

Влияние эмпаглифлозина на параметры внутрипочечного кровотока у больных сахарным диабетом 2 типа с сосудистыми осложнениями

А.И. Корбут, Р.С. Хапаев, В.В. Климонтов

*НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630117, г. Новосибирск, ул. Арбузова, 6*

Резюме

Нарушение внутрипочечной гемодинамики является одним из звеньев патогенеза хронической болезни почек при сахарном диабете 2 типа (СД2); коррекция этих нарушений является мишенью воздействия лекарственных средств с нефропротективной активностью, например, ингибиторов натрий-глюкозного контранспортера-2 (НГЛТ2). Целью нашей работы была оценка влияния ингибитора НГЛТ2 эмпаглифлозина на параметры внутрипочечного кровотока у больных СД2. **Материал и методы.** В открытом проспективном когортном одноцентровом исследовании до начала приема, на 7-й, 28-й, 90-й и 180-й день приема эмпаглифлозина (10 мг/сут) проводили мониторинг клинических и лабораторных данных. Параметры кровотока в почке исследовали с помощью ультразвуковой доплерографии, оценивали пиковую систолическую (ПСС), конечно-диастолическую и среднюю скорость (СС) кровотока, индекс резистентности (ИР) внутрипочечных артерий. **Результаты и их обсуждение.** Включено 40 пациентов с СД2 и наличием хронической болезни почек, хронической сердечной недостаточности и/или сердечно-сосудистого заболевания атеросклеротического генеза, 17 мужчин и 23 женщины, от 43 до 76 лет. В артериях коркового вещества на 90-й день приема эмпаглифлозина наблюдалось снижение ПСС и СС в сравнении с периодом до начала лечения ($p < 0,001$ и $p = 0,004$ соответственно). Эта динамика сохранялась на 180-й день ($p < 0,001$). Наименьшие значения ИР в артериях коркового вещества наблюдались на 180-й день (все $p < 0,01$ в сравнении с периодами до лечения, на 7-й и 28-й день приема эмпаглифлозина). ИР кровотока в мозговом веществе снижался с 7-го по 90-й день ($p = 0,003$). Выявленные изменения внутрипочечной гемодинамики были ассоциированы с динамикой содержания в сыворотке крови креатинина и гликированного гемоглобина A1c, а также альбуминурии. **Заключение.** У больных СД2 на 90–180-й день применения эмпаглифлозина наблюдается снижение внутрисосудистого сопротивления и показателей скоростей кровотока в почке. Изменения внутрипочечного кровотока ассоциированы с гемодинамическим и метаболическим ответом на эмпаглифлозин.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, внутрипочечный кровоток, ингибиторы натрий-глюкозного контранспортера-2, эмпаглифлозин.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиала ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН.

Автор для переписки. Климонтов В.В., e-mail: klimontov@mail.ru

Для цитирования. Корбут А.И., Хапаев Р.С., Климонтов В.В. Влияние эмпаглифлозина на параметры внутрипочечного кровотока у больных сахарным диабетом 2 типа с сосудистыми осложнениями. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(6):236–246. doi: 10.18699/SSMJ20250623

Effect of empagliflozin on intrarenal blood flow parameters in patients with type 2 diabetes and vascular complications

A.I. Korbut, R.S. Khapaev, V.V. Klimontov

*Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Federal Research Center
Institute of Cytology and Genetics of SB RAS*

Abstract

Impaired intrarenal hemodynamics is one of the links in the pathogenesis of chronic kidney disease in type 2 diabetes (T2D); correction of these disorders is the target of drugs with nephroprotective activity, such as sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors. The aim of our study was to evaluate the effect of the SGLT2 inhibitor empagliflozin on intrarenal blood flow parameters in patients with T2D. **Material and methods.** In an open prospective cohort single-center study, clinical and laboratory data were monitored before the start of treatment, on the 7th, 28th, 90th, and 180th day of taking empagliflozin 10 mg/day. The study of renal blood flow parameters was carried out using Doppler ultrasonography, peak systolic (PSV), end-diastolic, and mean velocity (MV) of blood flow, as well as resistance index (RI) of intrarenal arteries were assessed. **Results and discussion.** Forty patients with T2D and chronic kidney disease, chronic heart failure and/or atherosclerotic cardiovascular disease were included, 17 men and 23 women, aged 43 to 76 years. In the arteries of the cortex, on the 90th day of empagliflozin administration, a decrease in PVR and MV was observed compared to the period before the start of treatment ($p < 0.001$ and $p = 0.004$, respectively). This dynamics was maintained on the 180th day ($p < 0.001$). The lowest values of RI in the arteries of the renal cortex were observed on the 180th day (all $p < 0.01$ compared to the periods before treatment, on the 7th and 28th days of empagliflozin administration). IR of blood flow in the medulla decreased from the 7th to the 90th day ($\odot = 0.003$). The revealed changes in intrarenal hemodynamics were associated with the dynamics of serum creatinine and glycated hemoglobin A1c content, as well as of albuminuria. **Conclusions.** In patients with T2D, a decrease in intravascular resistance and blood flow rates in the kidney is observed on the 90–180th day of empagliflozin use. Changes in intrarenal blood flow are associated with the hemodynamic and metabolic response to empagliflozin.

Key words: type 2 diabetes mellitus, intrarenal blood flow, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors, empagliflozin.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The work was carried out as part of the state assignment for the Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS.

Correspondence author. Klimontov V.V., e-mail: klimontov@mail.ru

Citation. Korbut A.I., Khapaev R.S., Klimontov V.V. Effect of empagliflozin on intrarenal blood flow parameters in

patients with type 2 diabetes and vascular complications. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(6):236–246. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250623

Введение

Сахарный диабет (СД) – лидирующая причина хронической болезни почек (ХБП) и терминальной почечной недостаточности (ТПН). По оценкам экспертов Международной федерации диабета (IDF), распространенность ХБП среди больных СД достигает 30–40 % [1]. В России терминальная почечная недостаточность является причиной 2 % смертей среди больных СД 2 типа (СД2) [2]. Изменение внутривисцеральной гемодинамики, в частности, увеличение периферического сопротивления в артериальном русле почки вследствие структурных изменений либо нарушений регуляции диаметра, рассматривается в качестве одного из механизмов развития и прогрессирования ХБП при СД [3].

