



## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЭТИЛМЕТИЛГИДРОКСИПИРИДИН СУКЦИНАТА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК III СТАДИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ

1. Умарова З. Ф.
2. Ибинхужаев Э. Т.

Received 20<sup>th</sup> Sep 2023,  
Accepted 21<sup>st</sup> Oct 2023,  
Online 23<sup>th</sup> Nov 2023

<sup>1,2</sup> Ташкент, Узбекистан.  
Ташкентская медицинская академия

**Аннотация:** Диабетическая нефропатия (ДН) — специфическое поражение сосудов почек при сахарном диабете (СД), сопровождающееся формированием узелкового или диффузного гломерулосклероза, терминальная стадия которого характеризуется развитием почечной недостаточности. ДН занимает лидирующую позицию среди других осложнений СД с учетом тяжести ее последствий. Встречается у 20—43 % больных с СД и ведет к развитию терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП). В настоящее время стадии ХБП и ДН не разделяются, при этом ведущей характеристикой ДН является скорость клубочковой фильтрации (СКФ). В патогенезе СД важная роль принадлежит активации процессов свободного радикального окисления (СРО), которые проявляется в дисбалансе между про-оксидантами и антиокислителями, приводит к избытку свободных радикалов и накоплению высокотоксичных продуктов СРО («окислительный стресс»). В связи с этим в последние годы интенсивно изучались эффективность применения антиоксидантов у больных СД с целью предотвращения или замедления прогрессирования ДН.

**Ключевые слова:** Сахарный диабет, диабетическая нефропатия, хроническая болезнь почек, окислительный стресс, антиоксиданты.

Сахарный диабет является метаболическим заболеванием, которое определяется относительным или абсолютным дефицитом секреции инсулина. Сегодня диабет, как известно, является одной из основных причин смертности и заболеваемости в мире [2].

Осложнения прогрессирования заболевания включают ретинопатию, нефропатию, кардиопатию, гепатопатию и невропатию. Диабетическая нефропатия является одной из критических проблем сахарного диабета, распространенность которой увеличивается во всем мире [6].

Сегодня чаще используется термин «диабетическая нефропатия», поскольку термин «диабетический гломерулосклероз» отражает уже далеко зашедшие морфологические изменения [13, 5].

ДН является одним из самых серьезных осложнений СД, приводящим к ранней инвалидности и смерти больных от терминальной почечной недостаточности [11].

ДН как форма патологии при СД характеризуется комплексом поражений артерий, артериол, клубочков и канальцев почек, возникающим в результате нарушений метаболизма углеводов и липидов [11, 3].

Принято выделять три стадии ДН:

1. Стадию микроальбуминурии (МАУ);
2. Стадию протеинурии с сохранной функцией почек
3. Стадию хронической почечной недостаточности (ХПН) [12]

Окислительный стресс, вызванный гипергликемией, был выделен в качестве одной из основных связей между диабетом и диабетическими осложнениями. Следовательно, гипергликемия вызывает авто-окисление глюкозы и гликозилирование белков путем генерации свободных радикалов и таким образом увеличивает количество активных форм кислорода (АФК), сопровождаемое снижением антиоксидантной активности, что приводит к возникновению окислительного стресса. Они могут вызывать эндотелиальную дисфункцию, резистентность к инсулину и изменения в пропорции и функциях бета-клеток поджелудочной железы и в конечном итоге приводят к диабетическим микрососудистым и макрососудистым осложнениям [8, 9]

Таким образом, одним из патогенетических факторов развития СД 2 типа является активация процессов свободно-радикального окисления (СРО), поэтому целесообразно использование антиоксидантов на нулевой стадии СРО. Этот процесс рассматривают в качестве универсального механизма биохимических путей токсичного влияния гипергликемии на организм [4].

Антиоксиданты (АО) — вещества, которые обладают способностью вступать во взаимодействие с различными реактогенными окислителями, активными формами кислорода (АФК), другими свободными радикалами и приводить их к частичной или полной инактивации. Лекарственные препараты, обладающие антиоксидантной активностью, широко применяются в медицине с целью коррекции процессов свободно-радикального окисления (СРО) при различных заболеваниях. АО позволяют эффективно корректировать энергетический метаболизм за счет нормализации функций дыхательной цепи митохондрий, осуществляющих окислительное фосфорилирование, и других метаболических путей, поставляющих энергетические субстраты.

Этилметилгидроксипиридина сукцинат обладает антиоксидантным, мембрано-стабилизирующим и ноотропным действием. Тормозит перекисное окисление липидов, повышает активность антиоксидантной системы, активирует энерго-синтезирующие функции митохондрий, улучшает энергетический обмен в клетке. Улучшает метаболизм, реологические свойства крови и микроциркуляцию, подавляет агрегацию тромбоцитов. Понижает уровень общего холестерина и ЛПНП и вызывает регрессию атеросклеротических изменений в артериях.

