировать ту глюкозу, которую ранее не реабсорбировали НГЛТ2 [5]. Принимая во внимание то, что совокупная работа НГЛТ-2 и НГЛТ-1 способна реабсорбировать не больше 12 ммоль/л глюкозы, в почках существует определенный «почечный порог глюкозы», равный 10–12 ммоль/л. Если уровень гликемии превышает эту максимальную транспортную способность НГЛТ-1 и НГЛТ-2, тогда часть глюкозы выводится с конечной мочой, и возникает глюкозурия [1]. Более подробно процесс реабсорбции глюкозы в почках представлен на рисунке 1.

Клеточная модель транспорта глюкозы: базолатеральная Na^+ - K^+ -АТФаза снижает концентрацию цитозольного Na^+ и генерирует отрицательное внутреннее напряжение, тем самым обеспечивая движущую силу для натрий-связанного поглощения глюкозы за счет НГЛТ-2 и НГЛТ-1 через апикальную мембрану. Облегченный транспортер глюкозы GLUT2 опосредует транспорт глюкозы через базолатеральную мембрану по ее химическому градиенту. Базолатеральный НГЛТ-1 может способствовать реабсорбции глюкозы или захвату глюкозы из перитубулярного пространства. Котранспорт Na^+ -глюкозы является электрогенным и сопровождается парацеллюлярной реабсорбцией Cl^- или трансцеллюлярной секрецией K^+ для стабилизации мембранного потенциала.

Активность НГЛТ и система канальцево- клубочковой обратной связи

Стоит напомнить, что работа НГЛТ-1 и НГЛТ-2 в почках сопряжена с реабсорбцией Na^+ . При нормогликемии активность НГЛТ-2 и НГЛТ-1 обеспечи-

вает приблизительно 5% реабсорбции Na^+ в канальцах почек. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) и выраженным нарушением углеводного обмена увеличивается экспрессия мРНК НГЛТ-2 и НГЛТ-1 на 36 и 20% соответственно, и, следовательно, активность этих котранспортеров в отношении реабсорбции натрия увеличивается с 5 до 14% [1, 3, 5], тем самым вызывая заметное снижение дистальной доставки Na^+ в юкстагломерулярный аппарат почки [5].

Сниженная концентрация Na^+ в области *macula densa* воспринимается юкстагломерулярным аппаратом как уменьшение эффективного объема циркулирующей плазмы. Этот эффект влечет за собой локальное высвобождение ренина и ангиотензина, следствием чего становится преобладающее сужение эфферентной артериолы в сочетании с дилатацией афферентной артериолы, вторичной по отношению к местным нейрогормональным факторам. При этом активируется почечная ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), что приводит к неадаптивной вазодилатации афферентной артериолы клубочка, провоцирующей более высокое внутриклубочковое давление. Такой механизм называется канальцево-клубочковой обратной связью [5].

Конечным результатом этих внутривисцеральных гемодинамических изменений является увеличение СКФ, определяемое как почечная гиперфильтрация, если данный показатель превышает общепринятый порог ≥ 135 мл/мин/1,73 м². Почечная гиперфильтрация выступает общепризнанным фактором риска нарушения физиологической работы почек, которое инициирует возникновение и последующее прогрессирование хронической болезни почек (ХБП), и, в частности, диабетической нефропатии, а также серьезного повреждения почек при большинстве сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [5].

Таблица 1. Фармакологические свойства ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа: дапаглифлозина, эмпаглифлозина, канаглифлозина и эртуглифлозина [3, 6]

Характеристики	Дапаглифлозин	Эмпаглифлозин	Канаглифлозин	Эртуглифлозин
Доза, кратность	5–10 мг 1 раз/сут.	10–25 мг 1 раз/сут.	100–300 мг 1 раз/сут.	5–15 мг 1 раз/сут.
Экскреция	75% – почечная, 21% – фекальная	55% – почечная, 40% – фекальная	41,5% – фекальная, 33% – почечная	50% – почечная, 41% – фекальная
Биодоступность	≈78%	≈75%	≈65%	70–90%
Селективность НГЛТ-2/НГЛТ-1	≈1200-кратный	≈2500-кратный	≈250-кратный	≈2000-кратный
Показания	• СН с сохранной и сниженной ФВ; • СД2; • ХБП	• СН с сохранной и сниженной ФВ; • СД2; • ХБП	СД2	СД2
Ограничения по СКФ	<25 мл/мин./1,73 м ² для инициации (у ранее получавших терапию прием может быть продолжен)	<30 мл/мин./1,73 м ² (при применении у пациентов с ХСН <20 мл/мин.)	<30 мл/мин./1,73 м ² для инициации (у лиц с альбуминурией >300 мг/сут. прием может быть продолжен)	<45 мл/мин./1,73 м ²
Недостатки	• Риск урогенитальных инфекций; • риск гиповолемии; • риск кетоацидоза; • риск ампутиаций нижних конечностей (с осторожностью); • риск переломов; • высокая цена			
Противопоказания и ограничения	Кетоацидоз, беременность, лактация. Требуется осторожность при назначении в пожилом возрасте, при хронических урогенитальных инфекциях, одновременном приеме мочегонных средств. Препарат должен быть отменен в течение 2 сут. до и после выполнения рентгеноконтрастных процедур, при больших оперативных вмешательствах			

Примечание: НГЛТ – натрий-глюкозный котранспортер; (Х)СН – (хроническая) сердечная недостаточность; ФВ – фракция выброса; СД2 – сахарный диабет 2 типа; ХБП – хроническая болезнь почек; СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Ингибиторы НГЛТ-2: механизм эффективности

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) – класс пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП), чей гипогликемический эффект обеспечивается за счет ингибирования НГЛТ-2, расположенных в эпителиальных клетках проксимальных канальцев нефронов. Ингибирование НГЛТ-2 сопряжено со стимуляцией выведения избыточного количества глюкозы с мочой. Основные фармакологические свойства наиболее изученных иНГЛТ-2 (дапаглифлозина, эмпаглифлозина, канаглифлозина и эртуглифлозина) представлены в таблице 1.