Назначение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ2) с доказанной в клинических исследованиях нефропротективной

активностью, например эмпаглифлозина, рекомендуется больным СД2 и ХБП [4]. В исследовании EMPA-REG OUTCOME выявлена способность эмпаглифлозина уменьшать риск развития или прогрессирования ХБП у больных СД 2 типа на 39 %, риск развития терминальной почечной недостаточности – на 56 % [5]. Изменения внутривисцеральной гемодинамики могут быть одним из механизмов реализации благоприятных почечных эффектов иНГЛТ2. Известно, что иНГЛТ2 вызывают снижение внутривисцерального давления на начальных этапах за счет сужения приносящей артериолы. В дальнейшем, при продолжении приема препаратов этой группы, возможно уменьшение внутривисцерального сопротивления за счет реализации долгосрочных эффектов, в частности, противовоспалительного и антифибротического [6, 7].

Метод ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) позволяет оценить показатели кровотока и резистентности сосудов коркового и мозгового вещества почки, в том числе на ранних стадиях ХБП. Большим преимуществом метода является его неинвазивность, отсутствие необходимости

использования контрастного вещества, возможность проведения исследований в динамике. Количественные параметры, получаемые с помощью УЗДГ, коррелируют с морфологическими изменениями в почках и прогнозом ХБП [8, 9]. В настоящее время изменения внутрисочечного кровотока и резистентности внутрисочечных сосудов на фоне лечения иНГЛТ2 мало изучены, что дало основание для проведения настоящего исследования.

Цель исследования – оценить влияние иНГЛТ2 эмпаглифлозина на параметры внутрисочечного кровотока у больных СД2.

Материал и методы

Дизайн исследования – одноцентровое открытое проспективное неконтролируемое исследование. Выборка пациентов сформирована на основании критериев включения и исключения из числа лиц, получавших специализированную медицинскую помощь в клинике НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН.

Критерии включения: 1) мужчины и женщины от 40 до 80 лет; 2) диагноз СД2, установленный по критериям ВОЗ (1999–2013 гг.); 3) уровень гликированного гемоглобина HbA_{1c} (HbA_{1c}) в пределах индивидуальных целевых значений или выше индивидуального целевого уровня не более чем на 1,0 % на фоне лечения сахароснижающими препаратами (кроме иНГЛТ2) в виде монотерапии или комбинаций, в том числе с базальным инсулином; 4) наличие как минимум одного из следующего: ХБП 1–3-й стадии (С1–С3), хроническая сердечная недостаточность II–III ФК (по NYHA), наличие сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза.

Критерии исключения: 1) СД 1 типа и другие специфические типы СД; 2) индекс массы тела ≥ 40 кг/м²; 3) беременность на момент включения в исследование либо ее планирование в течение ближайших 6 месяцев; 4) терапия иНГЛТ2 на протяжении последних трех месяцев перед включением в исследование; 5) базис-болюсный режим инсулинотерапии; 6) эпизоды кетоацидоза в анамнезе; 7) урогенитальная инфекция (на момент включения); 8) ХБП 4–5 стадии, диализ или трансплантация почек в анамнезе; 9) острые инфекционные заболевания (включая COVID-19), перенесенные в течение последних трех месяцев перед включением в исследование; 10) сопутствующие аутоиммунные и хронические воспалительные заболевания, злокачественные новообразования; 11) гемодинамически значимое нарушение проходимости артерий почек.

В исследование включено 40 пациентов, 17

мужчин и 23 женщины, в возрасте от 43 до 76 лет (медиана 62,5 года). Длительность СД с момента постановки диагноза варьировала от одного года до 39 лет (медиана 8,5 года). Медиана индекса массы тела составила 31,8 кг/м² (интерквартильный диапазон (ИКД) 29,6–35,3 кг/м²). На момент включения в исследование метформин принимали 33 пациента, препараты сульфонилмочевин – 10, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 – 5, агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1 – 3, препараты инсулина – 10.

Диагноз ХБП верифицирован у 25 пациентов: ХБП С1 и С2 – у 15, ХБП С3А – у 7, ХБП С3Б – у 3. Среди больных СД2 и ХБП величина соотношения содержания альбумина и креатинина (АКМ) у 9 участников исследования соответствовала ХБП А1, у 12 – ХБП А2, у четырех – ХБП А3. Все пациенты имели артериальную гипертензию (АГ), в том числе АГ 1-й степени – 6, 2-й степени – 11, 3-й степени – 23. Медикаментозное лечение включало ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) ($n = 8$), блокаторы рецепторов ангиотензина II ($n = 16$), β -адреноблокаторы ($n = 21$), дигидропиридиновые блокаторы медленных кальциевых каналов ($n = 18$), диуретики ($n = 20$). ИБС диагностирована у 9 участников, в анамнезе у четверых имелся инфаркт миокарда, у двоих – острое нарушение мозгового кровообращения, у 35 пациентов выявлен атеросклероз брахиоцефальных артерий, у 29 – атеросклероз артерий нижних конечностей.

Обследование участников исследования проведено в соответствии с действующей версией клинических рекомендаций по СД2 у взрослых [4]. Протокол исследования подразумевал прием эмпаглифлозина (Берингер Ингельхайм, ФРГ) в дозе 10 мг 1 раз в сутки в течение шести месяцев, пациенты обеспечивались препаратом на период участия в исследовании. Приверженность лечению оценивалась на 7-й, 28-й, 90-й и 180-й день приема эмпаглифлозина. У участников, получавших монотерапию на момент включения в исследование, предшествующая сахароснижающая терапия отменялась. У пациентов, получавших комбинированную сахароснижающую терапию, перед назначением эмпаглифлозина проводилась деинтенсификация лечения с прекращением приема препаратов сульфонилмочевин, ингибиторов дипептидилпептидазы-4.

Фармакодинамический эффект эмпаглифлозина оценивали по динамике суточной глюкозурии и фракционированной экскреции глюкозы с мочой (ФЭГМ). Для характеристики сахароснижающего действия эмпаглифлозина определено содержание в сыворотке крови глюкозы натощак до приема препарата, на 7-й, 28-й, 90-й и 180-й

день приема препарата, а также HbA1c до приема препарата, на 90-й и 180-й день терапии. Функцию почек контролировали по уровню креатинина в сыворотке крови, измеренного энзиматическим методом, с расчетом скорости клубочковой фильтрации (pCKF) по формуле СКД-EPI (2021). Исследование отношения АКМ в утренней порции мочи проведено на биохимическом анализаторе Beckman Coulter (Китай).

