

Глюкозурия как основной механизм-ассоциированный эффект ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2: есть ли повод для беспокойства?

Т.Ю. Демидова, <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>, t.y.demidova@gmail.com

М.Я. Измайлова[✉], <https://orcid.org/0000-0002-1385-0245>, maremizm@gmail.com

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Введение. Одним из основных механизмов действия ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ2) является увеличение почечной экскреции глюкозы и натрия, развитие глюкозурии на фоне снижения уровней суточной гликемии. Частота развития глюкозурии у пациентов без СД, получающих иНГЛТ2 для лечения ХСН или ХБП, малоизучена.

Цель. Оценить в реальной клинической практике частоту развития и выраженность глюкозурии у пациентов с ХСН, получающих иНГЛТ2, как на фоне сопутствующего СД 2 типа, так и без СД2.

Материалы и методы. В одномоментное, проспективное, наблюдательное исследование было включено 230 пациентов с ХСН, получающих иНГЛТ2, находившихся в отделении кардиологии ГБУЗ ГКБ им. В.П. Демикова ДЗ г. Москвы.

Результаты. Средний возраст пациентов составил 74 [66; 83] года. Медиана ФВ ЛЖ составила 36 [29; 44] %, NTproBNP 1019 [423; 2355] пг/мл. ХСНнФВ регистрировалась у 64,81% больных, ХСНунФВ – у 17,13% и 18,06% имели ХСНсФВ. СД2 страдали 38,7% пациентов с ХСН. Среди пациентов с ХСН «феномен глюкозурии», обусловленный приемом ингибиторов НГЛТ2, наблюдался у 31,16% лиц без СД2 и у 52,27% больных ХСН с сопутствующим СД2.

Выводы. У пациентов с ХСН, получающих иНГЛТ2, глюкозурия развивалась у каждого 3-го пациента, без явных нарушений углеводного обмена, и у каждого 2-го с СД2. Глюкозурический эффект иНГЛТ2 не является обязательным событием даже для пациентов с СД2, что может влиять на частоту побочных событий в широкой клинической практике. Кардиопротективные преимущества иНГЛТ2 могут быть обусловлены другими механизмами, не связанными с экскрецией глюкозы, которая рассматривается как суррогатный предиктор благоприятного прогноза. Для определения кардиопротективных механизмов иНГЛТ2 и прогностической ценности медикаментозной глюкозурии требуются дополнительные исследования.

Ключевые слова: глюкозурия, хроническая сердечная недостаточность, сердечно-сосудистые заболевания, фенотипы, гипергликемия, СД2

Для цитирования: Демидова ТЮ, Измайлова МЯ. Глюкозурия как основной механизм-ассоциированный эффект ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2: есть ли повод для беспокойства? *Медицинский совет.* 2024;18(16):172–182. <https://doi.org/10.21518/ms2024-435>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Glucosuria as a major mechanism-associated effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: Is there cause for concern?

Tatiana Yu. Demidova, <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>, t.y.demidova@gmail.com

Maryam Ya. Izmaylova[✉], <https://orcid.org/0000-0002-1385-0245>, maremizm@gmail.com

Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. One of the main mechanisms of action of SGLT2 inhibitors is an increase in renal excretion of glucose and sodium, development of glucosuria against the background of decreased levels of daily glycemia. The frequency of glucosuria development in patients without DM/prediabetes, receiving SGLT2 inhibitors for the treatment of CHD or CKD, as a consequence of the mechanism of action of SGLT2 inhibitors is poorly studied and seems to be very interesting.

Aim. To evaluate in real clinical practice the frequency of the development and severity of glucosuria in patients with CHF treated with inhibitors of SGLT2 inhibitors both on the background of concomitant DM2 and without type 2 DM.

Materials and methods. Within the framework of a one-stage, prospective, observational study we evaluated the frequency of development and severity of glucosuria in patients with CHF, receiving SGLT2 inhibitors inhibitors, who were in the cardiology department of V.P. Demikhov State Clinical Hospital of Moscow. A total of 230 patients were included in the analysis.

Results. The mean age of the patients was 74 [66; 83] years. Median LVEF was 36 [29; 44] %, NTproBNP 1019 [423; 2355] pg/mL. Heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) was recorded in 64.81% of patients, 17.13% had HF with mildly reduced ejection fraction and 18.06% had a CHF preserved ejection fraction. DM2 was present in 38.7 percent of patients with CHF.

Among patients with CHF, the 'glucosuria phenomenon' due to the administration of SGLT2 inhibitors was observed in 31.16% of those without DM2, and in 52.27% of CHF patients with concomitant DM2.

Conclusion. In patients with CHF receiving SGLT2 inhibitors therapy, the 'glucosuria phenomenon' developed in one in three patients without overt carbohydrate metabolism abnormalities and one in two with DM2. The findings suggest that the glucosuria effect of SGLT2 inhibitors is not a required event even in patients with DM2, which may influence the incidence of adverse events in general clinical practice. And the cardioprotective benefits of SGLT2 inhibitors may be due to other mechanisms unrelated to glucose excretion, which, according to recent studies, is considered a surrogate predictor of favorable prognosis concerning CHF and renal outcomes. Nevertheless, additional clinical and experimental studies are required to determine the cardioprotective mechanisms of SGLT2 inhibitors and the predictive value of drug-induced glucosuria.

Keywords: glucosuria, chronic heart failure, cardiovascular disease, phenotypes, hyperglycaemia, DM2

For citation: Demidova TYu, Izmaylova MYa. Glucosuria as a major mechanism-associated effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: Is there cause for concern? *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(16):172–182. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-435>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время пристальное внимание исследователей и клиницистов сосредоточено на патогенетических механизмах развития кардиоренометаболических заболеваний, которые главным образом включают атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (АССЗ), хроническую сердечную недостаточность (ХСН), хроническую болезнь почек (ХБП) и сахарный диабет (СД) 2 типа [1]. Во-первых, это обусловлено их высокой распространенностью и частым сочетанием, что многократно отягощает течение, качество жизни и долгосрочный прогноз [2]. Во-вторых, последние десятилетия ознаменовались появлением новых сахароснижающих препаратов (ССП), эффекты которых вышли далеко за пределы гликемического контроля [3].

В крупномасштабных рандомизированных контролируемых исследованиях два класса антигипергликемических препаратов продемонстрировали значительное снижение частоты серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий среди лиц с СД 2 типа и установленным или высоким риском ССЗ: агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида 1 (АР ГПП1) и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (НГЛТ2) [4, 5].

Впервые кардиопротекторные преимущества ССП были отмечены в исследовании EMPA-REG OUTCOME, в котором эмпаглифлозин показал снижение риска 3P-MACE на 14% по сравнению с плацебо (ОР 0,86 [0,74–0,99], $p = 0,04$) у пациентов с СД2 и установленным ССЗ, риска сердечно-сосудистой смерти на 38% (ОР 0,62 [0,49–0,77], ($p < 0,001$)) и риска смерти от любой причины на 32% [6]. Результаты исследований программы CVOT (долгосрочные сердечно-сосудистые исходы) канаглифлозина, включающей CANVAS и CANVAS-R, также продемонстрировали снижение 3P-MACE на 14% (ОР 0,86 [0,75–0,97], $p = 0,02$) у пациентов с ССЗ в анамнезе или высоким риском ССЗ [7, 8]. В последующем эти результаты были подтверждены в исследовании CREDENCE у более тяжелой когорты пациентов, в котором изучалось влияние препарата у пациентов с СД 2 типа на прогрессирование почечной недостаточности [9].

Таким образом, результаты рандомизированных клинических исследований эффективности ингибиторов

НГЛТ2 у пациентов с СД 2 типа подтвердили способность препаратов этого класса замедлять прогрессирование патологических процессов в сердце и почках независимо от нарушения углеводного обмена и послужили основанием для их изучения в качестве средств лечения пациентов с ХСН и ХБП без СД [10]. Последующие крупномасштабные рандомизированные исследования, предназначенные для оценки эффективности ингибиторов НГЛТ2 у пациентов с СН (DAPA-HF [11], EMPEROR-Reduced [12], EMPEROR-Preserved [13], DELIVER [14]), показали статистически значимое снижение первичной конечной точки (госпитализация по поводу СН/неотложное обращение по поводу СН или сердечно-сосудистая смерть) независимо от тяжести СН или наличия нарушения углеводного обмена. Результаты этих работ привели к принципиальному изменению парадигмы лечения этих заболеваний и нашли свое отражение в новых клинических рекомендациях по лечению ХСН и ХБП [15, 16].

