

DOI: 10.26693/jmbs06.03.192

УДК 616.61:616.379-008.64-085

Топчій І. І., Савічева К. О.,

Семенових П. С., Гальчінська В. Ю.

ПРОТИЗАПАЛЬНИЙ ЕФЕКТ НЕФРОПРОТЕКТОРНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ НЕФРОПАТІЮ

Державна установа “Національний інститут терапії
імені Л. Т. Малої Національної академії медичних наук України”,
Харків, Україна

Мета – вивчення клініко-лабораторних показників та дослідження рівнів ІЛ-1 β та ІЛ-6 в сироватці крові хворих на цукровий діабет 2 типу в залежності від функціонального стану нирок та під впливом терапії з додатковим призначенням дапагліфлозину.

Матеріал та методи. Визначено вміст прозапальних цитокінів – інтерлейкіну (ІЛ)-1 та ІЛ-6, а також комплексне обстеження метаболічних параметрів та функціонального стану нирок у 72 хворих на цукровий діабет 2 типу. Після первинного обстеження в залежності від рівня швидкості клубочкової фільтрації та наявності альбумінурії пацієнти були розподілені на групи в залежності від функціонального стану нирок.

Результати. Виконані дослідження показали, що розвиток діабетичної нефропатії у хворих на цукровий діабет 2 типу супроводжується вірогідним зростанням рівню ІЛ-1 β та ІЛ-6 в плазмі крові у порівнянні з контролем та з хворими на цукровий діабет без ознак нефропатії. Застосування нефропротекторної терапії, яка включала блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, антидіабетичні та антиліпідні засоби, протягом шести місяців сприяло суттєвому зменшенню рівнів ІЛ-1 β та ІЛ-6 в сироватці крові в усіх групах обстежених хворих. Найбільший рівень відповіді на проведення лікування спостерігався місце у хворих на діабетичну нефропатію з альбумінурією. Проведена терапія призводила до вірогідного зниження альбумінурії, нормалізації артеріального тиску та поліпшення ліпідного спектру сироватки крові у всіх досліджуваних групах, в більшій мірі в групі хворих з початковими стадіями захворювання. Додаткове призначення дапагліфлозину призводить до більш виразного зниження вмісту прозапальних цитокінів у хворих на цукровий діабет 2 типу з діабетичною нефропатією.

Висновки. Результати дослідження свідчать про доцільність практичного використання визначення ІЛ-1 β та ІЛ-6 в сироватці крові хворих на діабетичну нефропатію в якості діагностичного маркера кардіальних порушень, оцінки прогнозу, а також вдосконалення кардіонефропротекторної стратегії. Терапевтичний потенціал дапагліфлозину

у лікуванні діабетичної нефропатії та профілактиці серцево-судинних подій у хворих на цукровий діабет представляє великий науковий інтерес та потребує подальших досліджень.

Ключові слова: цукровий діабет, діабетична нефропатія, інтерлейкін-1 β , інтерлейкін-6, прозапальні цитокіни, дапагліфлозин.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Роботу виконано у рамках НДР відділу профілактики та лікування хвороб нирок при коморбідних станах «Розробити методи індивідуалізації оцінки хворих на діабетичну нефропатію із урахуванням поліморфізму гена Клото для вибору оптимальних профілактичних та лікувальних заходів», № державної реєстрації 0118U003157.

Вступ. Захворюваність і поширеність цукрового діабету (ЦД) 2 типу у всьому світі досягла масштабів епідемії. ЦД є актуальною медико-соціальною проблемою сучасного суспільства і входить в число неінфекційних захворювань, які щорічно забирають життя великого числа людей.

У хворих на ЦД 2 типу хронічна хвороба нирок (ХХН) стоїть на другому місці серед причин смертності після серцево-судинних (СС) захворювань [1]. Пацієнти з діабетичною нефропатією (ДН) мають виключно високі показники СС захворюваності і смертності. Фактично, висока смертність серед пацієнтів з діабетом в значній мірі обумовлена високою частотою СС ускладнень в підгрупі пацієнтів з ХХН [2].