УЗИ почек проводили на аппарате Voluson E8 Expert (GE HealthCare, США) перед началом исследования, а также на 180-й день. Измеряли линейные размеры правой и левой почки с расчетом объема органа, а также толщину паренхимы. Пиковую систолическую (ПСС), конечную диастолическую (КДС) и среднюю скорость (СС) кровотока по внутривисцеральным артериям определяли в трех участках каждой почки (верхняя, средняя и нижняя треть органа) с помощью УЗДГ на ультразвуковой диагностической системе RS85 (Samsung Medison, Южная Корея) до начала приема эмпаглифлозина, а также на 7-й, 28-й, 90-й и 180-й день приема. Параметры кровотока изучали с учетом рекомендаций экспертов Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине по стандартизации протокола УЗИ почечных артерий у взрослых [10]. По полученным показателям рассчитывали индекс резистентности (ИР) по формуле: $ИР = (ПСС - КДС) / КДС$.

Для проведения статистического анализа использовали пакет статистических программ Statistica 64, версия 12 (StatSoft, США). Анализ распределения количественных данных выполняли с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Распределение всех исследованных количественных переменных отличалось от нормального, поэтому они описаны как медианы и ИКД (Me [Q1–Q3]). Номинальные данные представлены как абсолютные значения и процентная доля. Статистическую значимость различий между тремя и более повторными измерениями оценивали по критерию Фридмана, между парными повторными измерениями – по критерию Уилкоксона. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05, с поправкой Бонферрони в случае множественных сравнений. Для оценки взаимосвязей между количественными показателями применен корреляционный анализ Спирмена.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом (заключение № 166 от 24.06.2021 и № 173 от 10.06.2022).

Результаты

Динамика метаболических показателей, гематокрита и массы тела

Терапия эмпаглифлозином сопровождалась увеличением суточной глюкозурии с 7-го дня лечения (табл. 1). Максимум экскреции глюкозы наблюдался на 28-й день терапии. ФЭГМ показала сходную динамику. Среднее снижение уровня HbA1c составило 0,53 и 0,41 % на 90-й и 180-й день приема эмпаглифлозина соответственно (см. табл. 1). Мы не наблюдали статистически значимых изменений концентраций общего холестерина и холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в течение исследования. На 90-й и 180-й день зарегистрировано уменьшение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов на фоне оптимизации терапии статинами, а также мочевой кислоты. Величина гематокрита в ходе исследования не изменилась. Наблюдалось снижение массы тела: на 90-й день – на 2 [0–3] кг, на 180-й день – на 3 [0–4] кг (см. табл. 1).

Динамика показателей функции почек, альбуминурии и размеров почек

На 7-й день приема эмпаглифлозина уровень креатинина был максимальным, с последующим снижением (см. табл. 1). Начальное уменьшение pCKF было наиболее заметно на 7-й день; у 20 участников оно превышало 5 мл/мин \times 1,73 м², у семи находилось в пределах 1–5 мл/мин \times 1,73 м², у остальных снижения pCKF не зафиксировано. На 180-й день различия по содержанию креатинина и pCKF отсутствовали. Отношение АКМ не показало значимых изменений ($p = 0,053$). Суммарный объем ткани почек и толщина почечной паренхимы не изменились во время исследования (см. табл. 1).

Исходные показатели внутривисцерального кровотока

На момент включения в исследование параметры кровотока в почке характеризовались наличием градиентов как по направлению от синуса почки к корковому веществу, так и между верхним, средним и нижним сегментами (табл. 2). Величина ПСС в артериях мозгового и коркового вещества почки составляла 62,5 [50,8–80,2] и 40,8 [31,2–54,0] % от величины ПСС в артериях синуса почки. Аналогичные закономерности мы наблюдали для КДС и СС. Значения ИР были статистически меньше в артериях коркового и мозгового вещества почки в сравнении с почечным синусом, а также в артериях коркового вещества в сравнении с мозговым (см. табл. 2). Верхние сегменты почки характеризовались наибольшими значениями ПСС, КДС и СС на уровне

Таблица 1. Динамика лабораторных и инструментальных показателей в ходе исследования

Table 1. Dynamics of laboratory parameters during the study

Параметр	День исследования				
	0-й	7-й	28-й	90-й	180-й
Содержание глюкозы в моче, г/сут	2,2 [0,1–14,9]	30,8 [21,1–41,4] ***	32,3 [17–43,3] ***	18,9 [12,9–26,7] **,#,^	19,5 [14,8–25,5] **
ФЭГМ, %	1,0 [0,1–5,8]	20,1 [11,9–26,9] ***	18 [7,7–27,1] ***	9,7 [6,2–14,8] ***,##	10,9 [7,8–12,7] ***,#
Масса тела, кг	89 [84–100]	Н	89 [85–99]	87 [81–97] ***	86 [78–96] **
Содержание HbA1c, %	6,9 [6,1–8,7]	Н	Н	6,6 [5,9–7,2] ***	6,6 [6,1–8] **
Гематокрит, %	41 [39–44]	Н	43 [40–45]	42 [40–45]	43 [39–45]
Содержание общего холестерина, ммоль/л	5,19 [4–6,14]	Н	Н	4,27 [3,46–5,27]	3,8 [3,19–5,35]
Содержание холестерина ЛПВП, ммоль/л	1,17 [0,95–1,37]	Н	Н	1,26 [0,98–1,41]	1,23 [1–1,39]
Содержание холестерина ЛПНП, ммоль/л	3,86 [2,43–4,4]	Н	Н	2,22 [1,58–3,54] ***	1,74 [1,36–2,77] ***
Содержание триглицеридов, ммоль/л	1,53 [1,21–2,75]	Н	Н	1,56 [1,15–2,36] **	1,45 [1,12–1,9] **
Содержание мочевой кислоты, мкмоль/л	330 [267–384]	Н	Н	272 [234–314] ***	271 [224–342] ***
Содержание креатинина, мкмоль/л	80,1 [69,7–95,1]	84 [72–99]	83 [66,5–97]	79,4 [66–97] #	83 [72–101]
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	83 [62–100]	77 [58–92] **	81 [62–97]	79 [66–101]	78 [60–93]
АКМ, мг/ммоль	0,7 [0,45–2,2]	Н	Н	1,04 [0,5–3,7]	1,31 [0,83–4,77]
Толщина паренхимы правой почки, мм	19 [18–20]	Н	Н	Н	19 [18–20]
Толщина паренхимы левой почки, мм	19 [18–20]	Н	Н	Н	19 [18–20]
Объем почек, мл	328 [298–403]	Н	Н	Н	330 [279–385]

Примечание. Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей в начале приема препарата (* – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$, *** – при $p < 0,001$), на 7-й (# – при $p < 0,01$, ## – при $p < 0,001$) и 28-й день приема препарата (^ – при $p < 0,01$); «Н» – измерения не проводились.

