

НЕФРОПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ СОВРЕМЕННОЙ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

ТУРСУНБАЕВ Р.С.¹, АБДУЛЛАЕВ Ш.С.²

¹Ташкентский государственный медицинский университет,
²Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр нефрологии и трансплантации почек, Ташкент, Узбекистан

XULOSA

METABOLIZM BILAN BOG'LIQ YOG'LI JIGAR KASALLIGI BO'LGAN BEMORLARDA ZAMONAVIY METABOLIK TERAPIYANING NEFROPROTEKTIV TA'SIRI

Tursunbayev R.S.¹, Abdullayev Sh.S.²

¹Toshkent davlat tibbiyot universiteti, Toshkent, O'zbekiston, ²Respublika ixtisoslashtirilgan nefrologiya va buyrak transplantatsiyasi ilmiy-amaliy tibbiyot markazi, Toshkent, O'zbekiston

Tadqiqot maqsadi. Metabolizm bilan bog'liq yog'li jigar kasalligi (MBYoJK) bor bemorlarda empagliflozinning nefroprotektiv ta'sirini o'rganish hamda uning buyrak funksiyasi, jigar holati va metabolik buzilishlarga ta'sirini baholash.

Materiallar va usullar. Randomizatsiya qilingan klinik tadqiqotda 48 yoshdan 74 yoshgacha bo'lgan, MBYoJK tashxisi qo'yilgan 67 nafar bemor kiritildi. Bemorlar ikki guruhga bo'lindi: standart terapiya bilan birga kuniga 10 mg dozada empagliflozin qabul qilgan eksperimental guruh ($n=34$) va faqat standart terapiya olgan nazorat guruhi ($n=33$). Kuzatuv 24 hafta davom etdi. Tadqiqot vaqtida ko'ptokcha filtratsiya tezligi (KFT), kreatinin darajasi, jigar fibrozi ko'rsatkichlari (FIB-4), steatoz darajasi (NAFLD-LFS), uglevod almashinuvi (glyukoza, insulin, HOMA-IR) hamda lipid almashinuvi baholandi.

Natijalar. Empagliflozin qabul qilgan guruhda FIB-4 indeksining sezilarli darajada kamayishi aniqlandi ($p=0,01$), nazorat guruhida esa fibrotik o'zgarishlarning kuchayishi kuzatildi. Eksperimental guruhda KFT ning pasayishi nazorat guruhiga nisbatan kamroq bo'ldi (7,14 % ga qarshi 19,54 %, $p=0,01$), bu buyrak disfunktsiyasi rivojlanishining sekinlashganini ko'rsatadi. Shuningdek, empagliflozin guruhida uglevod va lipid almashinuvi ko'rsatkichlarining ishonchli yaxshilanishi, jumladan glyukoza, insulin, HOMA-IR indeksi, triglitseridlar (TG) va past zichlikdagi lipoproteidlar (LPNP) darajasining pasayishi kuzatildi.

Xulosalar. MBYoJK bo'lgan bemorlarda empagliflozin qo'llanilishi aniq nefroprotektiv ta'sir bilan bog'liq bo'lib, buyrak funksiyasining pasayishini sekinlashtiradi, jigardagi fibroz o'zgarishlarni kamaytiradi va metabolik ko'rsatkichlarni yaxshilaydi.

Kalit so'zlar: MBYoJK, zamonaviy metabolik terapiya, empagliflozin, nefroproteksiya, jigar fibrozi, insulin rezistentligi.

SUMMARY

NEPHROPROTECTIVE EFFECT OF MODERN METABOLIC THERAPY IN PATIENTS WITH METABOLIC DYSFUNCTION-ASSOCIATED STEATOTIC LIVER DISEASE

Tursunbayev R.S.¹, Abdullayev Sh.S.²

¹Tashkent State Medical University, Tashkent, Uzbekistan, ²Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Nephrology and Kidney Transplantation, Tashkent, Uzbekistan

Objective. To study the nephroprotective effect of empagliflozin in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) and to assess its impact on renal function, liver condition, and metabolic disorders.