Механизм действия препаратов класса ингибиторов НГЛТ2 универсален и заключается в подавлении реабсорбции глюкозы на уровне проксимальных канальцев почечных клубочков, усилении экскреции глюкозы и натрия с развитием продуктивной глюкозурии [17]. Белки-транспортеры семейства НГЛТ отвечают за совместный транспорт глюкозы и ионов натрия против градиента концентрации, поэтому даже их умеренная и транзиторная блокада, помимо глюкозурии, приводит к усилению экскреции натрия и уменьшению объема интерстициальной жидкости без рефлекторной нейрогуморальной стимуляции [18]. В условиях ингибирования НГЛТ2 способность НГЛТ1 реабсорбировать глюкозу возрастает до 20–40%, предотвращая выведение глюкозы с мочой. Таким образом, скоординированная работа котранспортеров НГЛТ1 и НГЛТ2 обеспечивает взаимодополняющее действие, реабсорбируя около 10–12 ммоль/л глюкозы, что у здоровых людей приводит к аглюкозурии. Поскольку работа НГЛТ2 и НГЛТ1 способна реабсорбировать не больше 12 ммоль/л глюкозы, в почках существует некий «почечный порог глюкозы», равный 10–12 ммоль/л. Если уровень гликемии превышает эту максимальную транспортную способность НГЛТ1 и НГЛТ2, часть глюкозы выводится с конечной мочой, появляется глюкозурия.

Следует подчеркнуть, что эффекты ингибиторов НГЛТ2 хорошо изучены у пациентов с СД2, характеризующихся повышенной экспрессией и активностью НГЛТ2 на фоне хронической гипергликемии, патологических метаболических процессов и гормональной дисрегуляции. Гомеостаз глюкозы регулируется несколькими процессами, включая абсорбцию глюкозы в желудочно-кишечном тракте, ее поглощение мышцами и адипоцитами, глюконеогенез в печени, почках и кишечнике, а также реабсорбцию глюкозы в почках и ее выведение печенью и почками. При СД2 типа глюкозо- и липотоксичность сочетаются с хроническим «энергетическим голоданием» тканей, вследствие чего активируются процессы глюконеогенеза, механизмы «удержания» глюкозы как важнейшего энергетического субстрата. В результате при СД усиливается экспрессия и активность белков-транспортеров семейства НГЛТ, повышаются почечный и интерстициальный порог, обеспечивая «парадоксальную» реабсорбцию глюкозы в почках и ЖКТ, несмотря на высокий уровень глюкозы в крови [19]. Таким образом, блокада гиперактивных при СД транспортных белков ингибиторами НГЛТ2 приводит к восстановлению механизмов выведения избыточной глюкозы с мочой и развитию безопасной глюкозурии. Известно, что глюкозурическое действие ингибиторов НГЛТ2 достоверно значимо снижает гипергликемию и HbA_{1c}, ассоциировано со снижением массы тела, уменьшением уровней артериального давления, опосредованным снижением инсулинорезистентности и гиперинсулиемии, митохондриального стресса и эндотелиальной дисфункции, при этом характеризуясь высокой безопасностью.

Стоит отметить, что работа НГЛТ1 и НГЛТ2 в почках сопряжена с реабсорбцией не только глюкозы, но и Na⁺. При нормогликемии активность НГЛТ2 и НГЛТ1 обеспечивает приблизительно 5% реабсорбции Na⁺ в канальцах почек. У пациентов с СД2 и выраженным нарушением углеводного обмена увеличивается экспрессия мРНК НГЛТ2 и НГЛТ1 на 36% и 20% соответственно, и, следовательно, активность НГЛТ2 и НГЛТ1 в отношении реабсорбции натрия увеличивается с 5% до 14%, тем самым вызывая заметное снижение дистальной доставки Na⁺ в юктагломерулярный аппарат почки. Это позволяет получать дополнительные плейотропные эффекты.

Основным и наиболее частым негативным последствием приема ингибиторов НГЛТ2 является повышение вероятности урогенитальных инфекций на фоне медикаментозной глюкозурии, которая создает потенциально благоприятную среду для роста бактерий и грибов. Однако следует подчеркнуть, что все пациенты с СД характеризуются перманентной глюкозурией, обусловленной периодическим повышением уровней гликемии, даже при качественной компенсации углеводного обмена. Кроме того, СД ассоциирован со снижением иммунитета, что способствует более частому развитию бактериальных инфекций различной локализации. Так, в исследовании I. Hirji et al. (n = 271 840) проводился сравнительный анализ пациентов с СД2 типа и лиц без СД на предмет повышенного риска развития генитальных инфекций [20]. Согласно полученным данным, группа лиц с СД2 имела

на 53% больший риск развития инфекций, чем группа сравнения (ОР 1,53 (95% ДИ 1,46–1,59)). В другом крупном метаанализе W. Alkabbani et al., который включал 406 663 пациента с СД2 типа, оценивали риск инфекций мочевыводящей системы на фоне приема различных сахароснижающих препаратов (ИДПП-4, инсулин, ТЗД, АР ГПП1). По результатам исследования, прием препаратов из группы иНГЛТ2 не был связан с увеличением риска развития инфекций мочевыводящей системы, наблюдался сопоставимый риск развития инфекционного процесса без статистически значимой разницы между группами [21]. Таким образом, возможно, пациенты с СД2 представляют собой особую группу риска по глюкозурии, обусловленной ингибиторами НГЛТ2, поскольку часто уже адаптированы к ее последствиям на фоне хронической диабетической глюкозурии.

Примечательно, что в исследовании на здоровых людях (n = 64) на фоне приема дапаглифлозина наблюдалась дозозависимая глюкозурия до ~60 г/день, которая не ассоциировалась с развитием побочных эффектов со стороны мочеполовой системы [22]. Аналогичные результаты были получены и в исследовании S. Kasichayanula et al., которые также продемонстрировали дозозависимую глюкозурию у здоровых людей, принимающих дапаглифлозин [23]. Напротив, в другом метаанализе, включавшем более 24 тысяч участников с ХСН, принимавших иНГЛТ2, не было получено статистически достоверной разницы между группами в развитии таких неблагоприятных состояний, как кетоацидоз, гипогликемия, гиперкалиемия, гипокалиемия, переломы костей и ампутации нижних конечностей. Однако риск генитальных инфекций был почти в 3 раза выше (ОР 2,57 (95% ДИ 1,82–3,63), p < 0,001) в группе иНГЛТ2 независимо от фракции выброса левого желудочка [24]. По-видимому, этиология и механизм развития глюкозурии могут иметь принципиальное значение в понимании ее самостоятельной роли и развитии побочных явлений.

Сегодня иНГЛТ2 являются признанным преферентным классом пероральных сахароснижающих препаратов, вошли в рекомендации по лечению ХСН, независимо от фракции выброса левого желудочка, и ХБП, независимо от нарушений углеводного обмена. Убедительные кардиопротективные и нефропротективные эффекты, влияние на продолжительность жизни пациентов с СД2 типа предопределили их широкое признание. Ингибирование НГЛТ2 у больных СД ассоциировано со стимуляцией выведения избыточного количества глюкозы с мочой. Однако глюкозурия, ассоциированная с механизмом действия иНГЛТ2, является ожидаемым эффектом и у лиц без нарушений углеводного обмена, рассматривается как побочное событие, повышающее риск развития генитальных инфекций, что, несомненно, становится ограничением. Частота развития глюкозурического эффекта у пациентов без углеводных нарушений, получающих иНГЛТ2 для лечения ХСН или ХБП, малоизучена. Примечательно, что сама роль медикаментозной глюкозурии у лиц без СД остается недостаточно ясной в реализации кардио- и нефропротективных эффектов, поскольку не обуславливает

устранение глюкозотоксичности, не существенно влияет на массы тела и АД.

Цель – оценить в реальной клинической практике частоту развития и выраженность глюкозурии у пациентов с ХСН, получающих иНГЛТ2, как на фоне сопутствующего СД 2 типа, так и без СД2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для проведения одномоментного, проспективного, наблюдательного исследования по оценке частоты развития и выраженности глюкозурии у больных ХСН на фоне применения иНГЛТ2 были отобраны пациенты, находившиеся в отделении кардиологии ГБУЗ ГКБ им. В.П. Демикова ДЗ г. Москвы. Всего в исследование было включено 230 пациентов, которым были назначены иНГЛТ2 и проведен весь комплекс лабораторно-инструментальных обследований, предусмотренный стандартом оказания медицинской помощи больным МЗ РФ при ХСН. Критериями отбора в исследование были: подтвержденный диагноз «ХСН» и назначение препаратов из группы иНГЛТ2.