Ввиду того, что ингибирование НГЛТ-2 ассоциировано не только с секрецией глюкозы с мочой, но и выведением Na⁺ и воды, клинические эффекты этих препаратов выходят далеко за горизонты контроля глюкозы крови. При этом к основным свойствам иНГЛТ-2 относят гипогликемический эффект, снижение массы тела, гипоурикемическое, гипотензивное, нефропротективное и кардиопротективное действие [3, 6].

Гипогликемический эффект

ИНГЛТ-2 обеспечивают снижение уровня реабсорбции глюкозы на 30–50%, что приводит к снижению уровня глюкозы в крови и возникновению глюкозурии и осмотического диуреза. Важно отметить, что с мочой выводится около 60–90 г глюкозы в сутки. При этом уровень гликированного гемоглобина снижается в среднем на 0,8–0,9% [7]. Особенность этих препаратов заключается в том, что их гипогликемический эффект реализует-

ся независимо от инсулина или функции β-клеток поджелудочной железы, в связи с чем не увеличивается риск гипогликемий. Тем самым иНГЛТ-2 обеспечивают мягкое снижение гликемии натощак и постпрандиальной гликемии [8].

Снижение массы тела

Эффект в отношении снижения массы тела на фоне терапии иНГЛТ-2 обеспечивается за счет того, что ингибирование НГЛТ-2 вызывает выведение глюкозы с почками, а глюкоза является высококалорийным субстратом. При этом на примере дапаглифлозина было продемонстрировано, что ингибирование НГЛТ-2 приводит к потере глюкозы с мочой, равной 60–80 г/сут., что эквивалентно 240–320 ккал/сут. [9]. Ввиду незначительной потери калорий с мочой в среднем на фоне терапии иНГЛТ-2 отмечается снижение веса на 2–3 кг в первые 1–3 мес. терапии. Через 3–6 мес. после начала лечения вес стабилизируется. При этом уменьшение массы тела происходит за счет жировой ткани (подкожно-жировой клетчатки и висцерального жира), что крайне важно для снижения кардиометаболических рисков [9].

Гипоурикемический эффект

Для иНГЛТ-2 характерна способность снижать концентрацию мочевой кислоты в среднем на 5,9–17,8% [10]. Точный механизм гипоурикемического действия глифлозинов неизвестен. Предполагается, что снижение уровня этого соединения в крови происходит на фоне выраженной глюкозурии за счет активации изоформы

котранспортера 2 типа — GLUT9, который увеличивает выведение мочевой кислоты в просвет канальца. Отметим, что урикозурический эффект иНГЛТ-2 не сопровождается возрастанием частоты нефролитиаза [11].

Гипотензивный эффект

Гипотензивное действие на фоне терапии иНГЛТ-2 обеспечивается за счет синхронной работы нескольких механизмов. С одной стороны — блокада НГЛТ-2 вызывает секрецию натрия и, следовательно, активацию осмотического диуреза. С другой, натрийурез определяет повышение активности *macula densa*, что влечет за собой снижение продукции ренина плазмы и ингибирование системной РААС [9]. В совокупности благодаря обоим этим механизмам в среднем достигается снижение систолического артериального давления (АД) на 2–4 мм рт. ст. [10].

Важное преимущество иНГЛТ-2 состоит в снижении систолического АД без увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС), что противоречит общепринятой концепции о связи натрийуреза с тахикардией [9]. Это наблюдение обусловило появление гипотезы о том, что иНГЛТ-2 в дополнение к натрийурезу могут смягчать аберрантную стимуляцию симпатической нервной системы (СНС), поскольку низкая ЧСС связана с низким симпатическим тонусом [9]. Подтверждением такого предположения служат результаты исследований на животных, в которых иНГЛТ-2 снижали содержание маркеров активности СНС — норадреналина, нейропептида Y и тирозингидроксилазы [12]. Эти данные указывают на то, что препараты данного класса могут способствовать защите сердца и почек посредством ослабления симпатической гиперактивности.

Нефропротективные эффекты

К ключевым факторам риска развития и прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) относят гиперинсулинемию, гипергликемию, избыточную массу тела или ожирение, артериальную гипертензию, гиперурикемию, гиперактивацию РААС, оксидантный стресс и др. [19]. иНГЛТ-2 способны нивелировать все выше перечисленные факторы риска, уменьшая вероятность развития и прогрессирования патологии почек.