**Цель исследования:** Оценка эффективности комбинированной антиоксидантной терапии с включением в лечение препарата этилметилгидроксипиридин сукцинат у больных с ХБП III стадии диабетической этиологии.

**Материалы и методы исследования:** В исследовании были включены 90 больных, сопоставимых по возрасту, длительности анамнеза с клиническим установленным диагнозом СД II типа, осложненным ДН (ХБП III стадия), находящихся на стационарном лечении в отделение нефрологии многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии (ТМА) в период с декабря 2019 года по сентябрь 2022 года. Среднее время нахождения больных в стационаре составило  $8 \pm 1.8$  с последующим амбулаторным наблюдением в течение 1 месяца. Больным были проведены лабораторно-инструментальные методы исследования в соответствии со стандартами, принятыми министерством здравоохранения Республики Узбекистан.

Для сравнительной оценки нефропротективной терапии больные были разделены на две группы. Первая группа больных (контрольная 45) получила традиционную нефропротективную терапию. Больные II группы (45) получали в отличие от первой группы в дополнение к традиционной терапии комбинированную нефропротективную терапию, в состав которой вошел этилметилгидроксипиридин сукцинат. Для оценки проводимой нефропротективной терапии, результаты исследований (белок в моче, уровень мочевины и креатинина, измерение СКФ по формуле СКD-EPI) оценены в первый, десятый и тридцатый дни лечения.

**Результаты исследования и их обсуждение:** Как показали результаты нашего исследования, у всех больных имелись клиничко-лабораторные признаки диабетической нефропатии, осложненной ХБП III стадии. Среди жалоб можно было выделить жажду, сухость во рту, умеренные отеки нижних конечностей, уменьшение количества суточной мочи в среднем до  $754 \pm 65$  мл/сут, тошноту, реже рвоту, головную боль, сильную слабость. Также у всех пациентов при поступлении в общем анализе крови (ОАК) отмечено достоверное уменьшение уровня гемоглобина в среднем до  $101.9 \pm 5.8$  мкмоль/л ( $p < 0.05$ ) и повышение скорость оседания эритроцитов (СОЭ) до  $25.1 \pm 2.9$  мм/ч ( $p < 0.05$ ). В общем же анализе мочи (ОАМ) наблюдалась протеинурия в среднем  $1.5 \pm 0.72\%$  ( $p < 0.05$ ).

Среди биохимических показателей исходно было характерно повышение уровня креатинина ( $146.4 \pm 5.8$  мкмоль/л ( $p < 0.05$ )) и мочевины ( $9.7 \pm 3.2$  ммоль/л ( $p < 0.05$ )), снижение СКФ до  $27.95 \pm 2.9$  мл/мин ( $p < 0.05$ ) и общего белка до  $62 \pm 2.6$  г/л ( $p < 0.05$ ), (Таблица №1).

Таблица №1. Лабораторные показатели у больных I группы

Параметры	Гемоглобин	Протеинурия в моче	Креатинин	Мочевина	СКФ	Общий белок

1день	97.3,0±5,8	1,2±0,72	143.3±10,5	9.7±3,2	35,3	61.3±2,6
10день	100.2±2,6	1,2±3,5	138.5±5,4	9.3±1,5	40,1	64.8±6,3
30день	103.6±3,6	1±1,1	136.9±8,9	9.2±1,21	37,7	65,4±3,8

Таблица №2. Динамика липидного спектра у больных I группы

Параметры	Общий холестерин	Триглицериды	ХС-ЛПНП	ХС-ЛОНП
Норма	2.8-5.2ммоль/л	1,71 ммоль/л	3,9 ммоль/л	0,35-0,55 ед
1день	8.7	3.0	3.9	0.8
10день	6.6	2.4	3.4	0.65
30день	5	1.5	3.2	0.5

Таблица №3. Лабораторные показатели у больных II группы

Параметры	Гемоглобин	Протеинурия в моче	Креатинин	Мочевина	СКФ	Общий белок
1день	101.9,0±5,8	1,5±0,72	146.4±10,5	9.7±3,2	36,9	62±2,6
10день	107.3±2,6	0,9±3,5	135.5±5,4	9.2±1,5	38,6	65±6,3
30день	111.8±3,6	0,4±1,1	125.4±8,9	9±1,21	42,7	67,8±3,8

Таблица №4. Динамика липидного спектра у больных II группы

Параметры	Общий холестерин	Триглицериды	ХС-ЛПНП	ХС-ЛОНП
Норма	2.8-5.2ммоль/л	1,71 ммоль/л	3,9 ммоль/л	0,35-0,55 ед
1день	8.7	3.0	3.9	0.8
10день	6.6	2.4	3.4	0.65
30день	5	1.5	3.2	0.5