Всем пациентам, включенным в анализ, проводилась оценка параметров углеводного обмена глюкозы крови натощак. Параметры липидного обмена оценивались по уровню холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) и триглицеридов (ТГ). Проводился физикальный осмотр, оценка антропометрических данных пациентов (индекс массы тела (ИМТ)), выполнялся расчет скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) по формуле СКД-EPI. Определялся показатель NTproBNP. Всем пациентам с установленным диагнозом «ХСН» на момент госпитализации в стационар была инициирована терапия ингибиторами НГЛТ2 и через 7 дней приема препарата производился контроль общего анализа мочи на предмет оценки глюкозурии. Таким образом, в анализ работы вошли пациенты с подтвержденным диагнозом «ХСН», получавшие иНГЛТ2, которые были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующего СД2. В 1-ю группу вошли пациенты с ХСН и установленным диагнозом «СД2» (n = 89), во 2-ю группу – пациенты, которым диагностировали ХСН, но без нарушения углеводного обмена (n = 141).

Систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов проводились в программе Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с помощью Jamovi и IBM SPSS Statistics 23 (IBM, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общее количество пациентов, включенных в анализ, составило 230 пациентов с ХСН, госпитализированных в отделение кардиологии, из которых 48% (110) мужчин и 52% (120) женщин. Средний возраст равнялся 74 [66; 83] годам. При анализе антропометрических данных медиана ИМТ составила 29 [25; 35,5] кг/м², ожирение имели 48,15%. Пациенты характеризовались нарушением показателей липидного метаболизма. Так, медиана ХС ЛНП

составила 2,1 [1,5; 2,8] ммоль/л, ХС ЛВП – 1,15 [0,8; 1,3] ммоль/л и ТГ – 1,1 [0,8; 1,5] ммоль/л (табл. 1) года. Медиана ФВ левого желудочка составила 36 [29; 44] %, NTproBNP – 1019 [423; 2355] пг/мл. Преобладающее количество имели ХСНнФВ (64,81%), у 17,13% наблюдалась ХСНунФВ и 18,06% имели ХСНсФВ (рис. 1).

В структуре коморбидности пациентов с ХСН стационарного звена самым частым сопутствующим состоянием была АГ (100%), отмечалась высокая частота АССЗ, в частности перенесенного ИМ (52,17%), ОНМК регистрировалось у 16,50%, стенокардия напряжения и ЗАНК – у 8,26% пациентов. Обращает на себя внимание, что у пациентов с ХСН чрезвычайно часто диагностировалась ХБП,

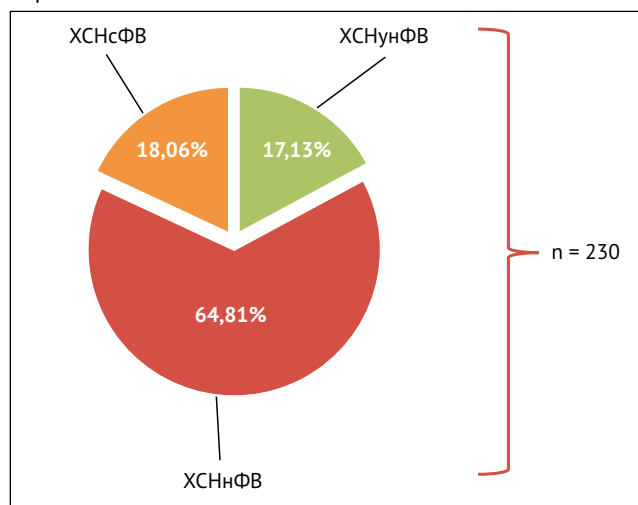
● **Таблица 1.** Общая характеристика пациентов с ХСН, получавших иНГЛТ2 и проходивших стационарное лечение в отделении кардиологии ГБУЗ ГКБ им. В.П. Демикова ДЗ г. Москвы

● **Table 1.** General characteristics of patients with CHF receiving SGLT2 inhibitors and undergoing Inpatient Treatment at the Cardiology Department of the V.P. Demikhov State Clinical Hospital of the Moscow City Health Department

Название	Признак
Общее число от всех	230
Мужчины	47,83% (110 из 230)
Женщины	52,17% (120 из 230)
Возраст, лет	74 [66; 83]
ИМТ, кг/м ²	29 [25; 35,5]
ХС ЛНП, ммоль/л	2,1 [1,5; 2,8]
ХС ЛВП, ммоль/л	1,15 [0,8; 1,3]
ТГ, ммоль/л	1,1 [0,8; 1,5]
ФВ левого желудочка, %	36 [29; 44]
NTproBNP, пг/мл	1019 [423; 2355]

● **Рисунок 1.** Распространенность фенотипов ХСН у пациентов, получавших иНГЛТ2 и проходивших стационарное лечение в отделении кардиологии

● **Figure 1.** Prevalence of CHF phenotypes in patients treated with SGLT2 inhibitors and hospitalized in the cardiology department



которая наблюдалась у 65,22% участников, из которых стадию С3а имели 48%, стадию С3б – 34% и у 18% регистрировалась стадия С4 (рис. 2). Среди включенных в анализ пациентов с ХСН 38,7% имели сопутствующий СД2. Дополнительного обследования на предмет преддиабета таким пациентам не проводилось.

Все включенные в анализ пациенты получали комплексную медикаментозную терапию ХСН: иНГЛТ2 (100%), блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (49,13%)/сакубитрил/валсартан (50,87%), β -блокаторы получали 83,91%, блокаторы кальциевых каналов – 10%, антагонисты минералокортикоидных рецепторов – 88,7%, петлевые диуретики – 86,09%, антикоагулянты – 70,87% человек. Статины применяли 74,35% пациентов. Однако с учетом фенотипа ХСН квадротерапию (ИАПФ/БРА/сакубитрил/валсартан + АРМК + бета-блокаторы + иНГЛТ2) получали только 21,7%.

Среди пациентов с ХСН и СД2 метформин получали 31,46%, инкретиновую терапию – 13,49% (ингибиторы ДПП 4 – 11,24%, агонисты рецепторов ГПП1 – 2,25%), препараты сульфонилмочевины – 16,85%. Инсулинотерапию в базис-болюсном режиме применяли 13,48%, сочетание базального инсулина с сахароснижающими препаратами – 5,62%.

Для оценки частоты развития и выраженности глюкозурии у пациентов с ХСН, получающих иНГЛТ2, все пациенты были разделены на группы в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующего СД2. Сравнительный анализ клинических характеристик пациентов с ХСН в группах сравнения показал, что пациенты были сопоставимы по возрасту и полу, однако в 1-й группе пациентов с ХСН и СД2 достоверно выше были показатели уровней ТГ и ИМТ: медиана ТГ соответствовала 1,3 [1; 1,7] ммоль/л, ИМТ была равна 31 [28; 38,5] кг/м², а ожирение различной тяжести имели 58,49%, что указывает на более значимую роль ожирения и липотоксичности в развитии коморбидных состояний у этих пациентов (табл. 2).