синуса и коркового вещества, для нижних сегментов мозгового вещества были характерны минимальные значения показателей скоростей кровотока и сосудистого сопротивления. Показатели внутрипочечного кровотока и внутрисосудистого сопротивления, оцененные в различных участках органа, были ассоциированы с возрастом, длительностью СД2, рСКФ и АКМ (табл. 3).

Динамика показателей внутрипочечного кровотока

На 90-й и 180-й день исследования наблюдалось снижение ПСС во внутрипочечных артериях

на уровне коркового вещества почки в сравнении с исходными значениями ($p = 0,0002$ и $p < 0,0001$ соответственно, рис. 1, 2). Снижение ПСС в артериях коркового вещества на 180-й день также было статистически значимым при сравнении с 7-м днем приема препарата ($p = 0,004$). СС кровотока в артериях коркового вещества уменьшилась на 90-й и 180-й день ($p = 0,004$ и $p = 0,002$ соответственно). Значимое изменение КДС при этом отсутствовало ($p = 0,17$). ИР был снижен на 7-й, 28-й и 180-й день ($p < 0,001$). ПСС, КДС, СС и ИР в артериях почечного синуса на фоне

Таблица 2. Исходные значения параметров кровотока в почке

Table 2. Baseline values of blood flow parameters in the kidney

Параметр	Уровень	Почечный синус	Мозговое вещество	Корковое вещество
ПСС, см/с	Верхний	46,3 [38,7 – 58,5] ^{^†}	30,4 [25,3 – 37,3] ^{*,††}	18,8 [15,6 – 23] ^{*,^^}
	Средний	46,2 [33,5 – 53,9]	28,5 [21,7 – 36,7] ^{*,†}	16 [13,8 – 18,8] ^{*,#}
	Нижний	41,4 [33 – 52,7]	26,3 [20,6 – 30,8] [*]	16,8 [13,5 – 21,9] ^{*,#}
КДС, см/с	Верхний	14,4 [11,7 – 18,6] [^]	9,9 [8,2 – 12,5] [*]	7,4 [5,4 – 9,1] ^{*,#^^}
	Средний	13,6 [10,3 – 16,7]	9,3 [7,3 – 11,6] [*]	5,8 [4,7 – 7,3] ^{*,#†}
	Нижний	12,2 [10 – 16,4]	9,3 [7,1 – 10,9] [*]	6,5 [5,1 – 8,2] ^{*,#}
СС, см/с	Верхний	25,5 [21 – 30,9] ^{^†}	16,6 [14 – 20,6] [*]	11,4 [8,4 – 13,5] ^{*,#^^}
	Средний	24,4 [18,8 – 29,6]	16 [11,8 – 20] [*]	9,3 [8,1 – 10,9] ^{*,#†}
	Нижний	22,6 [17,8 – 29]	15,2 [11,9 – 17,1] [*]	9,7 [7,9 – 12,5] ^{*,#}
ИР, отн. ед.	Верхний	0,69 [0,64 – 0,72]	0,67 [0,62 – 0,72] ^{*,††}	0,62 [0,58 – 0,68] ^{*,#}
	Средний	0,69 [0,65 – 0,72]	0,68 [0,61 – 0,72] ^{*,††}	0,61 [0,57 – 0,68] ^{*,#}
	Нижний	0,68 [0,64 – 0,74]	0,65 [0,59 – 0,69] [*]	0,62 [0,57 – 0,67] ^{*,#}

Примечание. Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей, оцененных на уровне почечного синуса (* – при $p < 0,001$), мозгового вещества ([#] – при $p < 0,001$), средней трети почки ([^] – при $p < 0,01$, ^{^^} – при $p < 0,001$) и нижней трети почки ([†] – при $p < 0,01$, ^{††} – при $p < 0,001$).

применения эмпаглифлозина значимо были одинаковыми (см. рис. 1, 2). Величины ПСС, КДС и СС в артериях мозгового вещества также не показали статистически значимых изменений, в то же время на 90-й день приема эмпаглифлозина наблюдалось снижение ИР кровотока в сравнении с 7-м днем. Сходные изменения наблюдались для скоростей кровотока и ИР в корковом и мозговом веществе почки, нормированных на величины, оцененные в почечном синусе, и для градиентов значений скоростей кровотока и ИР в почке (см. рис. 1, 2).

Прирост содержания креатинина сыворотки крови на 7-й, 28-й и 90-й день приема препарата коррелировал с динамикой ИР в синусе почки в первые 7 дней терапии ($r = -0,2$; $p < 0,001$). Мы обнаружили положительную корреляцию между изменением уровня HbA1c и изменением ИР в почечном синусе в первые 90 дней лечения ($r > 0,21$, $p < 0,002$). Концентрация HbA1c на 90-й день приема эмпаглифлозина также положительно коррелировала с динамикой градиентов ПСС, КДС, СС между корковым веществом и синусом почки в эти сроки ($r > 0,20$; $p < 0,003$). Обнаружена прямая статистически значимая зависимость между содержанием HbA1c и величиной ИР в корковом и мозговом веществе почки, в почечном синусе.

Нежелательные явления

У одного участника исследования наблюдался кандидоз наружных половых органов, который

не потребовал отмены препарата и разрешился на фоне соблюдения рекомендаций по гигиене.