Materials and methods. A randomized clinical study included 67 patients aged 48 to 74 years diagnosed with MASLD. The patients were divided into two groups: an experimental group receiving empagliflozin at a dose of 10 mg per day in combination with standard therapy ($n=34$), and a control group receiving standard therapy only ($n=33$). The follow-up period lasted 24 weeks. During the study, glomerular filtration rate (GFR), creatinine levels, liver fibrosis indices (FIB-4), degree of steatosis (NAFLD-LFS), carbohydrate metabolism parameters (glucose, insulin, HOMA-IR), and lipid metabolism were assessed.

Results. In the empagliflozin group, a significant decrease in the FIB-4 index was observed ($p=0,01$), while the control group demonstrated progression of fibrotic changes. The decline in GFR in the experimental group was less pronounced compared with the control group (7,14 % versus 19,54 %, $p=0,01$), indicating a slowdown in the development of renal dysfunction. In addition, the empagliflozin group showed significant improvement in carbohydrate and lipid metabolism parameters, including reductions in glucose, insulin, HOMA-IR index, triglycerides (TG), and low-density lipoproteins (LDL).

Conclusions. The use of empagliflozin in patients with MASLD is associated with a pronounced nephroprotective effect, slowing the decline in renal function, reducing hepatic fibrotic changes, and improving metabolic parameters.

Keywords: MASLD, modern metabolic therapy, empagliflozin, nephroprotection, liver fibrosis, insulin resistance.

РЕЗЮМЕ

НЕФРОПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ СОВРЕМЕННОЙ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

Турсунбаев Р.С.¹, Абдуллаев Ш.С.²

¹Ташкентский государственный медицинский университет, ²Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр нефрологии и трансплантации почек, Ташкент, Узбекистан

Цель исследования. Изучить нефропротективное действие эмпаглифлозина у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени (МАЗБП), а также оценить его влияние на функцию почек, состояние печени и метаболические нарушения.

Материалы и методы. В рандомизированное клиническое исследование были включены 67 пациентов в возрасте от 48 до 74 лет с диагнозом МАЗБП. Пациенты были разделены на две группы: экспериментальную группу, получавшую эмпаглифлозин в дозе 10 мг в сутки в сочетании со стандартной терапией ($n=34$), и контрольную группу, получавшую только стандартную терапию ($n=33$). Длительность наблюдения составила 24 недели. В ходе исследования оценивались скорость клубочковой фильтрации (СКФ), уровень креатинина, показатели фиброза печени (FIB-4), степень стеатоза (NAFLD-LFS), углеводный обмен (глюкоза, инсулин, HOMA-IR), а также липидный обмен.

Результаты. В группе, получавшей эмпаглифлозин, было выявлено достоверное снижение индекса FIB-4 ($p=0,01$), тогда как в контрольной группе отмечалось прогрессирование фибrotических изменений. Снижение СКФ в экспериментальной группе было менее выраженным по сравнению с контрольной группой (7,14 % против 19,54 %, $p=0,01$), что указывает на замедление развития почечной дисфункции. Кроме того, в группе эмпаглифлозина наблюдалось достоверное улучшение показателей углеводного и липидного обмена, включая снижение уровней глюкозы, инсулина, индекса HOMA-IR, триглицеридов (ТГ) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП).

Выводы. Применение эмпаглифлозина у пациентов с МАЗБП связано с выраженным нефропротективным эффектом, замедлением снижения функции почек, уменьшением фиброзных изменений печени и улучшением метаболических показателей.

Ключевые слова: МАЗБП, современная метаболическая терапия, эмпаглифлозин, нефропротекция, фиброз печени, инсулинорезистентность.