Основное нефропротективное действие иНГЛТ-2 обеспечивается ингибированием НГЛТ-2 в почках, что приводит к возникновению глюкозурии и натрийуреза, активации *macula densa* и канальцево- клубочковой отрицательной обратной связи. Это, в свою очередь, вызывает сужение приносящей артериолы, снижение внутриклубочкового давления и уменьшение выраженности альбуминурии — двух ведущих причин развития и прогрессирования ХБП [9]. На примере лабораторных животных было показано, что дапаглифлозин резко и быстро активирует канальцево-клубочковую отрицательную обратную связь, однако спустя 10–12 дней терапии этот эффект несколько ослабевает [9]. Клинически это проявляется снижением СКФ в первые 10 дней

после инициации терапии иНГЛТ-2 с последующим восстановлением исходного уровня СКФ [9].

Объяснением такой выраженной и краткосрочной гиперактивности канальцево-клубочковой отрицательной обратной связи является уменьшение концентрации глюкозы и натрия в области *macula densa* с течением времени. Дело в том, что блокирование НГЛТ-2 сопровождается компенсаторным ростом реабсорбции глюкозы и натрия более дистально расположенными НГЛТ-1, а также реабсорбцией растворенных веществ и воды за счет эффектов вазопрессина, альдостерона и уромодулина в нижележащих сегментах нефрона [9, 13]. Кроме того, активация работы НГЛТ-1 на фоне ингибирования НГЛТ-2 способствует увеличению экспрессии фермента синтазы оксида азота (NO), что увеличивает синтез NO и улучшает его доступность в системном кровотоке, тем самым притупляя эффекты активации канальцево-клубочковой отрицательной обратной связи на афферентную вазоконстрикцию [14]. Таким образом, снижение СКФ на фоне инициации терапии иНГЛТ-2 является транзитным и полностью обратимым.

Несмотря на то что влияние иНГЛТ-2 на канальцево-клубочковую отрицательную обратную связь имеет ведущее значение в отношении нефропротекции, существуют и другие потенциальные механизмы защиты почек с помощью лекарственных средств этого класса: оптимизация использования и доставки энергетического субстрата почками, а также участие в аутофагии и поддержании клеточного гомеостаза.

Так, в 2016 г. Ferrannini E. et al., объясняя механизм возможных ренокардиопротективных эффектов иНГЛТ-2, впервые предложили «гипотезу экономного субстрата» [15]. Суть ее заключается в том, что иНГЛТ-2 способствуют липолизу, вызывая отрицательный энергетический баланс, и стимулируют кетогенез, увеличивая доставку свободных жирных кислот в печень и снижая соотношение инсулина к глюкагону в системном кровотоке [15]. При этом кетоны служат эффективным источником энергии для тканей, находящихся в условиях ишемии. Наибольшей способностью к использованию кетоновых тел (а именно β -гидроксibuтирата) в условиях оксидантного стресса обладают почки и сердце, что крайне важно для достижения полноценного энергообеспечения в условиях недостаточности кровоснабжения [9]. При этом клетки почек и сердца, находящиеся в состоянии оксидантного стресса, поглощают β -гидроксibuтират через инсулиннезависимый транспортный механизм. Внутри клеток митохондриальная β -гидроксibuтират-дегидрогеназа преобразует β -гидроксibuтират в ацетилкофермент А. Ацетилкофермент А входит в цикл трикарбоновых кислот для осуществления процесса окислительного фосфорилирования, приводящего к образованию АТФ — ключевого энергетического субстрата. По сравнению с пируватом, продуктом метаболизма глюкозы, окисление β -гидроксibuтирата

требует меньше кислорода и обеспечивает лучшую митохондриальную эффективность. Кроме того, β -гидроксibuтират служит сигнальной молекулой, которая активирует пути адаптивного ответа на стресс, подавляет окислительный стресс и снижает воспаление. Следовательно, в состоянии почечного стресса β -гидроксibuтират играет важнейшую роль нефропротектора [9]. Действительно, в настоящее время показано, что терапия иНГЛТ-2 сопровождается возрастанием в крови уровня β -гидроксibuтирата, что подтверждает благоприятный профиль действия этой группы ССП на процессы нефропротекции и, более того, кардиопротекции [16].

Также в последние годы появляется понимание того, что иНГЛТ-2 активируют аутофагию вследствие ингибирования мишени рапамицина млекопитающих (mTORC1) и активации 5'аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы (AMPK) [14]. В свою очередь, mTORC1 представляет собой белковый комплекс серин-треонинкиназы, который объединяет сигналы от глюкозы и аминокислот для стимуляции анаболизма и подавления аутофагии [9]. Считается, что mTORC1 проксимальных канальцев почек имеет большое значение в развитии ХБП. ИНГЛТ-2 снижают активность mTORC1 в клетках проксимальных канальцев нефронов, тем самым предотвращая развитие тубулоинтерстициального фиброза. AMPK, в отличие от mTOR, является датчиком низкой внутриклеточной энергии (низкое соотношение АТФ к 5'аденозинмонофосфату), который стимулирует катаболизм и активирует аутофагию путем ингибирования mTORC1 [9]. Катаболический процесс, стимулируемый AMPK, способствует генерации АТФ в клетках, находящихся в состоянии энергетического дефицита. В настоящее время имеются данные о том, что иНГЛТ-2 (дапаглифлозин) стимулируют аутофагию через механизмы, опосредованные mTOR-AMPK, способствуя защите почек от ишемического повреждения [17].