Десятидневный курс комплексной терапии больных в обеих группах не привел к значительным изменениям в общеклинических, биохимических анализах. К 30 дню лечения, у пациентов, получавших этилметилгидроксипиридин сукцинат, общеклинические параметры были следующими: гемоглобин возрос до 111±3,6 г/л (p<0,05), СОЭ достигло субнормальных значений - 14±2,6 мм/ч (p<0,05), а протеинурия в среднем уменьшилась до 0,4±1,1‰ (p<0,05), в биохимических показателях отмечено заметное повышение СКФ до 41,7 (p<0,05) мл/мин, снижение креатинина до 125.4±8,9 ммоль/л (p<0,05) и мочевины до 9±1,21ммоль/л (p<0,05), которые, концентрация общего холестерина снизилось до 5±2,9 (p<0,05). В группе

больных, получавших стандартную патогенетическую терапию данные параметры изменились не достоверно, но прослеживалась тенденция к их изменению (Таблица №1 и 2).

#### **Выводы:**

На основании наших исследований можно сделать выводы:

1. У всех больных с ХБП III стадии диабетической этиологии имелось ухудшение функции почек, что выразилось в снижении СКФ и повышении уровня мочевины и креатинина в крови.
2. Стандартная нефропротективная терапия в течение 30 дней больных I группы привела к незначительному восстановлению функции почек.
3. При использовании в комплексной терапии этилметилгидроксипиридин сукцината в течение 30 дней у больных II группы отмечается значительное восстановления выделительной функции почек, что проявляется достоверным повышением СКФ, снижением уровня мочевины и креатинина крови. Также, снижение уровня суточной протеинурии можно рассматривать, как проявление улучшения эндотелиальной функции. Кроме этого было выявлено улучшение липидного спектра крови.

#### **Литература**

1. Шестакова М.В., Шамхалова М.Ш., Ярек-Мартынова И.Я. и соавт. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, скринингу, профилактике и лечению хронической болезни почек у больных сахарным диабетом. М., 2014. 39 с
2. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Новые направления поиска лекарственных средств с антигипоксической активностью и мишени их действия. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2013; 76(5): 37-47.
3. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Косивцова М.А. Возможности мексикора при его использовании в составе комбинированной терапии у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа. Клиническая медицина. 2013, 5: 59-64.
4. Badal SS, Danesh FR. diabetic nephropathy: emerging biomarkers for risk assessment. Diabetes. 2015;64:3063–5. doi: 10.2337/db15-0738.
5. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Ilin A.G., Bulgakova V.A., Antonova E.V., Smirnov I.E. Scientific research in pediatrics: directions, achievements, prospects. Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal. 2013; 5: 4-14. (in Russian)
6. Bakris GL. Recognition, pathogenesis, and treatment of different stages of nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. Mayo Clin Proc, 2014, 86(5): 444-456
7. Bondar' I. A., Klimontov V.V. Early markers of diabetic nephropathy. Klinicheskaya nefrologiya. 2015; 2: 6-65. (in Russian).
8. Jagdale AD, Bavkar LN, More TA, Joglekar MM, Arvindekar AU. Strong inhibition of the polyol pathway diverts glucose flux to protein glycation leading to rapid establishment of secondary complications in diabetes mellitus. J Diabetes Complications. 2016;30:398–405. doi: 10.1016/j.jdiacomp.
9. KDOOI clinical practice guideline for diabetes and CKD: 2013 update. Am J of Kidn Dis, 2012, 60(5): 850-886.



10. Luo X, Wu J, Jing S, Yan LJ. Hyperglycemic stress and carbon stress in diabetic glucotoxicity. *Aging Dis.* 2016;7:90–110. doi: 10.14336/AD.2015.0702. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
11. Muhl L, Moessinger C, Adzemovic MZ, Dijkstra MH, Nilsson I, Zeitelhofer M. et al. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF)-B and its receptor (VEGFR1) in murine heart, lung and kidney. *Cell Tissue Res.* 2016;365:51–63. doi: 10.1007/s00441-016-2377-y. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
12. Ng KP, Jain P, Gill PS, Heer G, Townend J, Freemantle N. et al. Results and lessons from the Spironolactone To Prevent Cardiovascular Events in Early Stage Chronic Kidney Disease (STOP-CKD) randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2016;6:e010519. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010519.
13. Ritz E. Clinical manifestations and natural history of diabetic kidney disease. *Med Clin. N. Am.* 2013; 97 (1): 19-29.
14. Satirapoj B. Nephropathy in diabetes. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2012; 771: 107-22.
15. Shestakova M.V. Diabetes mellitus and chronic kidney disease: current diagnosis and treatment. *VestnikRAMN.* 2012; 1: 45-9. (in Russian).
16. Triggle CR, Ding H. Cardiovascular impact of drugs used in the treatment of diabetes. *Ther Adv Chronic Dis.* 2014, 5(6): 245-268.