Введение. МАЗБП представляет собой широко распространённое хроническое заболевание печени, которое по своим проявлениям охватывает патологический спектр от простого стеатоза до стеатогепатита и цирроза печени. По данным эпидемиологических исследований, она встречается у 25–30 % взрослого населения во всём мире [13, 4]. Клиническое и эпидемиологическое зна-

чение МАЖБП выходит за пределы печени: накопленные данные свидетельствуют о статистически значимой связи между наличием стеатозной болезни печени, повышенным риском прогрессирования снижения СКФ и ухудшения функции почек. Механистически это объясняется общими патогенетическими звеньями – хроническим субклиническим воспалением, оксидативным стрессом, эндотелиальной дисфункцией и активацией ренин–ангиотензин–альдостероновой системы – которые одновременно негативно влияют на печёночную и почечную паренхиму. Такой «organ cross-talk» обосновывает необходимость междисциплинарного подхода к пациентам с метаболической стеатозной болезнью [1, 12, 9]. Общие для печени и почек патогенетические механизмы, такие как хроническое воспаление, оксидативный стресс, активация ренин–ангиотензин–альдостероновой системы и эндотелиальная дисфункция, приводят к одновременному поражению обоих органов [5].

Современная метаболическая терапия, ориентированная на коррекцию инсулинорезистентности, снижения инсулинемии, улучшение энергетического обмена и липидного профиля, рассматривается как перспективное направление для замедления прогрессирования как печёночных, так и почечных осложнений в лечении пациентов с МАЖБП. Ингибитор натрий-глюкозного котранспортёра 2-го типа (SGLT2) – эмпаглифлозин – помимо улучшения углеводного обмена, оказывает благоприятное влияние на состояние гепатоцитов и функцию почек [6, 10]. Эмпаглифлозин продемонстрировал многосторонние положительные эффекты, выходящие за рамки гликемического контроля, включая снижение внутриклубочкового давления, восстановление тубулогломерулярной обратной связи, противовоспалительное и антифибротическое действие, а также устойчивое улучшение почечных исходов, подтверждённое результатами крупных клинических исследований. Указанные эффекты рассматриваются как ключевые механизмы ренопротективного действия препарата [2, 3].

Несмотря на растущий интерес к эмпаглифлозину, его метаболические эффекты при МАЖБП и влияние на функцию почек остаются недостаточно изученными, что подчёркивает необходимость дальнейших клинических исследований. Именно это обосновывает актуальность и научную значимость настоящего рандомизированного исследования.

Цель исследования. Изучить нефропротективное действие эмпаглифлозина у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени (МАЖБП), а также оценить его влияние на функцию почек, состояние печени и метаболические нарушения.

Материал и методы исследования. В исследовании приняли участие 67 пациентов, из которых 54 были женщины и 13 – мужчины, в возрасте от 48 до 74 лет. Средний возраст пациентов составил $61,25 \pm 13,77$ года. Исследование проведено в форме рандомизированного клинического исследования. Пациенты были случайным образом распределены на две группы: Экспериментальная группа (n=34): на фоне стандартной терапии (гипотензивные и гипогликемические препараты) пациенты получали эмпаглифлозин в дозе 10 мг один раз в сутки. Контрольная группа (n=33): пациенты получали только стандартную терапию.

К критериям исключения относились: СКФ менее 45 мл/мин/1,73 м², возраст старше 75 лет, сахарный диабет 1-го типа, вирусные гепатиты В и С, наследственные болезни накопления (болезнь Вильсона–Коновалова, гемохроматоз), а также алкогольные и лекарственные поражения печени.

Диагноз МАЖБП устанавливался в соответствии с международным консенсусом 2020 года.

До начала исследования и после завершения терапии оценивались следующие показатели: шкала NAFLD-LFS, индекс FIB-4; скорость клубочковой фильтрации, уровень креатинина; концентрации глюкозы и инсулина в крови, индекс HOMA-IR; уровни триглицеридов (ТГ) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП).

В обеих группах продолжался приём гипотензивных и гипогликемических препаратов. Длительность наблюдения составила 24 недели. Один пациент из экспериментальной группы был исключён из анализа в связи с развитием кандидоза половых органов.

Конечной точкой исследования считалось улучшение лабораторных показателей, отражающих состояние функции печени и почек, а также метаболические процессы.

Результаты и обсуждение. В ходе 24-недельного наблюдения были выявлены достоверные различия между экспериментальной и контрольной группами по показателям функции печени, почек и метаболического статуса. Совокупная динамика основных клинико-лабораторных параметров представлена в (табл. 1).