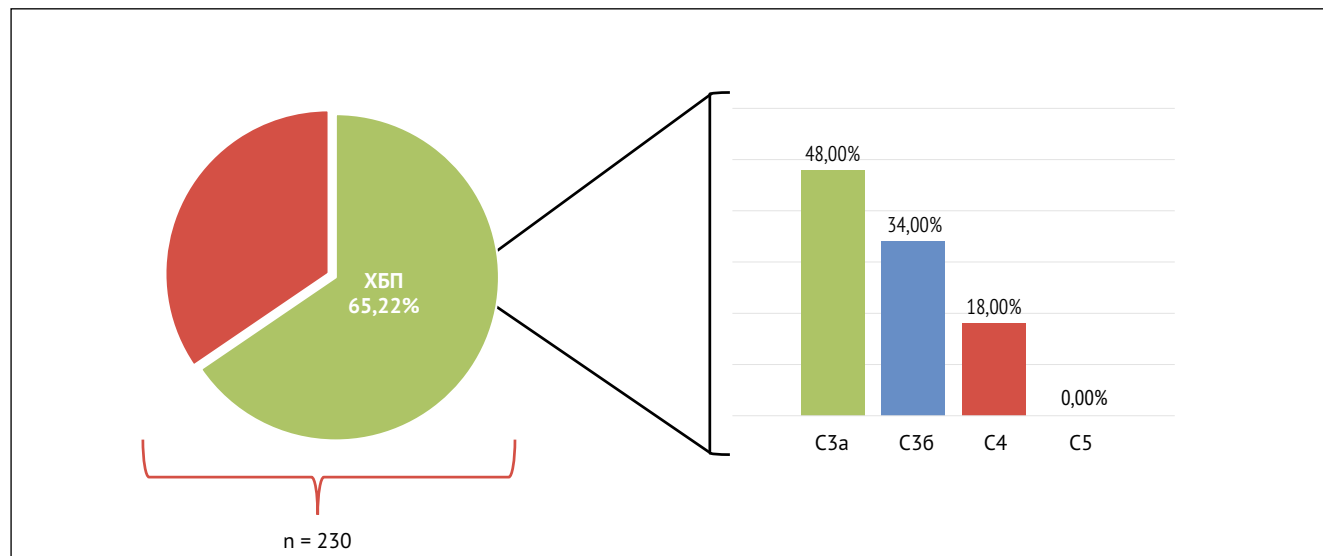
По уровню фракций ХС ЛПН, ХС ЛВП достоверной разницы между группами выявлено не было. Глюкоза крови натощак в 1-й группе была равна 7,0 [6,0; 8,5] ммоль/л, а во 2-й группе – 5,5 [4,8; 6,3] ммоль/л ($p < 0,001$). Следует отметить, что в обеих группах преобладала ХСНнФВ: в 1-й группе у 49,44% больных, во 2-й группе у 72,18% пациентов. Обращает на себя внимание, что у 50,56% больных с ХСН и сопутствующим СД 2 типа ФВ левого желудочка была выше 40%. Полученные данные, по-видимому, указывают на более частую метаболическую этиологию ХСН при СД2, чем в группе сравнения. Была отмечена статистически значимая разница между показателями ФВ левого желудочка пациентов, включенных в 1-ю и 2-ю группы сравнения: медиана ФВ в 1-й группе составила 39 [32; 51] %, 2-й группе – 35 [26; 40] % ($p < 0,001$) (рис. 3). По уровню NTproBNP статистической разницы между группами выявлено не было ($p > 0,05$).

В структуре коморбидной патологии все пациенты независимо от наличия СД2 имели высокую распространенность АССЗ и нарушений ритма сердца по типу фибрилляции предсердий без статистической значимой разницы между группами. Первой по частоте встречаемости была ФП, которая наблюдалась у 68,09% участников из 1-й группы и 62,92% из 2-й группы ($p > 0,05$). Отмечалась высокая частота перенесенного ИМ (1-я группа 50,56%, 2-я группа 53,19% ($p > 0,05$)). ОНМК регистрировалось у 14,61% пациентов с СД и ХСН, у 17,73% пациентов с ХСН без СД2 ($p > 0,05$), на ЗАНК приходилось 12,36% и 5,67% ($p > 0,05$) и стенокардию имели 11,24% пациентов 1-й группы и 6,38% из 2-й группы ($p > 0,05$) (рис. 4).

Распространенность ХБП была сопоставима среди пациентов с ХСН вне зависимости от наличия или отсутствия СД2 и в 1-й группе составила 68,41%, во 2-й группе пациентов – 63,83% ($p > 0,05$) (рис. 5). Не было статистической разницы между пациентами сравниваемых групп по выраженности нарушений почечной функции. Стадию С3а

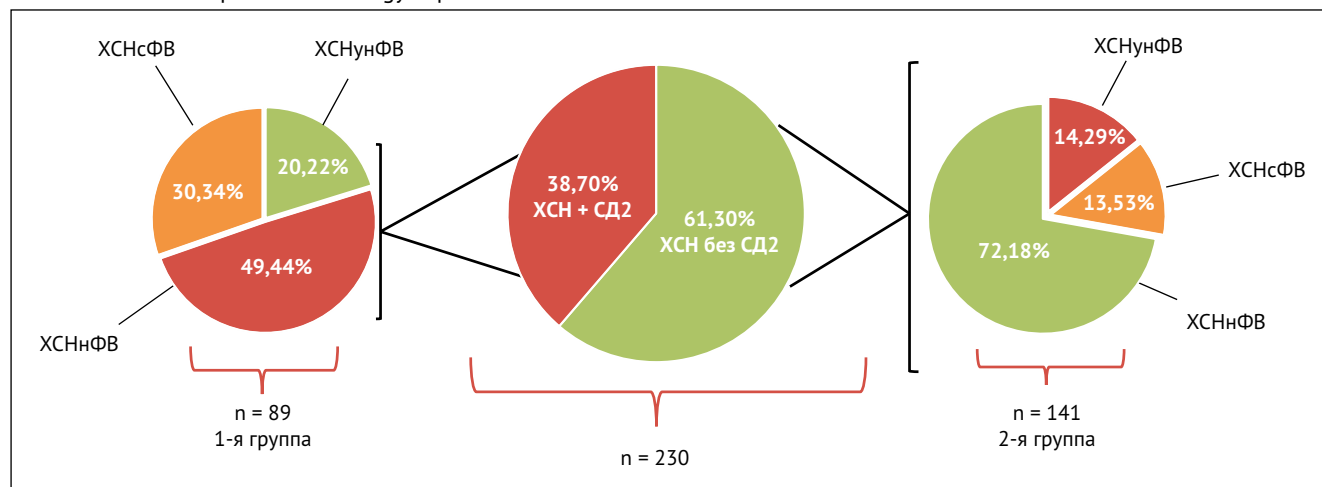
● **Рисунок 2.** Распространенность и стадии ХБП у пациентов с ХСН, получавших иНГЛТ2 и проходивших стационарное лечение в отделении кардиологии

● **Figure 2.** Prevalence and stages of CHF in patients with CHF treated with SGLT2 inhibitors and hospitalized in the cardiology department



● **Рисунок 3.** Распространенность фенотипов ХСН в 1-й и 2-й группах, получавших иНГЛТ2 и проходивших стационарное лечение в отделении кардиологии

● **Figure 3.** Prevalence of CHF phenotypes in groups 1 and 2 in which patients received SGLT2 inhibitors and undergoing treatment in the hospital in cardiology department



● **Таблица 2.** Общая характеристика пациентов с ХСН, стратифицированных на 2 группы в зависимости от наличия СД2, получавших иНГЛТ2 и проходивших стационарное лечение в отделении кардиологии

● **Table 2.** General characteristics of patients with CHF, stratified into 2 groups depending on the presence of DM2, receiving SGLT2 inhibitors and inpatient treatment in the cardiology department

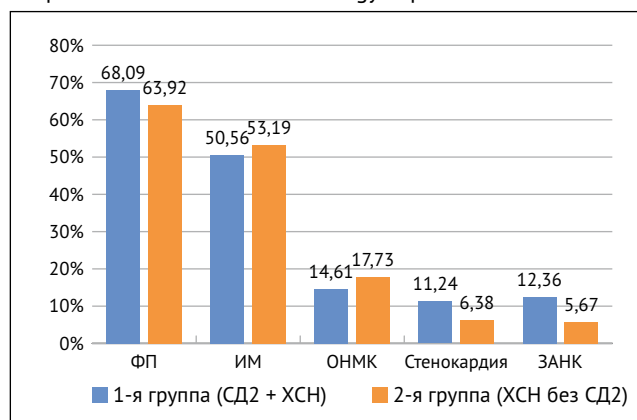
Признак	1-я группа ХСН + СД 2 типа	2-я группа ХСН без СД	p
Общее число от всех	38,7% (89 из 230)	61,3% (141 из 230)	
Мужчины	46,07% (41 из 89)	56,03% (79 из 141)	>0,05
Женщины	53,93% (48 из 89)	43,97% (62 из 141)	>0,05
Возраст, лет	74 [67; 79]	75 [66; 84]	>0,05
ИМТ, кг/м ²	31 [28; 38,5]	28 [24; 32]	0,002
ТГ, ммоль/л	1,3 [1; 1,7]	0,9 [0,75; 1,0]	0,001
ХС ЛНП, ммоль/л	2,1 [1,5; 2,6]	2,12 [1,67; 2,9]	>0,05
ХС ЛВП, ммоль/л	1,0 [0,85; 1,5]	1,15 [0,8; 1,45]	>0,05
Глюкоза натощак, ммоль/л	7,0 [6,0; 8,5]	5,5 [4,8; 6,3]	0,001
Глюкозурия, ммоль/л	52,27% (46 из 88)	31,16% (43 из 138)	0,002
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	49 [36; 64]	52 [40; 64]	>0,05
ФВ ЛЖ (%)	39 [32; 51]	35 [26; 40]	0,001
NTproBNP, пг/мл	932 [261; 1756]	1191 [442; 2708]	>0,05

и С3б имели в 1-й группе 28,09% и 25,84% больных, во 2-й группе – 33,33% и 19,86% соответственно. Продвинутые стадии ХБП в 1-й группе имели место в 13,48% случаев и в 10,64% во 2-й группе.