ДН - актуальна проблема сучасної медицини, яка є важким тягарем для суспільства та призводить до невпинного погіршення функції нирок, необхідності замісної ниркової терапії, інвалідизації та смертності хворих на ЦД та великих матеріальних витрат системи охорони здоров'я в Україні та світі. Незважаючи на велику кількість механізмів розвитку, прогресування фібротичних процесів в нирках відбувається за участю універсальних медіаторів запалення.

Цитокіни представляють собою малі розчинні білкові молекули, які секретуються в екстрацелюлярний простір, здійснюють міжклітинні взаємодії, стимулюють розподіл, диференціювання,

активацію клітин, залучених в імунну відповідь. Наразі відомо більше 200 біологічно активних речовин, що відносяться до сімейства цитокінів [3, 4]. Серед останніх найбільший інтерес щодо ураження нирок та судинного русла викликають прозапальні ІЛ, зокрема, ІЛ-1 β та ІЛ-6.

Згідно з класичними уявленнями, у механізмах розвитку ДН ключову роль відіграють гемодинамічні фактори, пов'язані з активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), та метаболічні порушення, такі як гіперглікемія, дисліпідемія та інші [5]. Саме тому сучасні терапевтичні підходи до лікування ДН включають прийом антагоністів рецепторів ангіотензинперетворюючого фермента або блокаторів ангіотензину II, а також жорстку корекцію метаболічних порушень. Але, згідно з результатами великих досліджень, незважаючи на жорсткий контроль вищевказаних показників, у частини пацієнтів продовжується невинний процес прогресування ХХН [6-8].

В даний час для профілактики СС ускладнень ЦД та сповільнення прогресування ХХН вивчається ренозахисний ефект нового класу антидіабетичних препаратів – інгібіторів системи натрій-залежного котранспортера глюкози 2 типу (SGLT2, НЗКТГ-2).

Дапагліфлозин є першим у своєму класі інгібітором НЗКТГ-2, і багато клінічних досліджень показали його вплив на глікемічний контроль як при монотерапії, так і при комбінованій терапії з іншими гіпоглікемічними препаратами [9]. Крім того, дапагліфлозин в ряді клінічних досліджень були продемонстровані додаткові неглікемічні ефекти, включаючи зниження артеріального тиску та зменшення маси тіла [9]. Також інгібітори НЗКТГ-2 мають прямі ренопротекторні ефекти, що може пояснити результати, отримані на недіабетичних моделях ХХН [10, 11]. Проте, на теперішній час немає єдиної думки щодо механізму нефропротективної дії дапагліфлозина.

Мета дослідження - вивчення клініко-лабораторних показників та дослідження рівнів ІЛ-1 β та ІЛ-6 в сироватці крові хворих на ЦД 2 типу в залежності від функціонального стану нирок та під впливом терапії з додатковим призначенням дапагліфлозина.

Матеріали та методи дослідження. В процесі виконання дослідження обстежено 72 хворих на ЦД 2-го типу, що перебували на лікуванні в клініці ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України» на базі клінічного відділення гіпертензій та захворювань нирок. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб відповідного віку.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів про-

ведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964–2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Всі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Після первинного обстеження в залежності від рівня швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) та наявності альбумінурії пацієнти були розподілені на наступні групи:

I група – хворі на ЦД 2 типу без ознак нефропатії (n=25);

II група – хворі на ЦД 2 типу з нормальною ШКФ та альбумінурією (n=23);

III група – хворі на ЦД 2 типу зі зниженою ШКФ та альбумінурією (n=24).

Рівень ІЛ-1 β та ІЛ-6 визначали імуноферментним методом з використанням наборів реагентів ELISA виробника «Цитокин», РФ.