К значимым причинам развития и прогрессирования ХБП и ССЗ относятся гиперактивация РААС

и активация СНС [9]. Стимуляция СНС располагает к проксимальной канальцевой реабсорбции натрия, повышению экспрессии НГЛТ-2 в проксимальных канальцах почек, увеличению транслокации НГЛТ-2 в клеточной мембране [9]. Более того, стимуляция СНС способствует активации люминальной изоформы 3 (NH_3) Na^+/H^+ -обменника в проксимальных канальцах почек [9]. Важно отметить, что работа НГЛТ-2 непосредственно связана с функционированием NH_3 , а натрийуретический эффект глифлозинов частично обусловлен ингибированием реабсорбции натрия, опосредованной NH_3 [18]. Таким образом, иНГЛТ-2 способствуют снижению уровня натрия в крови, что приводит к ингибированию активности СНС и, следовательно, к снижению одного из ключевых факторов риска развития и прогрессирования ХБП и ССЗ.

Таким образом, наглядно продемонстрировано, что иНГЛТ-2 могут уменьшать риск развития и прогрессирования ХБП как за счет нивелирования ключевых факторов риска этого заболевания, так и вследствие оптимизации использования и доставки энергетического субстрата, активации аутофагических путей на уровне почки и ослабления системного симпатического тонуса.

Кардиопротективные эффекты

Ввиду существования ренокардиального континуума и общности факторов риска развития и прогрессирования патологии почек и сердца такие нефропротективные эффекты иНГЛТ-2, как снижение уровня гликемии, индекса массы тела и показателей АД, активация канальцево- клубочковой отрицательной обратной связи, уменьшение активности РААС и СНС, стимуляция синтеза NO и повышение его уровня в системном кровотоке, а также оптимизация использования и доставки энергетического субстрата и активизация обновления клеток посредством активации аутофагических путей, определяют кардиопротективные свойства препаратов этой группы [9]. Схема ренокардиального континуума представлена на рисунке 2.

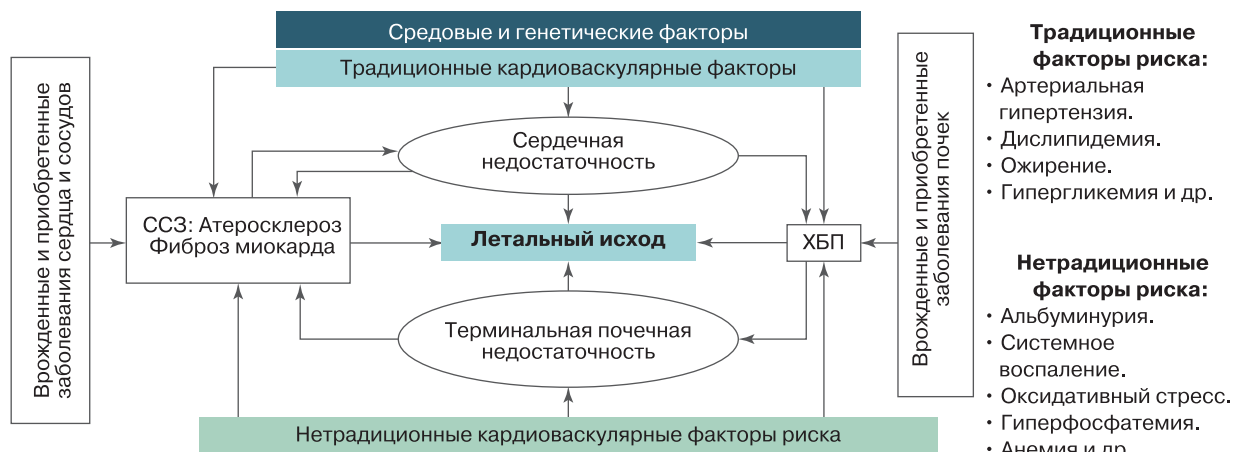


Рисунок 2. Ренокардиальный континуум. ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ХБП – хроническая болезнь почек. Адаптировано из [19]

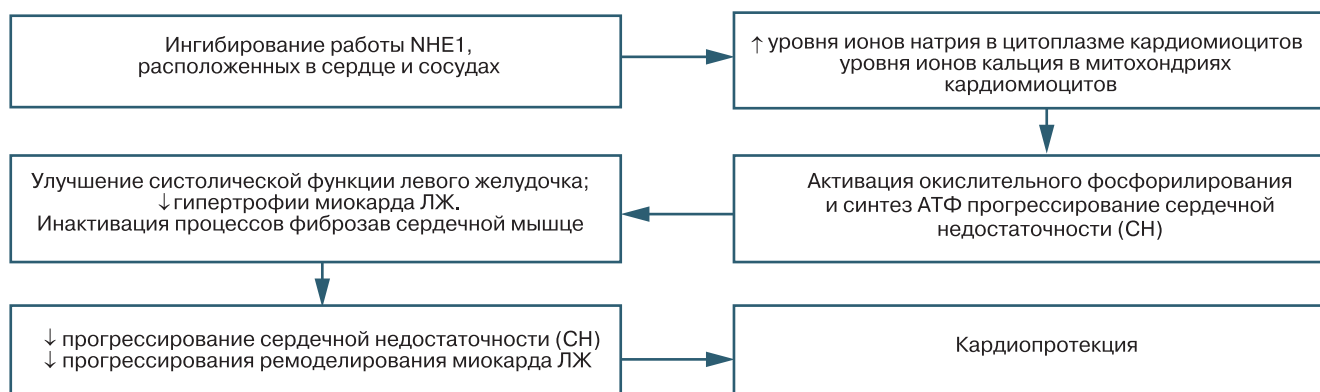


Рисунок 3. Кардиопротективное действие ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа на уровне кардиомиоцитов. NHE1 – Na^+/H^+ обменник-1; ЛЖ – левый желудочек; АТФ – аденозинтрифосфат. Адаптировано из [21, 22]