Динамика показателей в экспериментальной и контрольной группах (24 недели)

№	Показатель	Группа	Исходное значение	Через 24 недели	Изменение (%)	p-значение
1.	Шкала NAFLD-LFS	Экспериментальная	0,45	0,72	↑ 61,80 %	0,01
		Контрольная	0,04	1,58	↑ 4050 %	0,01
2.	Индекс FIB- 4	Экспериментальная	3,03	1,64	↓ 45,87 %	0,01
		Контрольная	1,04	1,15	↑ 11,11 %	0,01
3.	СКФ, мл/мин/1,73 м ²	Экспериментальная	91	84,5	↓ 7,14 %	0,01
		Контрольная	87	70	↓ 19,54 %	0,01
4.	Креатинин, мкмоль/л	Экспериментальная	60,4	65,95	↑ 9,19 %	0,01
		Контрольная	68,35	82,5	↑ 20,70 %	0,01
5.	Глюкоза, ммоль/л	Экспериментальная	6,4	5,8	↓ 9,38 %	0,01
		Контрольная	6,25	9,25	↑ 48 %	0,01
6.	Инсулин, мкМЕ/мл	Экспериментальная	23,3	19,25	↓ 17,38 %	0,01
		Контрольная	14,05	18,35	↑ 30,60 %	0,01
7.	НОМА-IR	Экспериментальная	6,6	4,87	↓ 26,21 %	0,01
		Контрольная	4,15	7,10	↑ 70,48 %	0,01
8.	ТГ, ммоль/л	Экспериментальная	2,0	1,44	↓ 28,07 %	0,01
		Контрольная	1,98	2,16	↑ 9,09 %	0,01
9.	ЛПНП, ммоль/л	Экспериментальная	4,11	3,35	↓ 18,39 %	0,01
		Контрольная	3,37	3,52	↑ 4,30 %	0,01

В экспериментальной группе показатель по шкале NAFLD-LFS увеличился с 0,45 до 0,72 ($p=0,01$), что составило 61,80 %, тогда как индекс FIB-4 достоверно снизился с 3,03 до 1,64 ($p=0,01$), что соответствует снижению на 45,87 %. В контрольной группе показатель NAFLD-LFS увеличился на 4050 % – с 0,04 до 1,58 ($p=0,01$), а индекс FIB-4 возрос на 11,11 % – с 1,04 до 1,15 ($p=0,01$) (рис. 1).

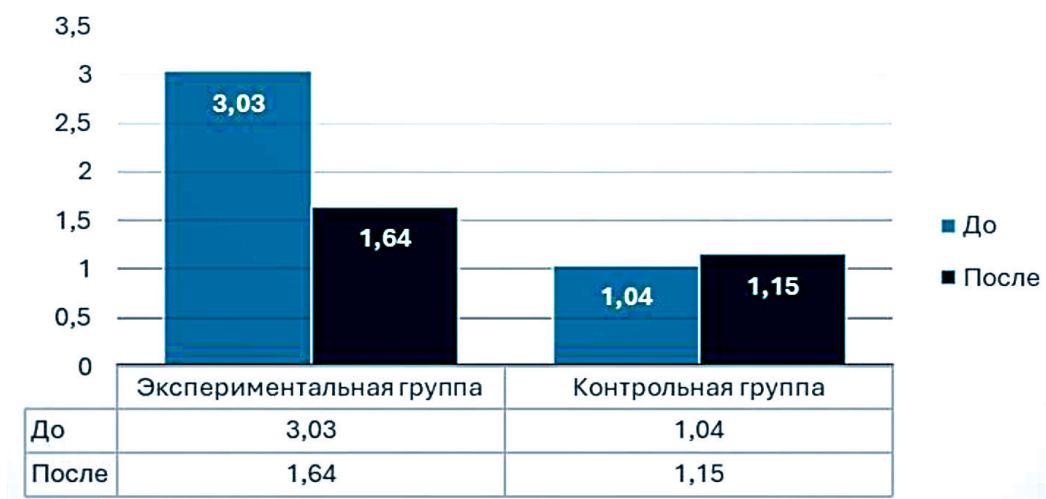


Рис. 1. Сравнение индекса FIB-4 до и после исследования в обеих группах

В экспериментальной группе достоверное снижение индекса FIB-4 свидетельствовало об уменьшении выраженности фиброза печени. В контрольной группе, напротив, наблюдалось повышение индекса FIB-4 и более чем 4000 %-ное увеличение показателя NAFLD-LFS, что указывает