В залежності від проведеної терапії хворі були розділені на групи: пацієнти, що входили до 1 групи отримували стандартну патогенетичну терапію, яка включала антидіабетичний препарат – метформін у відповідній дозі; блокатори РААС, а саме інгібітор ангіотензинперетворюючого фермента (АПФ), періндоприл 4-10 мг на добу або блокатор рецепторів ангіотензину II валсартан 160-320 мг на добу та інгібітор коензим А редуктази - аторвастатин 10-20 мг на добу для корекції ліпідного обміну; хворі, що були віднесені до 2 групи додатково отримували інгібітор НЗКТГ-2 дапагліфлозин в дозі 10 мг на добу. Повторне обстеження пацієнтів проводили після шести місяців лікування.

Результати дослідження та їх обговорення.

З метою кращого розуміння механізмів асоціації ІЛ-1 β , ІЛ-6 з серцево-судинними ускладненнями, були відібрані хворі на ЦД 2 типу з діабетичним ураженням нирок - ДН (наявність альбумінурії та зниження ШКФ) або без ниркових порушень і здорові добровольці. В цих групах були оцінені рівні ІЛ-1 β , ІЛ-6 в сироватці крові, а також інші клінічні параметри.

При оцінці клінічних та лабораторних характеристик особливу увагу приділяли вивченню обміну глюкози, дослідженню рівнів ліпідів, концентрації креатиніну сироватки крові, вмісту сечовини та сечової кислоти, рівнів альбумінурії та ШКФ. Отримані дані представлено в **таблиці 1**.

Як видно з наведених в **таблиці 1** даних, рівні САТ і ДАТ, концентрації креатиніну та сечовини крові, а також показники альбумінурії були суттєво підвищені у хворих на ДН в порівнянні з контролем

Таблиця 1 – Клініко-лабораторні показники хворих ДН до та після лікування (M±m)

Показник	I група (n=25)		II група (n=23)		III група (n=24)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Альбумінурія, мг/добу	-	-	146,33±47,3	77,9±36,3*	202,56±23,51	158,48±17,19*
Креатинін, мкмоль/л	87,96±3,48	84,04±2,97	94,33±5,71	88,67±4,78*	106,96±9,37	98,31±8,10
ШКФ, мл/хв.	76,15±3,07	79,59±2,83*	69,94±4,37	73,17±4,55*	56,15±4,53	59,89±5,68
САТ, мм.рт.ст.	173,33±3,92	125,15±2,21*	178,44±2,87	136,11±2,93*	183,30±2,14	136,29±1,45*
ДАТ, мм.рт.ст.	106,93±2,96	82,89±1,36*	105,67±2,57	83,89±2,16*	108,88±1,89	85,92±1,16*
ЗХС, ммоль/л	5,65±0,23	4,92±0,12*	4,90±0,37	4,56±0,21	5,75±0,13	4,96±0,18
Тригліцериди, ммоль/л	2,54±0,37	1,78±0,27*	2,42±0,36	1,10±0,15*	2,29±0,19	1,55±0,19*
ЛПНЩ, ммоль/л	3,57±0,20	2,90±0,14*	2,92±0,38	2,59±0,21	3,95±0,17	3,01±0,17*
ЛПВЩ, ммоль/л	1,07±0,07	1,22±0,06*	1,22±0,08	1,34±0,08*	1,18±0,06	1,32±0,09*

Примітка: * – вірогідно у порівнянні з показниками до лікування, p < 0,05.

та ЦД 2 типу без ознак нефропатії. Вихідний середній рівень артеріального тиску у включених в дослідження хворих відповідав 2-3 ступеням артеріальної гіпертензії.

При ДН були виявлені суттєві порушення ліпідного обміну, а саме гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія. Рівень холестерину ЛПВЩ був нижче норми. Відзначалося збільшення рівня холестерину ЛПНЩ (табл. 1).

Як показали результати дослідження, рівень ІЛ-1β складав від 1,40 пг/мл до 14,70 пг/мл, а рівень ІЛ-6 – від 3,42 пг/мл до 17,64 пг/мл. У хворих всіх досліджуваних груп мали місце суттєві зміни вмісту ІЛ-1β та ІЛ-6 в сироватці крові, його рівні були вище у пацієнтів з діабетом, ніж у здорових людей (p < 0,01).