К благоприятным эффектам иНГЛТ-2, ассоциированным с кардиопротекцией, стоит отнести также снижение выраженности интерстициального отека и обеспечение благоприятного ионного гомеостаза на уровне кардиомиоцитов. Так, установлено, что глифлозины могут дифференциально регулировать интерстициальный и внутрисосудистый объем по сравнению с петлевыми диуретиками: иНГЛТ-2 способны уменьшать интерстициальный объем с минимальным изменением объема крови, тогда как петлевые диуретики могут приводить к уменьшению как интерстициального, так и внутрисосудистого объема. Это дифференциальное регулирование объема иНГЛТ-2 (интерстициальное > внутрисосудистое) может ограничивать рефлекторную нейрогуморальную стимуляцию РААС, которая возникает при снижении внутрисосудистого объема [20].

Более того, иНГЛТ-2 на уровне кардиомиоцитов способны ингибировать Na^+/H^+ обменник-1 (NHE1), что влечет за собой снижение перегрузки кардиомиоцитов натрием и кальцием [21, 22]. Это объясняется тем, что при более низких уровнях натрия и кальция в кардиомиоцитах создаются условия для улучшения функции митохондрий, которое, в свою очередь, способствует обеспечению сердечной мышцы энергетическим потенциалом, уменьшению риска развития аритмий и улучшению систолической и диастолической функции миокарда [9]. Схема кардиопротективного

действия иНГЛТ-2 на уровне кардиомиоцитов отражена на рисунке 3.

Сравнительный анализ нефропротективных и кардиопротективных преимуществ ключевых представителей класса иНГЛТ-2

Для комплексной оценки преимуществ иНГЛТ-2 в отношении нефро- и кардиопротекции ниже нами представлены данные исследований ключевых представителей класса иНГЛТ-2: эмпаглифлозина (EMPA-REG OUTCOME) [23], канаглифлозина (CANVAS) [24], дапаглифлозина (DECLARE-TIMI 58) [25] и эртуглифлозина (VERTIS CV) [26]. Сравнительный анализ конечных почечных точек ключевых представителей иНГЛТ-2 в исследованиях представлен на рисунке 4, сердечных конечных точек и частоты госпитализации по поводу сердечной недостаточности – на рисунке 5.

Таким образом, результаты исследований свидетельствуют, что нефропротективным действием обладают три ведущих иНГЛТ2 – эмпаглифлозин, канаглифлозин и дапаглифлозин. В исследовании VERTIS CV была выявлена недостоверная тенденция к снижению риска развития первичной конечной точки при первичном анализе результатов исследования [26]. Однако при повторном анализе результатов и изменении заданных параметров по вторичной почечной точке нефропротективная эффективность эртуглифлозина была уже достоверно доказана: прием этого препарата



Рисунок 4. Сравнительный анализ конечных почечных точек в исследованиях ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа [23–26]. ОР – отношение рисков; (р)СКФ – (расчетная) скорость клубочковой фильтрации.

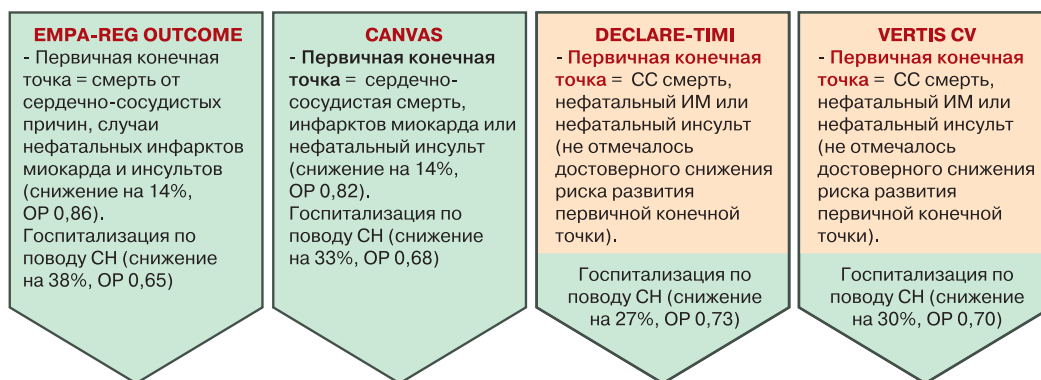


Рисунок 5. Сравнительный анализ сердечных первичных конечных точек и частоты госпитализации по поводу сердечной недостаточности в исследованиях ключевых представителей ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа [23–26]. ОР – отношение рисков; СН – сердечная недостаточность; СС – сердечно-сосудистая; ИМ – инфаркт миокарда.

на 34% снижал риск достижения вторичной конечной почечной точки [26]. Тем не менее следует отметить, что ввиду отсутствия достоверно значимых изменений в плане снижения риска развития первичной конечной точки в исследовании VERTIS CV терапия эрглифлозином должна рассматриваться только в случае невозможности назначения других препаратов из группы иНГЛТ-2 (эмпаглифлозина, канаглифлозина или дапаглифлозина).