Обсуждение

Результаты исследования динамики показателей внутривисцерального кровотока у больных СД2 в течение шестимесячного курса терапии эмпаглифлозином свидетельствуют о значимом влиянии препарата и ассоциации изменений параметров с метаболическим ответом на эмпаглифлозин. Согласно предыдущим исследованиям, изменения показателей внутривисцерального кровотока, в частности, увеличение ИР, наблюдаются у больных СД2 при величинах рСКФ и АКМ, не соответствующих критериям ХБП [11, 12]. ИР более 0,7 отн. ед. можно рассматривать в качестве ультразвуковых критериев поражения почек [12, 13]. Другие авторы указывают «пороговое» значения ИР более 0,65 как фактор риска снижения функции почек в динамике [9, 14]. В нашей работе значения ИР, превышающие эти показатели, находились на уровне верхнего квартиля, что свидетельствует об отсутствии исходных значимых нарушений внутривисцерального кровотока у большинства участников исследования.

Начало терапии эмпаглифлозином было ассоциировано со значимыми изменениями показателя сосудистого сопротивления ИР в артериях коркового и мозгового вещества почки. В корковом веществе, кроме того, наблюдалось уменьшение

Таблица 3. Ассоциации клинических и лабораторных данных с параметрами кровотока в почке**Table 3.** Associations of clinical and laboratory characteristics with intrarenal blood flow parameters

Уровень	Параметр кровотока	Ассоциированный параметр, значение коэффициента корреляции Спирмена r и уровень его значимости p
Почечный синус, верхние сегменты	ИР	Возраст: $r = 0,4, p < 0,001$ Длительность СД2: $r = 0,29, p = 0,01$ рСКФ: $r = -0,23, p = 0,04$ АКМ: $r = 0,31, p = 0,006$
Почечный синус, средние сегменты	ПСС	АКМ: $r = 0,32, p = 0,005$
	СС	АКМ: $r = 0,26, p = 0,03$
	ИР	Возраст: $r = 0,41, p < 0,001$ Длительность СД2: $r = 0,33, p = 0,003$ АКМ: $r = 0,31, p = 0,006$
Почечный синус, нижние сегменты	ИР	Длительность СД2: $r = 0,34, p = 0,002$ АКМ: $r = 0,27, p = 0,02$
Мозговое вещество, верхние сегменты	КДС	рСКФ: $r = 0,39, p < 0,001$
	СС	рСКФ: $r = 0,29, p = 0,01$
	ИР	Возраст: $r = 0,44, p < 0,001$ Длительность СД2: $r = 0,23, p = 0,046$ рСКФ: $r = -0,34, p < 0,001$
Мозговое вещество, средние сегменты	ПСС	АКМ: $r = 0,33, p = 0,003$
	КДС	рСКФ: $r = 0,25, p = 0,02$
	СС	АКМ: $r = 0,26, p = 0,02$
	ИР	Возраст: $r = 0,41, p < 0,001$ Длительность СД2: $r = 0,22, p = 0,047$ рСКФ: $r = -0,23, p = 0,03$ АКМ: $r = 0,27, p = 0,02$
Мозговое вещество, нижние сегменты	КДС	рСКФ: $r = 0,23, p = 0,04$
	ИР	Возраст: $r = 0,47, p < 0,001$ Длительность СД2: $r = 0,34, p = 0,002$ рСКФ: $r = -0,25, p = 0,03$ АКМ: $r = 0,25, p = 0,03$
Корковое вещество, верхние сегменты	ИР	Длительность СД2: $r = 0,27, p = 0,02$
Корковое вещество, средние сегменты	КДС	рСКФ: $r = 0,29, p = 0,009$
	СС	рСКФ: $r = 0,30, p = 0,008$
	ИР	Возраст: $r = 0,25, p = 0,03$
Корковое вещество, нижние сегменты	ПСС	рСКФ: $r = 0,27, p = 0,02$
	СС	рСКФ: $r = 0,24, p = 0,04$
	ИР	Возраст: $r = 0,26, p = 0,02$ Длительность СД2: $r = 0,25, p = 0,02$

ПСС и СС кровотока. Указанные изменения наблюдались после трех месяцев лечения, но не в первую неделю и месяц терапии. Данные литературы о влиянии иНГЛТ2 на внутрипочечный кровоток противоречивы. Сообщалось о снижении ПСС и ИР в течение суток после назначения дапаглифлозина [15]. В другом исследовании

прием эмпаглифлозина в течение месяца не менял ИР почечных артерий [16]. В рандомизированном сравнительном исследовании [17] показано снижение ИР и увеличение КДС кровотока у больных СД2 без снижения рСКФ после двух лет лечения эмпаглифлозином в дозе 25 мг в сутки; в работу включали преимущественно больных