на прогрессирование стеатоза и усиление фибротических изменений. Полученные результаты согласуются с данными современных исследований, подтверждающих положительное влияние эмпаглифлозина на метаболические и хронические воспалительные процессы в печени, а также его способность уменьшать выраженность стеатоза и фиброза [11, 7, 8].

Через 24 недели терапии в экспериментальной группе СКФ снизилась на 7,14

% – с 91 до 84,5 мл/мин/1,73 м² (p=0,01), а уровень креатинина повысился на 9,19 % – с 60,4 до 65,95 мкмоль/л (p=0,01). В контрольной группе снижение СКФ было более выраженным и составило 19,54 % – с 87 до 70 мл/мин/1,73 м² (p=0,01), тогда как уровень креатинина увеличился на 20,70 % – с 68,35 до 82,5 мкмоль/л (p=0,01) (рис. 2).

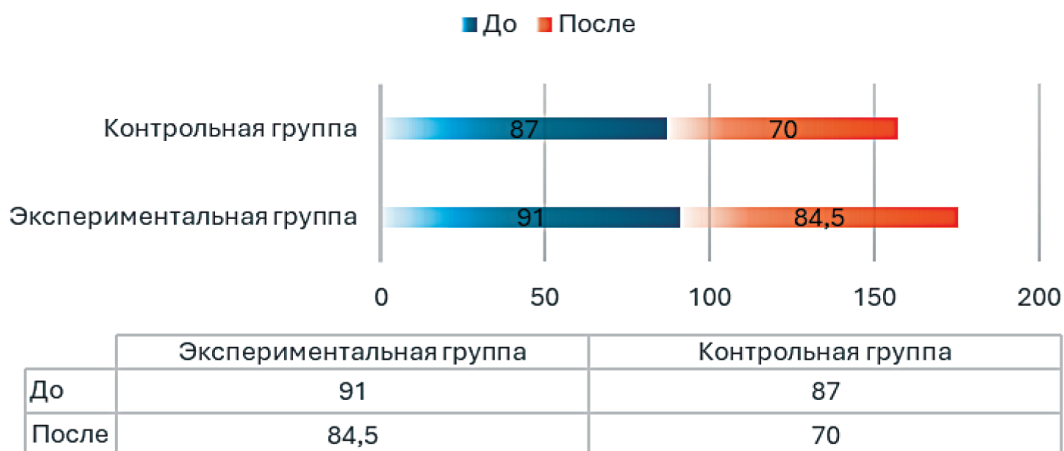


Рис. 2. Динамика показателей СКФ в экспериментальной и контрольной группах

Менее выраженное снижение СКФ и умеренное повышение уровня креатинина в экспериментальной группе по сравнению с контрольной свидетельствуют о замедлении прогрессирования почечной дисфункции. В контрольной группе ухудшение функции почек носило значительно более выраженный характер. Эти данные подтверждают гипотезу о наличии нефропротективного эффекта эмпаглифлозина. Согласно данным литературы, данный эффект обусловлен снижением внутриклубочкового давления, улучшением тубулогломерулярной обратной связи, а также уменьшением воспалительных и фибротических процессов в паренхиме почек [13, 4].

В экспериментальной группе уровень глюкозы снизился на 9,38 % – с 6,4 до 5,8 ммоль/л (p=0,01), концентрация инсулина уменьшилась на 17,38 % – с 23,3 до 19,25 мкМЕ/мл (p=0,01), а индекс НОМА-IR снизился на 26,21 % – с 6,6 до 4,87 (p=0,01). В контрольной группе, напротив, уровень глюкозы увеличился на 48 % – с 6,25 до 9,25 ммоль/л (p=0,01), концентрация инсулина возросла на 30,60 % – с 14,05 до 18,35 мкМЕ/мл (p=0,01), а индекс НОМА-IR увеличился на 70,48 % – с 4,15 до 7,10 (p=0,01).