У хворих на ДН було виявлено суттєве підвищення рівня ІЛ-1β та ІЛ-6 в сироватці крові, яке мало тісний взаємозв'язок з функціональним станом нирок. Зокрема, рівень ІЛ-1β становив (3,69±1,08) пг/мл

при ЦД без ниркових порушень, (5,30±1,35) пг/мл при ДН з альбумінурією та (5,58±3,11) пг/мл при ДН зі зниженням ШКФ. В контрольній групі рівень досліджуваного агента становив (2,85±0,99) пг/мл.

Рівень ІЛ-6 становив (6,21±1,23) пг/мл при ЦД без ниркових порушень, (6,17±0,82) пг/мл при ДН з альбумінурією та (8,23±3,49) пг/мл при ДН зі зниженням ШКФ. В контрольній групі рівень досліджуваного агента становив (4,59±0,81) пг/мл.

Результати дослідження концентрації ІЛ-1β в сироватці крові обстежених хворих до та після проведеного лікування представлені на **рисунку 1**.

Вірогідне зниження концентрації ІЛ-1β відзначалось у хворих на ДН з альбумінурією (II група), p < 0,05. В II групі рівень даного цитокіну після лікування зменшився на 38,1 % (**рис. 1**).

Результати дослідження концентрації ІЛ-6 в сироватці крові обстежених хворих до та після проведеного лікування представлені на **рисунку 2**.



Рис. 1. Вплив лікування на концентрацію ІЛ-1β (пг/мл) в сироватці крові хворих на ДН на різних стадіях захворювання

Примітка: ★ – вірогідно у порівнянні з показниками до лікування, p < 0,05.

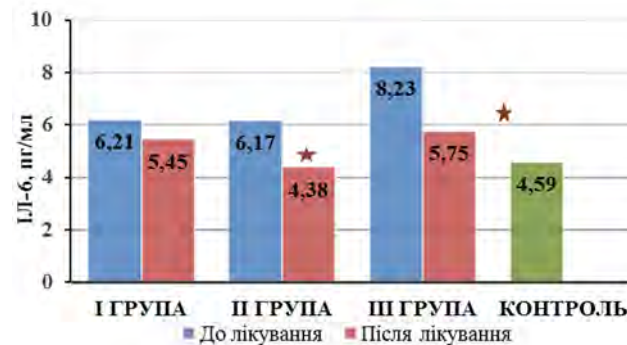


Рис. 2. Вплив лікування на концентрацію ІЛ-6 (пг/мл) в сироватці крові хворих на ДН на різних стадіях захворювання

Примітка: ★ – вірогідно у порівнянні з показниками до лікування, p < 0,01.

Зміни рівнів ІЛ-6 в динаміці лікування були більш демонстративними та відзначались як у хворих на ДН з альбумінурією (II група), так і у хворих на ДН зі зниженою ШКФ та альбумінурією (III група), $p < 0,01$. В II групі рівень цього ІЛ після лікування зменшився на 29,0 %, в III групі – на 30,1 % (рис. 2).

Аналіз отриманих результатів свідчить, про різний рівень відповіді на терапію в обстежених групах. Найбільш значиме зниження рівнів досліджуваних цитокінів у відповідь на проведене лікування спостерігалось в групі хворих на ДН зі зниженою ШКФ та альбумінурією.

Результати дослідження впливу лікування на клініко-лабораторні показники представлені в таблиці 1. Ниркові порушення у обстежених хворих проявлялись альбумінурією та зниженням ШКФ (III група). Вихідний середній рівень артеріального тиску у включених в дослідження хворих відповідав 2-3 ступеням артеріальної гіпертензії. У хворих мала місце гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія. Рівень холестерину ЛПВЩ був нижче норми. Відзначалося збільшення рівня холестерину ЛПНЩ.