Анализируя частоту встречаемости и тяжесть глюкозурии, было установлено, что независимо от наличия или

● **Рисунок 4.** Распространенность коморбидной патологии у пациентов с ХСН, стратифицированных на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия СД2, получавших иНГЛТ2 и проходивших стационарное лечение в отделении кардиологии

● **Figure 4.** Prevalence of comorbid pathology in patients with CHF, stratified into 2 groups depending on the presence or absence of DM2, receiving SGLT2 inhibitors and undergoing hospital treatment in the cardiology department

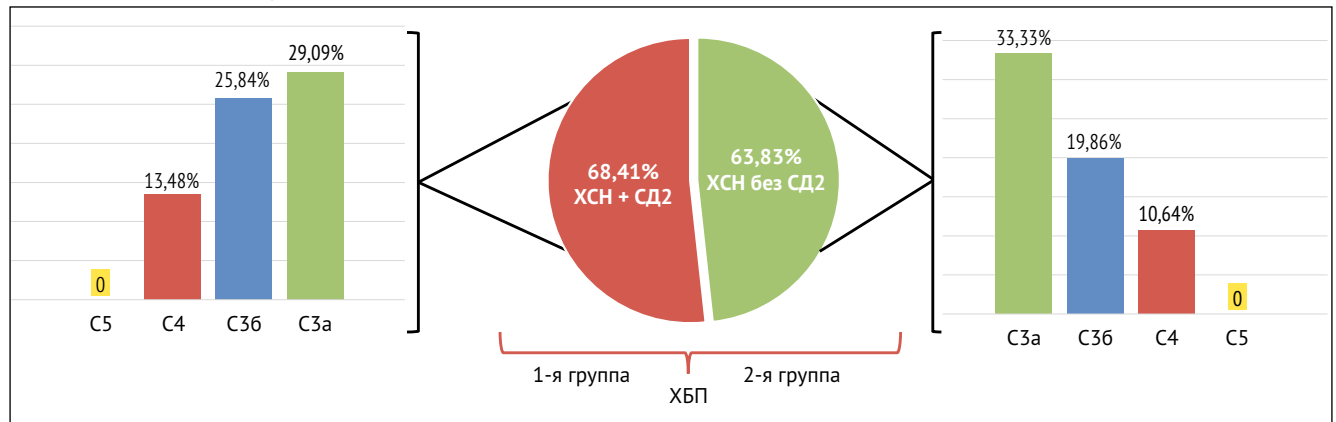


отсутствия СД2 у пациентов с ХСН наблюдалась глюкозурия на фоне приема ингибиторов НГЛТ 2 типа (рис. 6). В 1-й группе пациентов с ХСН и СД2 глюкозурия выявлялась значительно чаще и была зарегистрирована у 52,27%, в то время как во 2-й группе пациентов – у 31,16% (p < 0,002). При этом медиана глюкозы крови натощак в 1-й группе составила 7,0 [6,0; 8,5] ммоль/л и 5,5 [4,8; 6,3] ммоль/л во 2-й группе (p < 0,001). Оценивая выраженность глюкозурии в обеих группах пациентов с ХСН, мы установили, что у пациентов с ХСН и СД2 медиана глюкозурии была равна 44 [14; 55] ммоль/л, в группе ХСН без СД2 – 28 [9,5; 55] ммоль/л, однако различия между группами не достигли статистической значимости.

Далее с целью выявления факторов, ассоциированных с повышением глюкозы в моче на фоне применения ингибиторов НГЛТ2, нами был проведен корреляционный

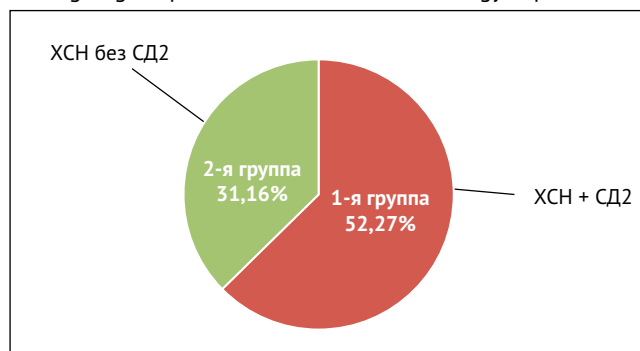
● **Рисунок 5.** Распространенность ХБП у пациентов с ХСН в 1-й и 2-й группах, получавших иНГЛТ2 и проходивших стационарное лечение в отделении кардиологии

● **Figure 5.** Prevalence of CKD in patients with CHF in groups 1 and 2 treated with SGLT2 inhibitors and undergoing hospital treatment in the cardiology department



● **Рисунок 6.** Распространенность глюкозурии у пациентов с ХСН в 1-й и 2-й группах, получавших иНГЛТ2 и проходивших стационарное лечение в отделении кардиологии

● **Figure 6.** Prevalence of glucosuria in patients with CHF in groups 1 and 2 treated with SGLT2 inhibitors and undergoing hospital treatment in the cardiology department



анализ, позволивший выявить положительную корреляцию между глюкозурией и глюкозой плазмы крови натощак ($\rho = 0,013$, $p < 0,026$) только у пациентов с СД2 и ХСН, в то время как у пациентов без нарушений углеводного обмена такой взаимосвязи установлено не было ($p > 0,05$).

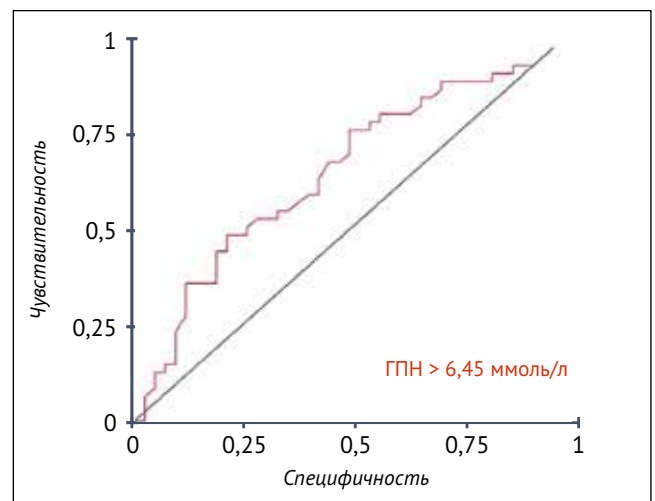
Более того, не было обнаружено значимой корреляции глюкозурии с рСКФ ($p > 0,05$), ИМТ ($p > 0,05$), ХС ЛНП ($p > 0,05$), ФВ ЛЖ ($p > 0,05$) и концентрацией NTproBNP ($p > 0,05$) как у пациентов с СД2, так и без.

С целью выявления порогового значения гликемии у пациентов с СД2 и ХСН, ассоциированного с развитием глюкозурии, был проведен ROC-анализ с определением чувствительности и специфичности. Пороговое значение гликемии натощак в точке cut-off составило 6,45 ммоль/л, предопределяя развитие глюкозурии у пациентов с ХСН и СД2. Чувствительность и специфичность метода составили 72,7% и 51,3% соответственно (рис. 7). Согласно анализу, площадь под кривой, соответствующая взаимосвязи ГПН и глюкозурии, составила $0,670 \pm 0,061$ с 95% ДИ (0,55–0,78), $p < 0,021$.