Положительная динамика показателей углеводного обмена и инсулинорезистентности (снижение уровней глюкозы, инсулина и индекса НОМА-IR) в экспериментальной группе подтверждает наличие выраженного метаболического эффекта проводимой терапии. В контрольной группе, напротив, отмечалось достоверное ухудшение указанных показателей, что отражает естественное прогрессирование метаболических нарушений у пациентов с МАЖБП при отсутствии современной метаболической терапии. В экспериментальной группе уровень ТГ снизился с 2,0 до 1,44 ммоль/л (p=0,01), что составило 28,07 %, а концентрация ЛПНП уменьшилась на 18,39 % – с 4,11 до 3,35 ммоль/л (p=0,01). В контрольной группе уровень ТГ увеличился с 1,98 до 2,16 ммоль/л (p=0,01), что соответствует росту на 9,09 %, а концентрация ЛПНП возросла на 4,30 % – с 3,37 до 3,52 ммоль/л (p=0,01).

По сравнению с контрольной группой в экспериментальной группе было зафиксировано достоверное улучшение показателей липидного обмена.

Выводы

Изменения, выявленные в экспериментальной группе, свидетельствуют о наличии нефропротективного эффекта эмпаглифлозина. Применение эмпаглифлозина у пациентов с МАЖБП способствует длительному сохранению функции почек, снижению фиброзных процессов в печени, а также

улучшению метаболических нарушений. Полученные результаты подтверждают целесообразность включения эмпаглифлозина в состав современной метаболической терапии у данной категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Byrne C.D., Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol.* 2015. 62(Suppl):S47–S64. doi:10.1016/j.jhep.2014.12.012.
2. Cherney D.Z., Zinman B. Renal haemodynamic effects of SGLT2 inhibition. *Circulation.* 2014. Vol. 129(5). P. 587–597. doi:10.1161/Circulationaha.113.005081.
3. EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2023. Vol. 388. P. 117–127. doi:10.1056/NEJMoa2204233.
4. Estes C., Anstee Q.M., Arias-Loste M.T., Bantel H., Bellentani S., Caballeria J., et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States. *J Hepatol.* 2018. Vol. 69(4). P. 896–904. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.05.036>
5. Friedman S.L., Neuschwander-Tetri B.A., Rinella M., Sanyal A.J. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018. Vol. 15(5). P. 246–266. doi:10.1038/s41575-018-0064-7.
6. Heerspink HJL, Stefánsson B.V., Correa-Rotter R., et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020. Vol. 383(15). P. 1436–1446. doi:10.1056/NEJMoa2024816.
7. Lonardo A., Nascimbeni F., Mantovani A., Targher G. Hypertension, diabetes, atherosclerosis and NASH: Cause or consequence? *J Hepatol.* 2018. Vol. 68(2). P. 335–352. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.11.028>
8. Musso G., Cassader M., Paschetta E., Gambino R. Thiazolidinediones and advanced liver fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis: a meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2017. Vol. 177(5). P. 633–640. doi:10.1001/jamainternmed.2016.9607.
9. Musso G., et al. NAFLD and kidney disease. *Gut.*
10. Perkovic V., Neal B., Mahaffey K.W., et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy (CREDENCE). *N Engl J Med.* 2019. Vol. 380. P. 2295–2306. doi:10.1056/NEJMoa1811744.
11. Targher G., Bertolini L., Padovani R., Rodella S., Tessari R., Zenari L., Arcaro G. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2007. Vol. 30(5). P. 1212–1218. <https://doi.org/10.2337/dc06-2446>
12. Targher G., et al. NAFLD and risk of CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.*
13. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D., Fazel Y., Henry L., Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016. Vol. 64(1). P. 73–84. <https://doi.org/10.1002/hep.28431>