Через 6 місяців терапії у всієї групи хворих, включених в дослідження, відзначався виражений гіпотензивний ефект. Відзначалося достовірне поліпшення показників ліпідного обміну. Достовірно підвищився холестерин ЛПВЩ, знизилась рівні тригліцеридів та ЛПНЩ (табл. 1).

Вірогідне зниження концентрації прозапальних цитокінів відзначалось як у групі хворих, які отримували стандартну терапію (I група), так в групі хворих, які додатково отримували інгібітор SGLT-2 дапагліфлозин (II група). Розбіжності між групами хворих, що отримували різні режими терапії були достовірними ($p < 0,05$). Вплив дапагліфлозину на вміст ІЛ-1 β у сироватці крові хворих на ДН був більш виразним (рис. 3).

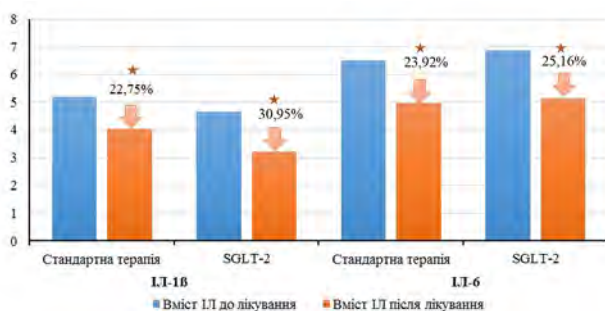


Рис. 3. Вплив стандартної терапії та терапії з призначенням інгібітора SGLT-2 дапагліфлозину на концентрацію ІЛ-1 β та ІЛ-6 (пг/мл)

Примітка: ★ – вірогідно у порівнянні з показниками до лікування, $p < 0,01$.

Обговорення отриманих результатів. За результатами дослідження, в групі хворих на ДН зі зниженою ШКФ не виявлено очікуваного підвищення вмісту ІЛ-1 β у порівнянні з хворими з альбумінурією та збереженою функцією нирок. Це може бути наслідком зниження імунореактивності ІЛ-1 β за рахунок його взаємодії з неспецифічними факторами зв'язування, зокрема, $\alpha 2$ -макроглобуліном (A2M). A2M людини являє собою високомолекулярний глікопротеїн плазми крові, вагою 720 кДа, що має тетрамерну структуру і велику кількість дисульфідних зв'язків. Він є найбільшим неглобуліновим білком, одним з основних компонентів фракції альфа-2-глобулінів і має безліч різноманітних функцій. Зокрема, він бере участь в інгібуванні різних типів неспецифічних протеїназ плазми, транспорті цитокінів, ростових факторів, гормонів, у розвитку імунних і запальних реакцій, виявляє імуносупресивні властивості. Також A2M бере участь в механізмах пригнічення ферментних каскадів в системі комплементу, калікреїн-кінінової системі, системі згортання крові і фібринолізу. Підвищені рівні A2M відзначаються при тривалому перебігу ЦД та нефротичному синдромі. При нефротичному синдромі підвищення рівня A2M відбувається внаслідок зниження обсягу плазми, зниження онкотичного тиску плазми через втрату низькомолекулярних білків з сечею і незначного виведення самого A2M з сечею [12].

З іншого боку, отримані нами невисокі значення ІЛ-1 β , ймовірно, пов'язані з його підсиленням споживанням на пізніх стадіях захворювання, яке скоріш за все може бути наслідком зростання в крові кількості розчинних рецепторів до даного цитокіна. В цьому разі специфічна взаємодія цитокіна з рецептором призводить до зниження його рівня.