Принимая во внимание, что, помимо взаимосвязи с уровнями гликемии, развитие «феномена глюкозурии» в клинических и экспериментальных исследованиях

● **Рисунок 7.** Результаты ROC-анализа: пороговый уровень ГПН, ассоциированный с развитием глюкозурии у пациентов с СД2 и ХСН

● **Figure 7.** Results of ROC analysis: threshold level of FPG associated with the development of glucosuria in patients with DM2 and CHF



коррелировало со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) и развитием ХБП, мы проанализировали выраженность глюкозурии у пациентов с ХСН и ХБП в 1-й и 2-й группах сравнения. С этой целью среди пациентов обеих групп были выделены лица с сопутствующей ХБП: в 1-й группе с ХСН, СД2 и ХБП $n = 60$; во 2-й группе среди пациентов с ХСН, ХБП и без СД2 $n = 90$. Обращает на себя внимание, что пациенты 2-й группы были более возрастными, средний возраст которых составил 82 [72; 86] года ($p < 0,008$) по сравнению с пациентами 1-й: $75,1 \pm 8,92$ года (табл. 3). Кроме того, пациенты 2-й группы имели более низкие значения ИМТ, медиана которой составила $25,5 [23; 31]$ $\text{кг}/\text{м}^2$ ($p < 0,001$), и достоверно более низкие показатели уровней ТГ: $1,0 [0,7; 1,3]$ ммоль/л против $1,25 [1; 1,6]$ ммоль/л ($p < 0,004$). По параметрам липидного профиля группы были сопоставимы, не имели достоверных различий по уровням ХС ЛНП и ХС ЛВП группы ($p > 0,05$). По средним показателям ФВ левого желудочка, уровней

NTproBNP и pСКФ между группами сравнения достоверных различий выявлено не было. Проявления глюкозурии были по-прежнему более частыми у пациентов с сопутствующим СД2 и встречались у 50% (30 из 60) больных, в то время как у лиц с ХСН, ХБП и без нарушений углеводного обмена в 2 раза реже – у 24,44% (22 из 90) пациентов ($p < 0,001$).

Таким образом, наличие ХБП у пациентов с ХСН, получавших терапию иНГЛТ2, приводило к развитию глюкозурии в 50% случаев у пациентов с сопутствующим СД2, а у пациентов без СД – только в 24,44%. Медиана глюкозурии в 1-й группе составила 55 [5,5; 55] ммоль/л, во 2-й группе – 28 [14; 55] ммоль/л ($p < 0,004$). В ходе корреляционного анализа по поиску предикторов развития глюкозурии выявлена статистически достоверная корреляция между глюкозой плазмы натощак и глюкозурией только в группе пациентов с ХСН, имевших СД2 в сочетании с ХБП ($\rho = 0,641$, $p < 0,001$).

Результаты корреляционного анализа не показали статистически значимой взаимосвязи глюкозурии с pСКФ ($\rho = 0,114$, $p = 0,186$), метаболическими факторами, включая ИМТ ($p > 0,05$), ХС ЛНП ($p > 0,05$), а также с ФВ ЛЖ ($p > 0,05$) и N-концевым фрагментом мозгового натрийуретического пептида ($p > 0,05$) в обеих группах.

С целью выявления порогового значения гликемии у пациентов с СД2, ХСН и ХБП, ассоциированного с развитием глюкозурии, был проведен дополнительный ROC-анализ с определением чувствительности и специфичности. В результате ROC-анализа был установлен пороговый уровень глюкозы крови, натощак ассоциированный с глюкозурией у пациентов с ХСН, СД2 и ХБП, который в точке cut-off составил 6,55 ммоль/л. Чувствительность и специфичность метода составили 71,4% и 49,3% соответственно (рис. 8). Согласно анализу, площадь под кривой, соответствующей взаимосвязи ГПН и глюкозурии у пациентов с СД2 и кардиоренальным синдромом, составила $0,655 \pm 0,073$ с 95% ДИ (0,51–0,79), $p < 0,04$.

Таким образом, полученные данные показывают, что развитие глюкозурии коррелирует с уровнем глюкозы плазмы натощак только у пациентов с ХСН и сопутствующим СД2. Наличие ХБП у таких пациентов приводило к увеличению порогового значения глюкозы плазмы натощак, ассоциированной с глюкозурией. Другими словами, для развития глюкозурии при снижении pСКФ у пациентов с СД2 требовался более высокий уровень гликемии – с 6,45 ммоль/л до 6,55 ммоль/л. Примечательно, что в отношении пациентов с ХСН без СД2 в нашем исследовании предикторов развития глюкозурии установить не удалось.

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным экспериментальных исследований, почечная глюкозурия может проявляться в разной степени – от нескольких граммов до более чем 100 граммов глюкозы в день. Легкая форма глюкозурии известна уже несколько десятилетий (мутация в гене SLC5A2), встречается относительно часто и, как правило, наследуется по аутосомно-доминантному типу. По данным эпидемиологических работ, наличие глюкозы в моче у пациентов с мутациями

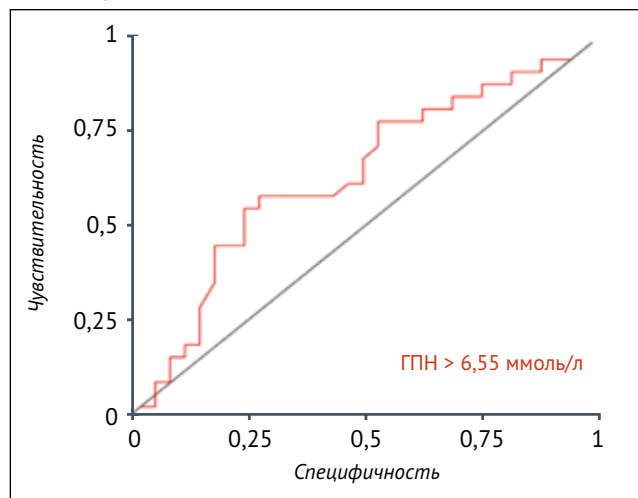
● **Таблица 3.** Общая характеристика пациентов с ХСН и ХБП, получавших иНГЛТ2 в зависимости от наличия или отсутствия СД2, проходивших стационарное лечение в отделении кардиологии

● **Table 3.** General characteristics of patients with CHF and CKD treated with SGLT2 inhibitors depending on the presence or absence of DM2, hospital treatment in the cardiology department

Признак	1-я группа ХСН + СД2 + ХБП	2-я группа ХСН + ХБП	p
Общее число от всех	40% (60 из 150)	60% (90 из 150)	
Мужчины	48,33% (29 из 60)	50% (45 из 90)	>0,05
Женщины	51,67% (31 из 60)	50% (45 из 90)	>0,05
Возраст, лет	75,1 $\pm$ 8,92 [72,8–77,4]	82 [72; 86]	0,008
ИМТ кг/м ²	33,4 $\pm$ 7,42 (27,8–38,9)	25,5 [23; 31]	0,001
ТГ, ммоль/л	1,25 [1; 1,6]	1,0 [0,7; 1,3]	0,004
ХС ЛНП, ммоль/л	2,11 $\pm$ 0,73 (1,83–2,39)	2 [1,7; 3,0]	>0,05
ХС ЛВП, ммоль/л	1,16 $\pm$ 0,31 (1,02; 1,3)	1,15 $\pm$ 0,37 [1,0; 1,3]	>0,05
Глюкоза натощак, ммоль/л	7,35 $\pm$ 2,78 (5,7–8,9)	5,5 [5,0; 6,3]	0,001
Глюкозурия, ммоль/л	50% (30 из 60)	24,44% (22 из 90)	0,001
pСКФ, мл/мин/1,73 м ²	40,3 $\pm$ 11,5 (37,3–43,2)	45 [35; 50]	>0,05
ФВ левого желудочка (%)	45,8 $\pm$ 15,9 (39–52,7)	38 [32; 48]	>0,05
NTproBNP, пг/мл	1105 [575; 2129]	1231 [440; 2940]	>0,05

● **Рисунок 8.** Результаты ROC-анализа: пороговый уровень ГПН, ассоциированный с развитием глюкозурии у пациентов с ХСН, СД2 и ХБП

● **Figure 8.** Results of ROC analysis: threshold level of FPG associated with the development of glucosuria in patients with CHF, DM2 and CKD



в различных генах не ассоциируется с негативными последствиями и ухудшением долгосрочного прогноза и считается благоприятной. В связи с этим терапия, направленная на блокирование транспортеров НГЛТ на уровне почек у пациентов с СД, представлялась интересной. Клинические исследования показали, что индуцированная ингибиторами НГЛТ2 глюкозурия не только оказывает влияние на уровень HbA_{1c}, но также снижает массу тела, АД, улучшает функцию β -клеток и чувствительность мышечной ткани к инсулину. При этом механизм действия этих препаратов является инсулиннезависимым, что обуславливает низкий риск гипогликемии. Кроме того, по данным экспериментальных исследований было установлено, что ингибирование НГЛТ2 вызывает значительное увеличение эндогенной продукции глюкозы у здоровых людей, что мгновенно нейтрализует эффект гипогликемии. Это связано с тем, что белок НГЛТ2 экспрессируется на α -клетках поджелудочной железы, и его ингибирование приводит к усилению секреции глюкагона, что, в свою очередь, стимулирует глюконеогенез [25].