Кроме того, результаты исследований доказывают кардиопротективные преимущества эмпаглифлозина и канаглифлозина в отношении снижения первичной конечной сердечно-сосудистой точки [23, 24]. Немаловажно, что снижение частоты госпитализации по поводу СН является класс-эффектом иНГЛТ-2: такой результат наблюдался в исследованиях всех ключевых представителей этой группы лекарственных средств.

Современные стратегии использования иНГЛТ-2

Данные клинических исследований иНГЛТ-2, посвященные изучению их кардиопротективных и нефропротективных эффектов у пациентов как с СД2, так и без него, позволили активно использовать препараты этой группы в клинической практике не только эндокринологов, но и кардиологов, нефрологов.

Применение иНГЛТ-2 в эндокринологии

Согласно российским алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, для выбора адекватной сахароснижающей терапии и достижения персонализированного подхода к каждому пациенту с СД2 необходимо определить доминирующую клиническую проблему: наличие атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний

Таблица 2. Персонализация выбора сахароснижающих препаратов в зависимости от доминирующей клинической проблемы пациента

Проблема	Рекомендованы (приоритет)
Высокий риск АССЗ: возраст ≥ 55 лет с наличием стеноза коронарных артерий или каротидных артерий или артерий нижних конечностей или гипертрофия левого желудочка	- АрГПП-1 (обладают дополнительными преимуществами); - иНГЛТ-2
АССЗ	- АрГПП-1 (лираглутид, семаглутид, дулаглутид); - иНГЛТ-2; - пиоглитазон (потенциально имеет преимущества)
ХСН	иНГЛТ-2 (наибольшая доказанность при любой фракции выброса: дапаглифлозин, эмпаглифлозин)
ХБП С 1–3а (рСКФ ≥ 45 мл/мин./1,73 м ²)	При альбуминурии (>3 мг/ммоль) или СКФ <60 мл/мин./1,73 м²) предпочтительны: 1-я линия: иНГЛТ-2 с доказанной способностью замедлять прогрессирование ХБП (канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин); 2-я линия: другие иНГЛТ-2, показавшие ренальные преимущества. Если есть противопоказания к иНГЛТ-2 или непереносимость: - арГПП-1 (лираглутид, семаглутид, дулаглутид); - ПСМ (гликлазид с модифицированным высвобождением)
ХБП С 3б–5 (рСКФ <45 мл/мин./1,73 м ²)	1-я линия: иНГЛТ-2 с доказанной способностью замедлять прогрессирование ХБП (канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин); 2-я линия: другие иНГЛТ-2, показавшие ренальные преимущества. Если есть противопоказания к иНГЛТ-2 или непереносимость: - арГПП-1 (лираглутид, семаглутид, дулаглутид до ХБП С4 включительно)

Примечания: АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания; арГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ХБП – хроническая болезнь почек; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; ПСМ – препараты сульфонилмочевины. Адаптировано из [10]

(АССЗ), множественных рисков АССЗ, хронической сердечной недостаточности (ХСН), ХБП и др. [10]. Так, приоритет при назначении иНГЛТ-2 следует отдавать пациентам с СД2 и наличием ХБП или ХСН. Больным, имеющим множественные факторы риска АССЗ или установленные АССЗ, следует рассмотреть терапию иНГЛТ-2 в случае невозможности назначения агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1. Принципы персонализированного выбора сахароснижающей терапии препаратов в зависимости от доминирующей клинической проблемы пациента приведены в таблице 2.

Подчеркнем, что принципиальных отличий между стандартами Американской диабетической ассоциации и российскими алгоритмами в назначении иНГЛТ-2 пациентам с СД2 нет. В стандартах Американской диабетической ассоциации от 2024 г. иНГЛТ-2 также рассматриваются как препараты выбора при наличии факторов риска АССЗ или самих АССЗ, ХБП и ХСН [27].

Применение иНГЛТ-2 в кардиологии

Согласно отечественным клиническим рекомендациям, иНГЛТ-2 активно используются при наличии ХСН как у пациентов с сопутствующим СД2, так и без него. Так, ключевые тезисы российских клинических рекомендаций по ХСН [28] гласят следующее.

1. Пациентам с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка (СНнФВ) с сохраняющимися симптомами СН, несмотря на терапию ингибиторами АПФ / блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА) / валсартаном + сакубитрилом, бета-адреноблокаторами и антагонистами альдостерона, рекомендован прием дапаглифлозина для снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу СН.
2. Пациентам с СНнФВ в сочетании с СД2 в качестве препаратов первой линии рекомендованы дапаглифлозин, эмпаглифлозин, канаглифлозин (кроме тяжелых пациентов ХСН 3–4 функционального класса) с целью гликемического контроля и снижения риска госпитализаций по поводу СН.

Добавим, что гайдлайны Европейского общества кардиологов несколько отличаются от отечественных рекомендаций по ХСН. Например, в 2021 г. в этих гайдлайнах дапаглифлозин и эмпаглифлозин впервые были отнесены к основной группе препаратов для лечения ХСН и вне зависимости от наличия или отсутствия СД2 рекомендованы для всех пациентов с сохранной фракцией выброса левого желудочка, которые получают ингибиторы АПФ / БРА / валсартан + сакубитрил, бета-адреноблокаторы и антагонисты минералокортикоидных рецепторов [29].