По даним проведеного дослідження визначено, що додаткове призначення дапагліфлозину має більш суттєвий вплив на вміст прозапальних цитокінів в сироватці крові хворих на ДН, ніж стандартна патогенетична терапія. Отримання результату співпадають з експериментальними даними. У дослідженні на мишах з індукованим атеросклерозом та цукровим діабетом був оцінений вплив дапагліфлозину на прогресування судинних уражень, біохімічні показники та вміст ІЛ-1 β . Лікування дапагліфлозином показало сприятливий вплив на метаболізм глюкози та жирів, частково уповільнило формування атеросклеротичних бляшок, крім того, було виявлено зниження продукції ІЛ-1 β [13]. Таким чином, дапагліфлозин може мати терапевтичний потенціал для лікування атеросклеротичних уражень, профілактики серцево-судинних подій та уповільнення прогресування уражень нирок у хворих на ЦД 2 типу.

Аналіз отриманих результатів показує, що застосування патогенетичної терапії призводить до зниження вмісту ІЛ-1 β та ІЛ-6 на тлі поліпшення досліджуваних клініко-лабораторних показників. Останнє свідчить про зв'язок між рівнем ІЛ-1 β та ІЛ-6 в сироватці крові та традиційними факторами ризику серцево-судинної патології та дозволяє розглядати їх в якості предиктора відповіді на проведеної терапії.

Висновки. Розвиток ДН у хворих на ЦД 2 типу супроводжувався вірогідним зростанням рівнів ІЛ-1 β та ІЛ-6 в плазмі крові у порівнянні з контролем та з хворими на ЦД без ознак нефропатії. Застосування нефропротекторної терапії, що включало блокатори РААС, антидіабетичні та антиліпідні засоби, на протязі шести місяців сприяло суттєвому зменшенню рівнів ІЛ-1 β та ІЛ-6 в сироватці крові в усіх групах обстежених хворих. Найбільший рівень відповіді на проведене лікування спостерігався місце у хворих на ДН з альбумінурією. Проведена

терапія призводила до вірогідного зниження альбумінурії, нормалізації артеріального тиску та поліпшення ліпідного спектру сироватки крові (підвищення холестерину ЛПВЩ, зниження тригліцеридів та ЛПНЩ) у всіх досліджуваних групах, в більшій мірі в групі хворих з початковими стадіями захворювання. Додаткове призначення дапагліфлозіна призводить до більш виразного зниження вмісту прозапальних цитокінів у хворих на ЦД 2 типу з ДН.

Перспективи подальших наукових досліджень. Результати дослідження свідчать про доцільність практичного використання визначення ІЛ-1 β та ІЛ-6 в сироватці крові хворих на ДН в якості діагностичного маркера кардіальних порушень, оцінки прогнозу, а також вдосконалення кардіонефропротекторної стратегії. Терапевтичний потенціал дапагліфлозіна у лікуванні ДН та профілактиці СС подій у хворих на ЦД представляє великий науковий інтерес та потребує подальших досліджень.