В рамках одномоментного, проспективного, наблюдательного исследования мы провели оценку частоты развития и выраженности глюкозурии у 230 пациентов с ХСН, получающих ингибиторы НГЛТ2, находившихся в отделении кардиологии ГБУЗ ГКБ им. В.П. Демикова ДЗ г. Москвы, 38,7% из которых имели сопутствующий СД2. В ходе данного исследования мы установили развитие глюкозурии у 31,16% пациентов с ХСН, не имеющих нарушений углеводного обмена, на фоне приема препаратов из группы ингибиторов НГЛТ2 и у 52,27% у больных с ХСН и СД2. При этом не было выявлено статистически достоверной разницы между группами в отношении выраженности глюкозурии, что может быть связано с различным «почечным порогом» глюкозы у этих пациентов и отсутствием данных по уровням постпрандиальной гликемии.

Известно, что при СД увеличивается экспрессия НГЛТ1 и НГЛТ2, что позволяет предотвратить потерю глюкозы с мочой в условиях гипергликемии [26]. Согласно данным, полученным в ходе настоящего исследования, нам не удалось выявить статистически значимые предикторы, ассоциированные с выраженностью глюкозурии у пациентов с ХСН без нарушения углеводного обмена. В ходе корреляционного анализа была выявлена положительная корреляция с глюкозой плазмы натощак только у пациентов с СД 2 типа и определено пороговое значение гликемии натощак, ассоциированное с глюкозурией, только у пациентов с СД2 и сопутствующими ХСН и ХБП. Пороговое значение у пациентов с СД2 и ХСН составило 6,45 ммоль/л, при наличии почечной дисфункции этот порог был выше и составил 6,55 ммоль/л. При этом глюкозурия была более выраженной у пациентов с СД2 и сочетанием ХСН и ХБП. Тем не менее корреляционный анализ не показал взаимосвязи между выраженностью глюкозурии и рСКФ. Следует также указать, что ограничением настоящего исследования являлось отсутствие других параметров углеводного обмена (HbA_{1c}, ППГ, ВГ), которые позволили бы более подробно проанализировать вклад этих показателей в развитие глюкозурии на фоне ингибиторов НГЛТ2.

Стоит отметить, что отсутствуют работы, посвященные механизмам развития и прогностической значимости глюкозурии у пациентов с ХСН на фоне ингибиторов НГЛТ2. Все имеющиеся клинические исследования были проведены с участием здоровых людей, пациентов с СД2 и/или ХБП. Это, вероятно, связано с тем, что представители этого класса были в первую очередь разработаны как сахароснижающие, механизм действия которых реализуется через реабсорбцию глюкозы в проксимальных канальцах почек.

Есть работы, посвященные прогностической ценности глюкозурии в моче у пациентов с ХБП. Например, C.C. Hung et al. (n = 977, из которых 769 имели ХБП стадии С4–5, 145 пациентов имели ХБП без СД, 63 пациента не имели ХБП и СД) оценивали частоту глюкозурии и экскреции различных электролитов, а также значимость глюкозурии в отношении почечных и СС-рисков у пациентов с ХБП недиабетического генеза. Результаты исследования продемонстрировали высокую частоту глюкозурии, которая положительно коррелировала с тяжестью почечной дисфункции: фракционная экскреция глюкозы > 4% составила 3,4%, 6,3% и 62,5% при ХБП 3, 4 и 5 стадии соответственно. У пациентов с глюкозурией наблюдались более высокие показатели экскреции натрия, калия, мочевой кислоты, а также повышенное содержание белка в моче и соотношение А/креатинина. Тем не менее результаты работы показали, что глюкозурия у пациентов с недиабетической ХБП 5 стадии связана со сниженным риском развития терминальной стадии почечной недостаточности на 23% (0,77; ДИ = 0,62–0,97; p = 0,024) и прогрессированием почечной дисфункции на 37% (0,63; ДИ = 0,43–0,95; p = 0,032) по сравнению с участниками, у которых не была выявлена глюкоза в моче. Однако не была выявлена взаимосвязь глюкозурии с развитием СС-катастроф у участников исследования. Авторы исследования предположили, что глюкозурия у пациентов с недиабетической ХБП связана с проксимальной тубулопатией, а не только с нарушением функции транспортных белков НГЛТ2 [27].

В другом исследовании S. Gong и et al. было выделено 2 фенотипа СД2 с различной экскрецией глюкозы с мочой. В работу было включено 2044 пациента, из которых 64 участника имели почечную глюкозурию и 58 человек с низкой экскрецией глюкозы с мочой. Кроме того, пациентов с почечной глюкозурией обследовали на предмет наличия мутации в генах SLC5A2 и HNF1A. Согласно результатам исследования, участники с высокой глюкозурией чаще были мужчинами, моложе по возрасту, имели более низкий ИМТ, окружность талии (у женщин) и значения НОМА-IR, а также артериальное давление по сравнению с участниками, у которых наблюдалась низкая экскреция глюкозы с мочой [28].

Одной из последних работ, в которой оценивали глюкозурию у пациентов с СД2 как предиктора развития кардиоренальных осложнений, был post-hoc анализ исследования CREDENCE (канаглифлозин). В исследование было включено 4401 человек с СД2 и ХБП (рСКФ 30–90 мл/мин/1,73 м²) и альбуминурией (>300 до

≤5000 мг/г). Пациенты были разделены на группы в зависимости от уровня глюкозурии на фоне лечения. Проводился анализ связи степени глюкозурии с риском развития первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда или инсульт), госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и почечных исходов. Лечение иНГЛТ2 приводило к значительному увеличению фракционной экскреции глюкозы с мочой по сравнению с плацебо. Пациенты, имевшие наиболее высокий уровень глюкозурии на фоне терапии иНГЛТ2, демонстрировали наибольшее снижение риска развития первичной комбинированной конечной точки на 58% (ОР 0,42, 95% ДИ 0,30–0,61), госпитализаций по поводу СН на 55% (ОР 0,45, 95% ДИ 0,27–0,73) и смерти по любой причине на 44% (ОР 0,56, 95% ДИ 0,39–0,80) по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Аналогичные закономерности наблюдались в отношении почечных исходов [28]. Таким образом, высокая глюкозурия у пациентов с СД2 была связана с более благоприятным долгосрочным прогнозом у этих пациентов в отношении риска развития СС-катастроф и прогрессирования ХБП.

Таким образом, среди пациентов с ХСН, получающих терапию ингибиторами НГЛТ2, «феномен глюкозурии» развивался у каждого третьего пациента, не имевшего явных нарушений углеводного обмена, и у каждого второго, страдавшего СД2. Полученные данные свидетельствуют, что глюкозурический эффект иНГЛТ2 не является обязательным событием даже для пациентов с СД 2 типа, что может влиять на частоту побочных событий в широкой клинической практике. А кардиопротективные преимущества иНГЛТ2 могут быть обусловлены другими механизмами, не связанными с экскрецией глюкозы, которая, согласно последним исследованиям, рассматривается как суррогатный предиктор благоприятного

прогноза в отношении ССЗ и почечных исходов. Тем не менее для определения кардиопротективных механизмов иНГЛТ2 и прогностической ценности медикаментозной глюкозурии требуются дополнительные клинические и экспериментальные исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Почки здорового человека с нормальной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ, ~180 л/день) и уровнем глюкозы в крови (~5,5 ммоль/л) ежедневно фильтруют ~160–180 г глюкозы, которая с первичной мочой поступает в канальцы, а затем реабсорбируется. При этом здоровая канальцевая система за счет работы НГЛТ1 и НГЛТ2 реабсорбирует более 99% отфильтрованной глюкозы в эугликемических условиях на уровне проксимального канальца нефрона. При СД иНГЛТ2 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 может выводиться около 60–90 г глюкозы/в сутки, снижая при этом уровень HbA1c в среднем на 0,8–0,9%, способствуя снижению массы тела, уровня АД, уменьшению интерстициальной жидкости, демонстрируя дюжину других экстрагликемических эффектов. Высокая глюкозурия у пациентов как с СД2, так и без нарушения углеводного обмена была связана с более благоприятным долгосрочным прогнозом у этих пациентов в отношении риска развития СС-катастроф и прогрессирования ХБП. Тем не менее вопрос механизма и прогностической роли глюкозурии у пациентов на фоне иНГЛТ 2 типа требует дальнейшего изучения.