Применение иНГЛТ-2 в нефрологии

1 октября 2021 г. было зарегистрировано новое показание для применения препарата дапаглифло-

зин: «хроническая болезнь почек у взрослых пациентов с риском ее прогрессирования для уменьшения риска устойчивого снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации, наступления терминальной стадии хронической почечной недостаточности, смерти от сердечно-сосудистого заболевания и госпитализации по поводу сердечной недостаточности». Таким образом, дапаглифлозин стал первым в РФ препаратом из группы иНГЛТ-2, официально одобренным для применения при ХБП вне зависимости от наличия СД2. Однако до 2024 г. его прием у пациентов с ХБП без СД2 не был прописан в отечественных клинических рекомендациях. И только в нынешнем году в обновленных российских клинических рекомендациях по ХБП впервые была оговорена возможность использования иНГЛТ-2 (дапаглифлозина и эмпаглифлозина) у больных без сопутствующего СД в качестве дополнения к терапии ингибиторами АПФ или БРА для снижения рисков прогрессирования ХБП, предотвращения развития острой почечной недостаточности и кардиоваскулярной смертности [19].

Отличительной особенностью обновленных рекомендаций KDIGO от 2024 г. является то, что терапия иНГЛТ-2 у пациентов с СД2 и ХБП может быть продолжена даже в случае снижения СКФ ниже 20 мл/мин./1,73 м², за исключением случаев непереносимости этих препаратов и начала заместительной почечной терапии. Также назначение иНГЛТ-2 оправданно у пациентов с ХБП, развившейся не на фоне СД2. Другими словами, рекомендуется лечить взрослых с ХБП с помощью иНГЛТ-2 в следующих случаях: при СКФ ≥ 20 мл/мин./1,73 м² с альбумин/креатининовым соотношением ≥ 200 мг/л (≥ 20 мг/ммоль) или при сердечной недостаточности вне зависимости от уровня альбуминурии и наличия СД2 [31].

Заключение

Таким образом, иНГЛТ-2 — это препараты, обеспечивающие не только снижение уровня гликемии, но и защиту почек и сердца от развития и прогрессирования ХБП и ССЗ соответственно. Следовательно, лекарственные средства этого класса (эмпаглифлозин, дапаглифлозин или канаглифлозин) обязательно должны рассматриваться при терапии СД2 на фоне имеющейся ХБП и/или при наличии множественных факторов риска или установленных АССЗ, ХСН. Уникальные свойства иНГЛТ-2 в отношении нефропротекции позволяют использовать эти препараты (дапаглифлозин, эмпаглифлозин) при лечении ХБП без СД2. Более того, выраженные преимущества иНГЛТ-2 в отношении уменьшения частоты госпитализации по поводу сердечной недостаточности определяют возможность их приема у пациентов с ХСН без СД2 (дапаглифлозин).

Литература/References

- Sędzikowska A, Szablewski L. Human glucose transporters in renal glucose homeostasis. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(24): 13522. doi: 10.3390/ijms222413522.
- Sun B, Chen H, Xue J et al. The role of GLUT2 in glucose metabolism in multiple organs and tissues. *Mol Biol Rep.* 2023; 50(8): 6963–74. doi: 10.1007/s11033-023-08535-w.
- Hotait ZS, Lo Cascio JN, Choos END et al. The sugar daddy: The role of the renal proximal tubule in glucose homeostasis. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2022; 323(3): C791–803. doi: 10.1152/ajpcell.00225.2022.
- Vallon V. Glucose transporters in the kidney in health and disease. *Pflugers Arch.* 2020; 472(9): 1345–70. doi: 10.1007/s00424-020-02361-w.
- Gronda EG, Vanoli E, Iacoviello M et al. Renal effects of SGLT2 inhibitors in cardiovascular patients with and without chronic kidney disease: Focus on heart failure and renal outcomes. *Heart Fail Rev.* 2023; 28(3): 723–32. doi: 10.1007/s10741-021-10211-9.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и соавт. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 11-й выпуск. М. 2023. doi: 10.14341/DM13042.
- Brown E, Heerspink HJL, Cuthbertson DJ et al. SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists: Established and emerging indications. *Lancet.* 2021; 398(10296): 262–76. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00536-5.
- Rieg T, Vallon V. Development of SGLT1 and SGLT2 inhibitors. *Diabetologia.* 2018; 61(10): 2079–86. doi: 10.1007/s00125-018-4654-7.
- Upadhyay A. SGLT2 inhibitors and kidney protection: Mechanisms beyond tubuloglomerular feedback. *Kidney360.* 2024; 5(5): 771–82. doi: 10.34067/KID.0000000000000425.
- Bonora BM, Avogaro A, Fadini GP. Extraglycemic effects of SGLT2 inhibitors: A review of the evidence. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020; 13: 161–74. doi: 10.2147/DMSO.S233538.
- You Y, Zhao Y, Chen M et al. Effects of empagliflozin on serum uric acid level of patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr.* 2023; 15(1): 202. doi: 10.1186/s13098-023-01182-y.
- Liu Y, Wu M, Xu B et al. Empagliflozin alleviates atherosclerosis progression by inhibiting inflammation and sympathetic activity in a normoglycemic mouse model. *J Inflamm Res.* 2021; 14: 2277–87. doi: 10.2147/JIR.S309427.
- Packer M, Wilcox CS, Testani JM. Critical analysis of the effects of SGLT2 inhibitors on renal tubular sodium, water and chloride homeostasis and their role in influencing heart failure outcomes. *Circulation.* 2023; 148(4): 354–72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064346.
- Zhang J, Wei J, Jiang S et al. Macula densa SGLT1-NOS1-tubuloglomerular feedback pathway, a new mechanism for glomerular hyperfiltration during hyperglycemia. *J Am Soc Nephrol.* 2019; 30(4): 578–93. doi: 10.1681/ASN.2018080844.
- Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV protection in the EMPA-REG outcome trial: a “thrifty substrate” hypothesis. *Diabetes Care.* 2016; 39(7): 1108–14. doi: 10.2337/dc16-0330.
- Cuenoud B, Hartweg M, Godin JP et al. Metabolism of exogenous D-beta-hydroxybutyrate, an energy substrate avidly consumed by the heart and kidney. *Front Nutr.* 2020; 7: 13. doi: 10.3389/fnut.2020.00013.
- Park CH, Lee B, Han M et al. Canagliflozin protects against cisplatin-induced acute kidney injury by AMPK-mediated autophagy in renal proximal tubular cells. *Cell Death Discov.* 2022; 8(1): 12. doi: 10.1038/s41420-021-00801-9.
- Onishi A, Fu Y, Patel R et al. A role for tubular Na⁺/H⁺ exchanger NHE3 in the natriuretic effect of the SGLT2 inhibitor empagliflozin. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2020; 319(4): F712–28. doi: 10.1152/ajprenal.00264.2020.
- Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек. Национальная Ассоциация нефрологов. 2024. Доступ: https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2024/06/КР_ХБП_от_10.06.2024.pdf (дата обращения – 01.11.2024).
- Хасанов Н.Р. Эффекты применения ингибитора натрийглюкозного котранспортера 2 типа дапаглифлозина у пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка. Российский кардиологический журнал. 2020; 25(8): 83–90. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4049.
- Trum M, Riechel J, Wagner S. Cardioprotection by SGLT2 inhibitors-does it all come down to Na⁺? *Int J Mol Sci.* 2021; 22(15): 7976. doi: 10.3390/ijms22157976.
- Philippaert K, Kalyaanamoorthy S, Fatehi M et al. Cardiac late sodium channel current is a molecular target for the sodium/glucose cotransporter 2 inhibitor empagliflozin. *Circulation.* 2021; 143(22): 2188–204. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.053350.
- Fitchett D, Zinman B, Wanner C et al.; EMPA-REG OUTCOME® Trial Investigators. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: Results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J.* 2016; 37(19): 1526–34. doi: 10.1093/eurheartj/ehv728.
- Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V et al. Canagliflozin for primary and secondary prevention of cardiovascular events: Results from the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation.* 2018; 137(4): 323–34. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032038.
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019; 380(4): 347–57. doi: 10.1056/NEJMoa1812389.
- Cherney DZ, Pratley RE, Charbonnel B et al. The VERTIS CV trial. Cardiovascular outcomes following ertugliflozin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus and atherosclerotic cardiovascular disease. Presentation at the 56th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes. September 21–25, 2020; Virtual Scientific Sessions. Available from: <https://www.easd.org/annual-meeting/easd-2020.html> (date of access – 01.11.2024).
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of care in diabetes – 2024. *Diabetes Care.* 2024; 47(Suppl 1): S158–78. doi: 10.2337/dc24-S009.
- Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020; 25(11): 311–374. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4083.
- Ларина В.Н., Скиба И.К., Скиба А.С. Краткий обзор обновлений клинических рекомендаций по хронической сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов 2021 года. Российский кардиологический журнал. 2022; 27(2): 97–105. doi: 10.15829/1560-4071-2022-4820.
- Для лекарственного препарата Форсига® (дапаглифлозин) зарегистрировано новое показание: хроническая болезнь почек. Сахарный диабет. 2021; 24(5): 487.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2024; 105(4S): S117–314. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.018.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов.

Демидова Татьяна Юльевна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. ORCID: 0000-0001-6385-540X; eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

Кисляк Оксана Андреевна – д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. ORCID: 0000-0002-2028-8748

***Лобанова Кристина Геннадьевна** – к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. ORCID: 0000-0002-3656-0312; eLIBRARY.RU SPIN: 6044-1684; e-mail: miss.sapog@mail.ru

Харчилава Лия Джаникоевна – врач-эндокринолог. ORCID: 0000-0003-2954-395X; e-mail: harchilava.lia@yandex.ru

*Автор, ответственный за переписку: miss.sapog@mail.ru.

Рукопись получена 02.09.2024. Рецензия получена 26.09.2024. Принята к публикации 30.09.2024.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Tatiana Yu. Demidova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0001-6385-540X; eLIBRARY.RU SPIN: 9600-9796; Scopus Author ID: 7003771623; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

Oksana A. Kislyak – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-2028-8748

***Kristina G. Lobanova** – C. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-3656-0312; eLIBRARY.RU SPIN: 6044-1684; e-mail: miss.sapog@mail.ru

Liya D. Kharchilava – endocrinologist. ORCID: 0000-0003-2954-395X; e-mail: harchilava.lia@yandex.ru

*Corresponding author: miss.sapog@mail.ru

Received: 02.09.2024. Revision Received: 26.09.2024. Accepted: 30.09.2024.