References

1. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, Bilo HJ, Chalmers J, Heerspink HJ, et al. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet*. 2012; 380: 1662–73. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61350-6
2. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. *Cardiovascular Diabetology*. 2018; 17(1): 83. PMID: 29884191. PMCID: PMC5994068. doi: 10.1186/s12933-018-0728-6
3. Ketlynsky SA, Symbyrtsev AS. *Tsitokiny* [Cytokines]. SPb: Foliant; 2008. 552 s. [Russian]
4. Kovalchuk LV, Ygnatevoy GA, Gankovskoy LV. *Immunologiya* [Immunology]. Ucheb posobyе. M: GEOTAR-Medya; 2014. 174 s. [Russian]
5. Alaveras AE, Thomas SM, Sagriotis A, Viberti GC. Promoters of progression of diabetic nephropathy: The relative roles of blood glucose and blood pressure control. *Nephrol Dial Transplant*. 1997; 12(2): 71-4.
6. Viberti G, Wheeldon NM. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: A blood pressure independent effect. *Circulation*. 2002; 106: 672-8. PMID: 12163426. doi: 10.1161/01.CIR.0000024416.33113.0A
7. Karalliedde J, Gnuoli L. ACCORD and ADVANCE: A tale of two studies on the merits of glycaemic control in type 2 diabetic patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23: 1796-8. PMID: 18403430. doi: 10.1093/ndt/gfn200
8. Chaturvedi N. Randomised placebocontrolled trial of lisinopril in normotensive patients with insulindependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. *Lancet*. 1997; 349: 1787-92. doi: 10.1016/S0140-6736(96)10244-0
9. Zaccardi F, Webb DR, Htike ZZ, Youssef D, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: Systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2016; 18(8): 783-94. PMID: 27059700. doi: 10.1111/dom.12670
10. Ma Q, Steiger S, Anders HJ. Sodium glucose transporter-2 inhibition has no renoprotective effects on non-diabetic chronic kidney disease. *Physiol Rep*. 2017; 5(7): PMID: 28364032. PMCID: PMC5392518. doi: 10.14814/phy2.13228
11. Zhang Y, Thai K, Kepecs DM, Gilbert RE. Sodium-Glucose Linked Cotransporter-2 Inhibition Does Not Attenuate Disease Progression in the Rat Remnant Kidney Model of Chronic Kidney Disease. *PLoS One*. 2016; 11(1). PMID: 26741142. PMCID: PMC4711803. doi: 10.1371/journal.pone.0144640
12. Demyanov AV, Kotov AY, Symbyrtsev AS. Dyagnostycheskaya tsennost yssledovaniya urovney tsytokynov v klynicheskoy praktyke [Diagnostic value of research of cytokine levels in clinical practice]. *Vrachu obshchey praktyky*. 2003; 2(3): 20-35. [Russian]
13. Leng W, Ouyang X, Lei X. The SGLT-2 Inhibitor Dapagliflozin Has a Therapeutic Effect on Atherosclerosis in Diabetic ApoE^{-/-} Mice. *Mediators Inflamm*. 2016; 2016: 6305735. PMID: 28104929. PMCID: PMC5220517. doi: 10.1155/2016/6305735

УДК 616.61:616.379-008.64-085

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ НЕФРОПРОТЕКТОРНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ДАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ**Топчий И. И., Савичева Е. А., Семеновых П. С., Гальчинская В. Ю.**

Резюме. Цель - изучение клинико-лабораторных показателей и исследование уровней ИЛ-1 β и ИЛ-6 в сыворотке крови больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от функционального состояния почек и под влиянием терапии с дополнительным назначением дапаглифлозина.

Материал и методы. Исследовано содержание провоспалительных цитокинов - интерлейкина (ИЛ) -1 и ИЛ-6, а также метаболических параметров и функционального состояния почек у 72 больных сахарным диабетом 2 типа. После первичного обследования, в зависимости от уровня скорости клубочковой фильтрации и наличия альбуминурии, пациенты были разделены на группы в зависимости от функционального состояния почек.

Результаты. В результате проведенного исследования установлено, что развитие диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 2 типа сопровождается достоверным ростом уровня ИЛ-1 β и ИЛ-6 в плазме крови по сравнению с контролем и с больными сахарным диабетом без признаков нефропатии. Применение нефропротекторной терапии, которая включала блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, анти-диабетические и антилипидные средства в течение шести месяцев способствовало существенному уменьшению уровней ИЛ-1 β и ИЛ-6 в сыворотке крови во всех группах обследованных больных. Наибольший уровень ответа на проводимое лечение наблюдался у больных с диабетической нефропатией и альбуминурией. Проведенная терапия приводила к достоверному снижению альбуминурии, нормализации артериального давления и улучшению липидного спектра крови во всех исследуемых группах, в большей степени в группе больных с начальными стадиями заболевания. Дополнительное назначение дапаглифлозина приводило к более значительному снижению содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных сахарным диабетом 2 типа с диабетической нефропатией.