Поступила / Received 10.09.2024
Поступила после рецензирования / Revised 25.09.2024
Принята в печать / Accepted 27.09.2024

Список литературы / References

1. Ndumele CE, Rangaswami J, Chow SL, Neeland IJ, Tuttle KR, Khan SS et al.; American Heart Association. Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation*. 2023;148(20):1606–1635. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001184>.
2. Thomas G, Sehgal AR, Kashyap SR, Srinivas TR, Kirwan JP, Navaneethan SD. Metabolic syndrome and kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(10):2364–2373. <https://doi.org/10.2215/CJN.02180311>.
3. Wu Y, Ding Y, Tanaka Y, Zhang W. Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention. *Int J Med Sci*. 2014;11(11):1185–1200. <https://doi.org/10.7150/ijms.10001>.
4. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art. *Mol Metab*. 2021;46:101102. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101102>.
5. Khunti K, Jabbour S, Cos X, Mudaliar S, Mende C, Bonaca M, Fioretto P. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: Barriers and solutions for improving uptake in routine clinical practice. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(7):1187–1196. <https://doi.org/10.1111/dom.14684>.
6. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117–2128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>.
7. Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Erond N, Shaw W et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(9):691–704. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30141-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30141-4).
8. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644–657. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>.
9. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM et al.; CREDESCENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2295–2306. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>.
10. Dave CV, Schneeweiss S, Kim D, Fralick M, Tong A, Patorno E. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and the Risk for Severe Urinary Tract Infections: A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2019;171(4):248–256. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6989379/>.
11. McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Langkilde AM et al.; DAPA-HF Committees and Investigators. A trial to evaluate the effect of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF). *Eur J Heart Fail*. 2019;21(5):665–675. <https://doi.org/10.1002/ehf.1432>.
12. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ et al. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation*. 2021;143(4):326–336. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7834905/>.
13. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451–1461. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107038>.
14. Peikert A, Martinez FA, Vaduganathan M, Claggett BL, Kulac II, Desai AS et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure With Mildly

- Reduced or Preserved Ejection Fraction According to Age: The DELIVER Trial. *Circ Heart Fail*. 2022;15(10):e010080. Available at: <https://pure.rug.nl/ws/portalfiles/portal/259654593/CIRCHARTFAILURE.122.010080.pdf>.
15. Bozkurt B, Ahmad T, Alexander KM, Baker WL, Bosak K, Breathett K et al. Writing Committee Members. Heart Failure Epidemiology and Outcomes Statistics: A Report of the Heart Failure Society of America. *J Card Fail*. 2023;29(10):1412–1451. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2023.07.006>.
 16. Heidenreich P. Heart failure management guidelines: New recommendations and implementation. *J Cardiol*. 2024;83(2):67–73. <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2023.10.009>.
 17. Adamo M, Chioncel O, Pagnesi M, Bayes-Genis A, Abdelhamid M, Anker SD et al. Epidemiology, pathophysiology, diagnosis and management of chronic right-sided heart failure and tricuspid regurgitation. A clinical consensus statement of the Heart Failure Association (HFA) and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2024;26(1):18–33. <https://doi.org/10.1002/ehf.3106>.
 18. Mascolo A, Di Napoli R, Balzano N, Cappetta D, Urbanek K, De Angelis A et al. Safety profile of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: A brief summary. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:1010693. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1010693>.
 19. Hummel CS, Lu C, Loo DD, Hirayama BA, Voss AA, Wright EM. Glucose transport by human renal Na⁺/D-glucose cotransporters SGLT1 and SGLT2. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2011;300(1):C14–C21. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00388.2010>.
 20. Hirji I, Andersson SW, Guo Z, Hammar N, Gomez-Camirero A. Incidence of genital infection among patients with type 2 diabetes in the UK General Practice Research Database. *J Diabetes Complications*. 2012;26(6):501–505. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2012.06.012>.
 21. Alkabbani W, Zongo A, Minhas-Sandhu JK, Eurich DT, Shah BR, Alsabbagh MW, Gamble JM. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and Urinary Tract Infections: A Propensity Score-matched Population-based Cohort Study. *Can J Diabetes*. 2022;46(4):392–403.e13. <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2021.12.005>.
 22. Komoroski B, Vachharajani N, Boulton D, Kornhauser D, Gerales M, Li L, Pfister M. Dapagliflozin, a novel SGLT2 inhibitor, induces dose-dependent glucosuria in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;85(5):520–526. <https://doi.org/10.1038/clpt.2008.251>.
 23. Kasichayanula S, Chang M, Hasegawa M, Liu X, Yamahira N, LaCreta FP et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dapagliflozin, a novel selective inhibitor of sodium-glucose co-transporter type 2, in Japanese subjects without and with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(4):357–365. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01359.x>.
 24. Pozzi A, Cirelli C, Merlo A, Rea F, Scangiuizzi C, Tavano E et al. Adverse effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev*. 2024;29(1):207–217. <https://doi.org/10.1007/s10741-023-10363-w>.
 25. Wolf P, Fellingner P, Pfeleger L, Beiglbock H, Krumpolec P, Barbieri C et al; Gluconeogenesis, But Not Glycogenolysis, Contributes to the Increase in Endogenous Glucose Production by SGLT-2 Inhibition. *Diabetes Care*. 2021;44(2):541–548. <https://doi.org/10.2337/dc20-1983>.
 26. Перепеч НБ, Михайлова ИЕ. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа: успешная погоня за двумя зайцами. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(25):4534. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4534>.
 27. Perepech NB, Mikhailova IE. Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors: successful running after two hares. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(25):4534. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4534>.
 28. Hung CC, Lin HY, Lee JJ, Lim LM, Chiu YW, Chiang HP et al. Glycosuria and Renal Outcomes in Patients with Nondiabetic Advanced Chronic Kidney Disease. *Sci Rep*. 2016;6:39372. <https://doi.org/10.1038/srep39372>.
 29. Gong S, Guo J, Han X, Li M, Zhou L, Cai X et al. Clinical and Genetic Features of Patients With Type 2 Diabetes and Renal Glycosuria. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(5):1548–1556. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2332>.
 29. Ferrannini E, Solini A, Baldi S, Scozzaro T, Polidori D, Natali A, Hansen MK. Role of Glycosuria in SGLT2 Inhibitor-Induced Cardiorenal Protection: A Mechanistic Analysis of the CREDENCE Trial. *Diabetes*. 2024;73(2):250–259. <https://doi.org/10.2337/db23-0448>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Т.Ю. Демидова
 Концепция и дизайн исследования – Т.Ю. Демидова, М.Я. Измайлова
 Написание текста – Т.Ю. Демидова, М.Я. Измайлова
 Сбор и обработка материала – М.Я. Измайлова
 Обзор литературы – Т.Ю. Демидова, М.Я. Измайлова
 Редактирование – Т.Ю. Демидова

Contribution of authors:

Concept of the article – Tatiana Yu. Demidova
 Study concept and design – Tatiana Yu. Demidova, Maryam Ya. Izmaylova
 Text development – Tatiana Yu. Demidova, Maryam Ya. Izmaylova
 Collection and processing of material – Maryam Ya. Izmaylova
 Literature review – Tatiana Yu. Demidova, Maryam Ya. Izmaylova
 Editing – Tatiana Yu. Demidova

Информация об авторах:

Демидова Татьяна Юльевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; t.y.demidova@gmail.com
 Измайлова Марьям Ярагиевна, ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; maremizm@gmail.com

Information about the authors:

Tatiana Yu. Demidova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; t.y.demidova@gmail.com
 Maryam Ya. Izmaylova, Assistant of the Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; maremizm@gmail.com