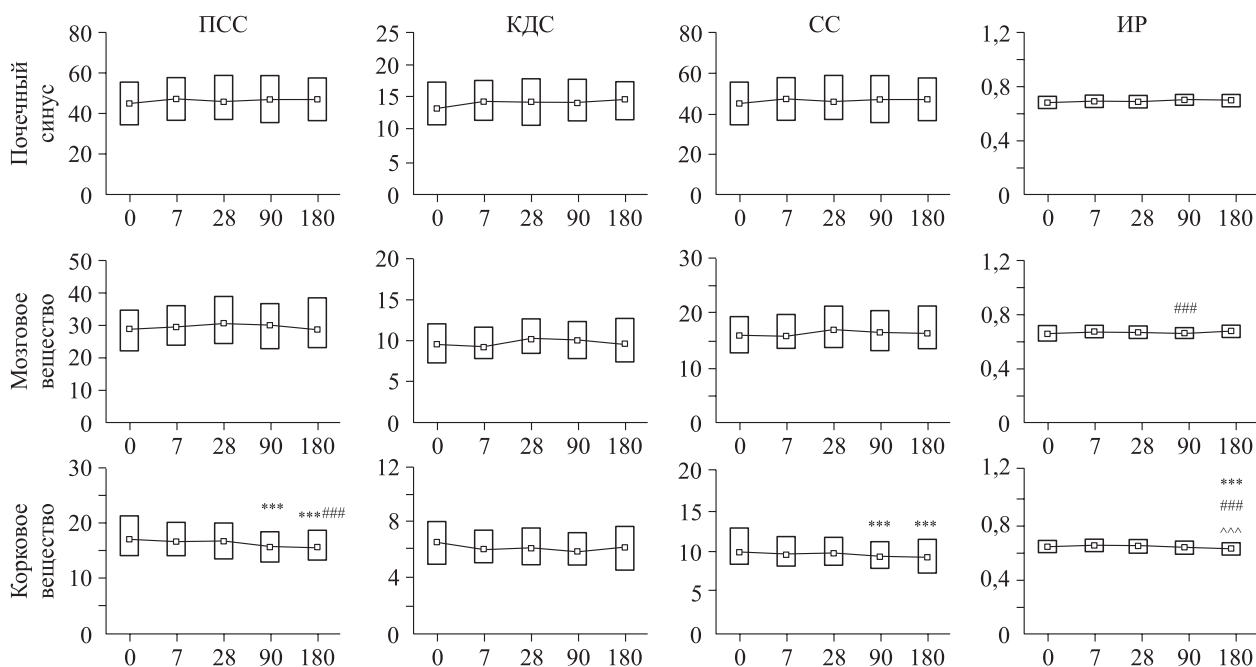


Рис. 1. Динамика показателей внутрипочечного кровотока у больных СД2 на фоне терапии ингибитором НГЛТ2. Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей в начале приема препарата (***) – при $p < 0,001$), на 7-й (## – при $p < 0,01$, ### – при $p < 0,001$) и 28-й день приема препарата (^^ – при $p < 0,001$). Данные выражены в см/с (ПСС, КС, СС) и отн. ед. (ИП)

Fig. 1. Dynamics of intrarenal blood flow parameters in patients with T2D during treatment with an SGLT2 inhibitor; *** $p < 0.001$ compared with baseline (0), ## $p < 0.01$, ### $p < 0.001$ compared with the 7th day of treatment, ^^ $p < 0.001$ compared with the 28th day of treatment. Data are expressed in cm/s (ПСС, КС, СС) and rel. units (ИП)

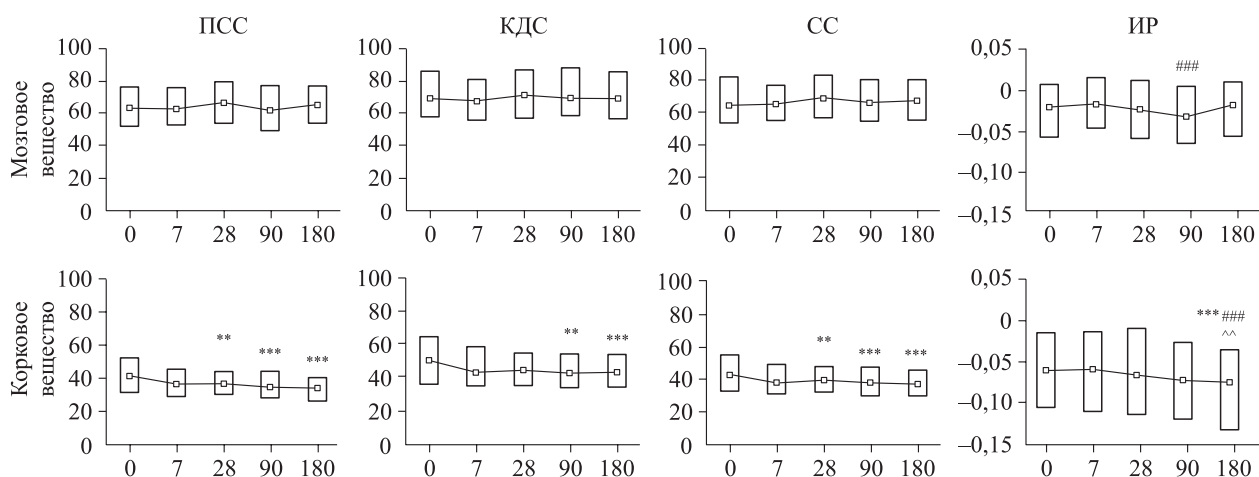


Рис. 2. Изменение градиентов внутрипочечного кровотока у больных СД2 на фоне терапии ингибитором НГЛТ2. Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей в начале приема препарата (** – при $p < 0,01$, *** – при $p < 0,001$), на 7-й (## – при $p < 0,01$, ### – при $p < 0,001$) и 28-й день приема препарата (^^ – при $p < 0,01$). Данные выражены в % от показателя, оцененного в почечном синусе (ПСС, КДС и СС), и разнице абсолютных значений между показателем на уровне коркового либо мозгового вещества и показателем, оцененным в синусе почки (ИП)

Fig. 2. Changes in intrarenal blood flow gradients in patients with T2D during therapy with an SGLT2 inhibitor; ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ compared with the start of drug administration (0), ## $p < 0.01$, ### $p < 0.001$ compared with the 7th day of drug administration; ^^ $p < 0.01$ compared with the 28th day of drug administration. Data are expressed as % of the value assessed in the renal sinus (ПСС, КС, СС) and the difference in absolute values between the value at the level of the cortex or medulla and the value assessed in the renal sinus (ИП)

с повышенной альбуминурией (стадией А2) без тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний. Мы также наблюдали снижение величины ИР в артериях коркового вещества почек после 6 месяцев приема эмпаглифлозина 10 мг в сутки. Однако, согласно нашим данным, изменение ИР происходит в большей степени за счет изменения ПСС, нежели КДС. Не исключено, что наблюдаемые различия могут быть обусловлены различиями в характеристиках больных.

Известно, что иНГЛТ2 уменьшают реабсорбцию натрия в проксимальных канальцах, что ведет к увеличению доставки натрия к *macula densa*, активизирует механизм тубулогломерулярной обратной связи, тем самым вызывая сужение афферентных артериол и уменьшение давления в клубочках. Это, в свою очередь, может привести к уменьшению почечного кровотока и первоначальному снижению рСКФ [7]. Эмпаглифлозин вызывает снижение артериального давления и повышение эндотелий-независимой вазодилатации у больных СД2 [18], что может сопровождаться уменьшением резистентности почечных сосудов. Показано увеличение мочевой экскреции мощных вазодилататоров – аденозина и простагландина – на фоне терапии иНГЛТ2 у пациентов с СД2 [19]. Вероятно, эти эффекты эмпаглифлозина могут лежать в основе наблюдаемого в нашем исследовании преимущественного изменения ПСК и ИР в корковом веществе почки на фоне начала применения препарата у больных СД2. Долгосрочное влияние иНГЛТ2 на сосудистое русло почек требует дальнейших исследований.

На параметры кровотока в почках могут оказывать влияние многие факторы. Он увеличивается при ожирении, беременности, во второй фазе менструального цикла, на фоне высокобелковой и высокосолевой диеты и применения ингибиторов АПФ. Факторами, уменьшающими внутрипочечный кровоток, являются пожилой возраст, женский пол, дегидратация, интенсивная физическая нагрузка, психологический стресс, повышение температуры тела, использование нестероидных противовоспалительных средств и бета-блокаторов. Применение диуретиков может как уменьшать, так и увеличивать внутрипочечный кровоток [20]. В ходе исследования мы старались минимизировать факторы, которые могут потенциально повлиять на внутрипочечный кровоток. Тем не менее значимую часть участников исследования составили лица пожилого возраста, большинство пациентов имели ожирение, некоторые получали ингибиторы АПФ. На фоне терапии эмпаглифлозином мы наблюдали снижение массы тела. Это могло быть одним из факторов уменьшения ПСС и СС кровотока в корковом ве-

ществе почки.

К ограничениям исследования относятся открытый неконтролируемый дизайн, небольшой размер выборки, набор пациентов в одном клиническом центре и относительно короткий срок наблюдения. Результаты репрезентативны по отношению к популяции больных СД2, получающих иНГЛТ2, с учетом применявшихся критериев включения и исключения. Преимущества исследования заключаются во всесторонней оценке параметров кровотока в различных структурах почек с анализом градиентов и сопоставлении динамики этих параметров с изменениями метаболизма и функции почек на фоне лечения эмпаглифлозином. Полученные результаты демонстрируют потенциальную возможность применения УЗДГ внутрипочечных артерий в качестве дополнительного исследования для оценки ответа на терапию иНГЛТ2.

Заключение

У больных СД2, имеющих ХБП, хроническую сердечную недостаточность и/или сердечно-сосудистое заболевание атеросклеротического генеза, на фоне применения иНГЛТ2 эмпаглифлозина наблюдается снижение ИР в артериях почки на уровне коркового и мозгового вещества по данным УЗДГ на 90-й и 180-й день лечения; на 180-й день лечения отмечается уменьшение ПСС и СС кровотока во внутрипочечных артериях. Выявленные изменения ассоциированы с динамикой уровня креатинина сыворотки и рСКФ. Полученные данные дополняют представления о почечных эффектах иНГЛТ2 и демонстрируют возможность оценки динамики показателей кровотока на фоне их применения.

Список литературы / References

1. Diabetes and Kidney Disease. IDF Atlas Reports. 2023. Available at: <https://diabetesatlas.org/atlas/diabetes-and-kidney-disease/>.
2. Шамхалова М.Ш., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Шестакова М.В., Дедов И.И., Мокрышева Н.Г. Эпидемиология хронической болезни почек у пациентов с диабетом в Российской Федерации по данным Федерального регистра сахарного диабета (2010–2022 гг.). Сах. диабет. 2023;26(5):404–417. doi: 10.14341/DM13090
Shamkhalova M.Sh., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A., Shestakova M.V., Dedov I.I., Mokrysheva N.G. Trends in the epidemiology of chronic kidney disease in patients with diabetes in Russian Federation according to the Federal diabetes register (2010–2022). *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2023;26(5):404–417. [In Russian]. doi: 10.14341/

DM13090

3. Hang X., Ma J., Wei Y., Wang Y., Zang X., Xie P., Zhang L., Zhao L. Renal microcirculation and mechanisms in diabetic kidney disease. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2025;16:1580608. doi: 10.3389/fendo.2025.1580608

4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Мокрышева Н.Г., Андреева Е.Н., Безлепкина О.Б., Петеркова В.А., Артемова Е.В., Бардюгов П.С., Бешлиева Д.Д., ... Ярославцева М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 11-й выпуск. *Сах. диабет*. 2023;26(S2):1–157. doi: 10.14341/DM13042

Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., Mokrysheva N.G., Andreeva E.N., Bezlepkin O.B., Peterkova V.A., Artemova E.V., Bardiugov P.S., Beshlieva D.D., ... Yaroslavtseva M.V. Standards of specialized diabetes care. 11th Edition. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2023;26(2S):1–157. [In Russian]. doi: 10.14341/DM13042

5. Wanner C., Inzucchi S.E., Lachin J.M., Fitchett D., von Eynatten M., Mattheus M., Johansen O.E., Worerle H.J., Broedl U.C., Zinman B.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2016;375(4):323–334. doi: 10.1056/NEJMoa1515920

6. Корбут А.И., Климонтов В.В. Эмпаглифлозин: новая стратегия нефропротекции при сахарном диабете. *Сах. диабет*. 2017;20(1):75–84. doi: 10.14341/DM8005

Korbut A.I., Klimontov V.V. Empagliflozin: a new strategy for nephroprotection in diabetes. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2017;20(1):75–84. [In Russian]. doi: 10.14341/DM8005

7. Салухов В.В., Халилов Ю.Ш., Шустов С.В., Попов С.И. Ингибиторы SGLT2 и почки: механизмы и основные эффекты у больных сахарным диабетом 2 типа. *Сах. диабет*. 2021;23(5):475–491. doi: 10.14341/DM12123

Salukhov V.V., Khalilov Yu.Sh., Shustov S.B., Popov S.I. SGLT2 inhibitors and kidneys: mechanisms and main effects in diabetes mellitus patients. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2020;23(5):475–491. [In Russian]. doi: 10.14341/DM12123

8. Geraci G., Ferrara P., La Via L., Sorce A., Calabrese V., Cuttone G., Paternò V., Pallotti F., Sambataro G., Zanolì L., ... Carollo C. Renal resistive index from renal hemodynamics to cardiovascular risk: diagnostic, prognostic, and therapeutic implications. *Diseases*. 2025;13(6):178. doi: 10.3390/diseases13060178

9. Bigé N., Lévy P.P., Callard P., Faintuch J.M., Chigot V., Jousselin V., Ronco P., Boffa J.J. Renal arterial resistive index is associated with severe histological changes and poor renal outcome during chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2012;13:139. doi: 10.1186/1471-2369-13-139

10. Митькова М.Д., Балахонова Т.В., Ветшева Н.Н., Глазун Л.О., Кадрев А.В., Куликов В.П.,

Тимина И.Е., Хамидова Л.Т., Шумилина М.В., Митьков В.В. Стандартизация протокола ультразвукового исследования почечных артерий у взрослых: консенсус экспертов Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ). *Ультразвук. и функц. диагност.* 2021;(2):80–96. doi: 10.24835/1607-0771-2021-2-80-96

Mitkova M.D., Balakhonova T.V., Vetsheva N.N., Glazun L.O., Kadrev A.V., Kulikov V.P., Timina I.E., Khamidova L.T., Shumilina M.V., Mitkov V.V. Recommendations for ultrasound examination of native renal arteries in adults: an expert consensus statement from the Russian Association of Specialists in Ultrasound Diagnostics in Medicine (RASUDM). *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika = Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2021;(2):80–96. [In Russian]. doi: 10.24835/1607-0771-2021-2-80-96

11. Кошельская О.А., Журавлева О.А., Карпов Р.С. Особенности доплерографических показателей внутрипочечного кровотока при сахарном диабете тип 2 и его ассоциации с артериальной гипертензией. *Артериал. гипертензия*. 2009;15(6):652–659. doi: 10.18705/1607-419X-2009-15-6-652-659

Koshelskaya O.A., Zhuravlyova O.A., Karpov R.S. Intrarenal blood flow Doppler spectra in diabetes mellitus type 2. *Arterial'naya gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2009;15(6):652–659. [In Russian]. doi: 10.18705/1607-419X-2009-15-6-652-659

12. Шипилова Д.А., Нагибович О.А., Щукина Н.А. Возможности доплерографии в оценке внутрипочечной гемодинамики у больных сахарным диабетом 2-го типа и хронической болезнью почек. *Вестн. Рос. воен.-мед. акад.* 2020;(3):99–102. doi: 10.17816/brmma50542

Shipilova D.A., Nagibovich O.A., Shchukina N. A. Doppler ultrasoundgraphy capability in the evaluation of renal circulation in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Vestnik Rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii = Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2020;(3):99–102. [In Russian]. doi: 10.17816/brmma50542

13. Toledo C., Thomas G., Schold J.D., Arrigain S., Gornik H.L., Nally J.V., Navaneethan S.D. Renal resistive index and mortality in chronic kidney disease. *Hypertension*. 2015;66(2):382–388. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05536

14. Гажонова В.Е., Жукова А.С., Чистяков А.А., Рошупкина С.В., Романова М.Д., Краснова Т.Н. Прогностическое значение индекса резистентности сосудов почек в оценке прогрессирования хронической болезни почек. *Терапевт. арх.* 2015;87(6):29–33. doi: 10.17116/terarkh201587629-33

Gazhonova V.E., Zhykova A.S., Chistyakov A.A., Roshchupkina S.V., Romanova M.D., Krasnova T.N. Prognostic value of renal resistance index in estimating the progression of chronic kidney disease. *Terapevtich-*

eskiy arkhiv = Therapeutic Archive. 2015;87(6):29–33. [In Russian]. doi: 10.17116/terarkh201587629-33

15. Solini A., Giannini L., Seghieri M., Vitolo E., Taddei S., Ghiadoni L., Bruno R.M. Dapagliflozin acutely improves endothelial dysfunction, reduces aortic stiffness and renal resistive index in type 2 diabetic patients: a pilot study. *Cardiovasc. Diabetol*. 2017;16(1):138. doi: 10.1186/s12933-017-0621-8

16. Zanchi A., Pruijm M., Muller M.E., Vitolo E., Taddei S., Ghiadoni L., Bruno R.M., Bonny O., Wuerzner G., Burnier M. Twenty-four hour blood pressure response to empagliflozin and its determinants in normotensive non-diabetic subjects. *Front. Cardiovasc. Med*. 2022;9:854230. doi: 10.3389/fcvm.2022.854230

17. Крутиков Е.С., Цветков В.А., Чистякова С.И., Акаев Р.О. Эффективность эмпаглифлозина в комбинированной нефропротективной терапии у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Нефрология*. 2021;25(6):56–62. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-6-56-62

Krutikov E.S., Tsvetkov V.A., Chistyakova S.I., Akaev R.O. Efficiency of empagliflozin in combined nephroprotective therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nefrologiya = Nephrology*. 2021;25(6):56–62.

[In Russian]. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-6-56-62

18. Kristensen D.K., Mose F.H., Buus N.H., Duus C.L., Mårup F.H., Bech J.N., Nielsen S.F. SGLT2 inhibition improves endothelium-independent vasodilatory function in type 2 diabetes: A double-blind, randomized, placebo-controlled crossover trial. *Diabetes Obes. Metab*. 2025;27(3):1123–1131. doi: 10.1111/dom.16097

19. van Bommel E.J.M., Muskiet M.H.A., van Baar M.J.B., Tonneijck L., Smits M.M., Emanuel A.L., Bozovic A., Danser A.H.J., Geurts F., Hoorn E.J., ... van Raalte D.H. The renal hemodynamic effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin are caused by post-glomerular vasodilatation rather than pre-glomerular vasoconstriction in metformin-treated patients with type 2 diabetes in the randomized, double-blind RED trial. *Kidney Int*. 2020;97(1):202–212. doi: 10.1016/j.kint.2019.09.013

20. Alhummany B., Sharma K., Buckley D.L., Soe K.K., Sourbron S.P. Physiological confounders of renal blood flow measurement. *MAGMA*. 2024;37(4):565–582. doi: 10.1007/s10334-023-01126-7

Сведения об авторах:

Корбут Антон Иванович, к.м.н., ORCID: 0000-0003-3502-5892, e-mail: korbutai@icgbio.ru

Хапаев Рустам Сагитович, к.м.н., ORCID: 0000-0001-6861-7152, e-mail: rskhapaev@outlook.com

Климонтов Вадим Валерьевич, д.м.н., проф. РАН, ORCID: 0000-0002-5407-8722, e-mail: klimontov@mail.ru

Information about the authors:

Anton I. Korbut, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-3502-5892, e-mail: korbutai@icgbio.ru

Rustam S. Khapaev, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-6861-7152, e-mail: rskhapaev@outlook.com

Vadim V. Klimontov, doctor of medical sciences, professor of RAS, ORCID: 0000-0002-5407-8722, e-mail: klimontov@mail.ru

Поступила в редакцию 01.08.2025

После доработки 15.09.2025

Принята к публикации 12.11.2025

Received 01.08.2025

Revision received 15.09.2025

Accepted 12.11.2025