Выводы. Результаты исследования свидетельствуют о целесообразности определения ИЛ-1 β и ИЛ-6 в сыворотке крови больных диабетической нефропатией в качестве диагностического маркера кардиальных нарушений, оценки прогноза, а также совершенствования кардионефропротекторной стратегии. Терапевтический потенциал дапаглифлозина в лечении диабетической нефропатии и профилактики сердечно-сосудистых событий у больных сахарным диабетом представляет большой научный интерес и требует дальнейших научных исследований.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая нефропатия, интерлейкин-1 β , интерлейкин-6, провоспалительные цитокины, дапаглифлозин.

UDC 616.61:616.379-008.64-085

Anti-Inflammatory Effect of Nephroprotective Therapy in Patients with Diabetic Nephropathy**Топчий И. И., Савичева Е. А.,****Семеновых П. С., Гальчинская В. Ю.**

Abstract. Diabetic kidney disease develops in approximately 40% of patients who are diabetic and is the leading cause of chronic kidney disease worldwide. The majority of patients actually die from cardiovascular diseases and infections before needing kidney replacement therapy. The progression of fibrotic processes in the diabetic kidneys occurs with the participation of universal mediators of inflammation. Given the clinical and social significance of diabetic kidney damage, the determination of interleukin-1 β and interleukin-6 in blood serum may expand the understanding of this problem, as well as help in the development of individualized therapeutic approaches.

The purpose of the study is to investigate interleukin-1 β and interleukin-6 levels in the serum of patients with type 2 diabetes mellitus, depending on kidney functional state in the dynamics of therapy and with additional prescription of dapagliflozin.

Materials and methods. 72 patients with type 2 diabetes were examined. The control group consisted of 20 healthy individuals. The patients were divided into the following groups: group I – type 2 diabetic patients with normal glomerular filtration rate and without albuminuria (n = 25); group II – patients with type 2 diabetes with normal glomerular filtration rate and albuminuria (n = 23); group III – patients with type 2 diabetes with decreased glomerular filtration rate and albuminuria (n = 24).

The complex pathogenetic therapy of patients of group 1 included renin-angiotensin-aldosterone system blockers, metformin and hypolipidemic agents. Patients of group 2 were additionally prescribed dapagliflozin. The control was carried out after 6 months.

Results and discussion. According to the results of the study, the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes is accompanied by a significant increase in the level of interleukin-1 β and interleukin-6 in the blood plasma compared with the control and in patients with diabetes without signs of nephropathy. Nephroprotective therapy contributed to a significant decrease of interleukin-1 β and interleukin-6 levels in the blood serum in all groups of patients. The highest response to treatment was observed in patients with diabetic nephropathy and albuminuria. Most significant decrease of albuminuria, normalization of blood pressure and lipid spectrum improvement were observed in patients with the initial stages of the disease. Additional using of dapagliflozin leads to a more significant decrease in the content of proinflammatory cytokines in the blood serum of patients with type 2 diabetes mellitus with diabetic nephropathy.

Conclusion. The results of the study indicate the advisability of using interleukin-1 β and interleukin-6 as a diagnostic marker of cardiac disorders, assessment of prognosis, and improvement of the cardioneuroprotective strategy in diabetic patients. The therapeutic potential of dapagliflozin in the treatment of diabetic nephropathy and the prevention of cardiovascular events in patients with diabetes is of great scientific interest and requires further research.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic nephropathy, interleukin-1 β , interleukin-6, proinflammatory cytokines, dapagliflozin.

ORCID and contributionship:

Ivan I. Topchii:0000-0002-7690-6787^{A,E,F}

Kateryna O. Savicheva : 0000-0003-1015-8832^{B,C,D}

Polina S. Semenovych: 0000-0003-0475-8524^{A,C,D,F}

Valentyna Yu. Galchinska: 0000-0002-0024-131X^{B,C}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Kateryna O. Savicheva

Government Institution “L.T.Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”,

Department of prevention and treatment of kidney diseases in comorbidity conditions

2 a, Lyubovi Maloy Ave., Kharkiv 61039, Ukraine

tel: +380963128036, e-mail: katyusha.savicheva@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Received: 27.03.2021 p.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування