

*На правах рукописи*

**ЛЕБЕДЕВ**

**Денис Андреевич**

**ИЗУЧЕНИЕ КАРДИОПРОТЕКТИВНЫХ СВОЙСТВ ИНГИБИТОРОВ  
НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КО-ТРАНСПОРТЕРА 2 ТИПА У ПАЦИЕНТОВ С  
САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И ВЫСОКИМ РИСКОМ СЕРДЕЧНО-  
СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ**

3.1.19 – эндокринология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург - 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

**Бабенко Алина Юрьевна** – доктор медицинских наук, доцент

**Официальные оппоненты:**

**Стронгин Леонид Григорьевич** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра эндокринологии и внутренних болезней, профессор

**Халимов Юрий Шавкатович** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга, заведующий

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Защита состоится 20 сентября 2023 года в 14:00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.028.01 (Д 208.054.03) на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на официальном сайте федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, [www.almazovcentre.ru](http://www.almazovcentre.ru)).

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета 21.1.028.01 (Д208.054.03),  
кандидат медицинских наук, доцент

Леонова Ирина Александровна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

В мире насчитывается более 450 миллионов человек с сахарным диабетом, из которых сахарный диабет 2 типа (СД2) составляет от 90 до 95% всех случаев. Атеросклеротическая болезнь сердца и сосудов наряду с сердечной недостаточностью является основной причиной смертности у пациентов с СД2, а распространенность атеросклеротической болезни сердца и сосудов более чем в два раза выше у пациентов с СД2, чем у пациентов без сахарного диабета (Leon B., 2019)

При СД2 имеет место несколько факторов, влияющих на развитие сердечно-сосудистых заболеваний. Так гипергликемия, повышение концентрации свободных жирных кислот и инсулинорезистентность усиливают оксидативный стресс, увеличивают количество конечных продуктов гликирования и нарушают передачу внутриклеточных сигналов (Henning R., 2018). Кроме того, одним из механизмов, который имеет важное значение в патофизиологии сердечно-сосудистых заболеваний при сахарном диабете, является интерстициальный и периваскулярный фиброз, а также хроническое воспаление низкой интенсивности (Russo I., 2016). Для оценки этих патологических процессов, в том числе связанных с сахарным диабетом, используется определение биомаркеров – молекул, которые можно измерить в крови и которые выступают в качестве индикаторов как нормальных, так и патологических биологических процессов. Их определение также может быть полезным для прогнозирования наступления, различных исходов, в том числе сердечно-сосудистых.

В ходе исследований, оценивающих влияние сахароснижающих препаратов на сердечно-сосудистые исходы, было показано, что препараты класса ингибиторов натрий глюкозного ко-транспортера 2 типа (иНГЛТ-2) не только не обладают негативным влиянием на сердечно-сосудистые исходы, а наоборот могут их улучшать. Так было показано снижение количества госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (СН) для всех препаратов класса иНГЛТ-2 и снижение сердечно-сосудистой смертности для некоторых представителей, в частности эмпаглифлозина (Salah, H., 2021). Однако не для всех иНГЛТ-2 были продемонстрированы сходные результаты по сердечно-сосудистой смертности и некоторые из препаратов в исследованиях продемонстрировали нейтральное влияние на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (Wiviott S., 2019).

Со времени проведения данных исследований было предложено несколько возможных механизмов, объясняющих улучшение сердечно-сосудистых исходов среди пациентов, получающих иНГЛТ-2, так и различия между ними с точки зрения влияния на эти исходы. Однако единого представления, в настоящее время, так и не сформировано.

Кроме того, несмотря на снижение количества госпитализаций по поводу СН и замедление ее прогрессирования на фоне иНГЛТ-2, у части пациентов, получающих терапию иНГЛТ-2 будет возникать СН. Выяснение факторов, предрасполагающих к развитию СН в популяции пациентов с СД2, получающих иНГЛТ-2, требует проведения соответствующих исследований.

Актуальность настоящей работы обусловлена необходимостью изучения механизмов действия иНГЛТ-2 на сердечно-сосудистую систему, выяснения причин полученных различий по сердечно-сосудистым исходам в ходе клинических исследований внутри данного класса сахароснижающих средств, а также выявления предикторов развития хронической сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, которым назначается терапия получающих иНГЛТ-2.

## **Степень разработанности темы исследования**

К настоящему времени опубликовано несколько крупных рандомизированных исследований по оценке кардиоваскулярных и почечных исходов на фоне приема иНГЛТ-2, в том числе у пациентов с установленной СН, в которых продемонстрировано преимущество иНГЛТ-2 в отношении ряда сердечно-сосудистых событий, а также продемонстрирована положительная динамика некоторых биомаркеров, в первую очередь, концентрации предсердного натрий-уретического пептида и его N-концевого пропептида.

Кроме того, опубликовано достаточно большое количество работ по изучению кардиопротективных свойств иНГЛТ-2, как на лабораторных животных, так и среди людей. В работах обсуждаются различные механизмы, которые могут лежать в основе положительного влияния иНГЛТ-2 на сердечно-сосудистую систему. Так, большое внимание уделяется изменению количества интерстициальной жидкости под действием иНГЛТ-2, изучению натрий-водородных обменников, кетогенеза. Высказываются также гипотезы о возможном влиянии иНГЛТ-2 на процессы фиброза и воспаления. Однако исследований, посвященных изучению влияния иНГЛТ-2 на эти процессы, опубликовано относительно мало и большинство из них выполнено на клеточных культурах или на лабораторных животных. Также, несмотря на достаточное количество исследований по сравнительной оценке сахароснижающих эффектов, влиянию на липидный спектр и функцию почек, недостаточно данных по прямому сравнению различных иНГЛТ-2 между собой с точки зрения тех механизмов, которые могут лежать в основе их кардиопротективных свойств.

Таким образом, как изучение процессов, лежащих в основе улучшения сердечно-сосудистых исходов на фоне иНГЛТ-2, так и выяснение внутрикласовых различий между препаратами, требует дальнейшего изучения.

## **Цель исследования**

Установить предикторы развития хронической сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, имеющих высокий риск сердечно-сосудистых событий на фоне терапии различными ингибиторами натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа для оптимизации подходов к терапии и улучшения сердечно-сосудистого прогноза.

## **Задачи исследования**

1. Сравнить биомаркеры воспаления и фиброза у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, имеющих высокий риск сердечно-сосудистых событий, с показателями группы здорового контроля.
2. Изучить динамику маркеров фиброза, воспаления, и эхокардиографических параметров на фоне лечения ингибиторами натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа с различной селективностью.
3. Сопоставить влияние дапаглифлозина и эмпаглифлозина на клинические, лабораторные и инструментальные показатели у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, имеющих высокий риск сердечно-сосудистых событий.
4. Выявить предикторы развития хронической сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, имеющих высокий риск сердечно-сосудистых событий, которым впервые назначается терапия ингибиторами натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа.

## Научная новизна

Выявлены особенности влияния иНГЛТ-2 на процессы фиброза. Показано, что иНГЛТ-2 преимущественно влияют на метаболизм коллагена 1 типа, обеспечивая значимое снижение концентрации С-концевого пропептида проколлагена 1 типа и повышение концентрации тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1, но не проколлагена 3 и галектина 3 у пациентов с СД2, типа, имеющих высокий риск сердечно-сосудистых событий. Таким образом, именно исходно более высокие уровни проколлагена 3 и галектина 3 ассоциированы с сохранением риска развития СН, несмотря на терапию иНГЛТ2.

Показано, что как более, так и менее селективные иНГЛТ-2 (эмпаглифлозин и дапаглифлозин, соответственно) обеспечивают сопоставимую динамику гликированного гемоглобина, индекса массы тела, изученных биомаркеров фиброза (галектин-3, С-концевой пропептид проколлагена 1 типа, аминоконцевой пропептид проколлагена 3 типа, матриксная металлопротеиназа-9, тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы-1), воспаления (С-реактивный белок, интерлейкин-6), уровней адипокинов (лептина и адипонектина) и основных эхокардиографических параметров.

Определены пороговые значения галектина-3 и аминоконцевого пропептида проколлагена 3 типа, ассоциированные с повышенным риском развития хронической сердечной недостаточности у пациентов, которым впервые назначается терапия ингибиторами натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа.

## Теоретическая и практическая значимость

Терапия как более, так и менее селективными иНГЛТ2 позволяет улучшить метаболический контроль и баланс фракций коллагена 1 и 3 типа у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с высоким риском сердечно-сосудистых событий.

Уровни галектина-3  $>12,7$  нг/мл и аминоконцевого пропептида проколлагена 3 типа  $>8,7$  нг/мл, ассоциированы с повышенным риском развития хронической сердечной недостаточности у пациентов, которым впервые назначается терапия ингибиторами натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа, что требует дальнейшего изучения оптимальных схем терапии в данной популяции пациентов.

Установлено, что единственным модифицируемым фактором, ассоциированным с повышенным риском развития хронической сердечной недостаточности у пациентов, которым впервые назначается терапия ингибиторами натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа является абдоминальное ожирение.

## Методология и методы исследования

Исследование проведено на базе НИЛ Диабетологии Института эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» МЗ РФ в период с сентября 2018 по март 2022 гг. и носило проспективный характер. В исследование включались пациенты с сахарным диабетом 2 типа, получающие пероральные сахароснижающие препараты и не получавшие иНГЛТ-2 до этого. Исследуемая популяция включала мужчин и женщин в возрасте от 45 до 70 лет с длительностью сахарного диабета больше года и высоким риском сердечно-сосудистых событий. Пациенты должны были получать стабильную сахароснижающую терапию, иметь уровень гликированного гемоглобина от 7.0% до 10.0%. В исследование не включались пациенты с ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью, другой клинически значимой сердечно-сосудистой патологией. После начала исследования проводились контрольные визиты через 3 и 6 месяцев с оценкой лабораторных и инструментальных параметров. Через 3 года от момента включения с пациентами проводился контрольный визит для оценки сердечно-сосудистых исходов и получения информации об основных клинических и лабораторных показателях.

Для реализации исследования использовались клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования. Полученные данные были обработаны с применением общепринятых методов статистического анализа.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Терапия ингибиторами натрий-глюкозного ко-транспортера в течение 6 месяцев ассоциирована с изменением профиля биомаркеров фиброза в виде уменьшения концентрации С-концевого пропептида проколлагена 1 типа и повышения концентрации тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, имеющих высокий риск сердечно-сосудистых событий.

2. Эмпаглифлозин и дапаглифлозин имеют сопоставимое влияние на процессы фиброза и воспаления по данным определения галектина-3, С-концевого пропептида проколлагена 1 типа, матриксной металлопротеиназы-9, тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1, N-терминального пропептида проколлагена 3 типа, интерлейкина-6 и С-реактивного белка.

3. Высокие значения галектина-3, аминоконцевого пропептида проколлагена 3 типа и N-концевого натрийуретического пропептида наряду с абдоминальным ожирением, женским полом, длительностью сахарного диабета больше 10 лет являются предикторами развития хронической сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, имеющих высокий риск сердечно-сосудистых событий, которым впервые назначается терапия ингибиторами натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Оценка лабораторных и инструментальных параметров проводилась с применением современных откалиброванных приборов и реагентов. Полученные данные были обработаны в соответствующей программе для статистического анализа.

По теме диссертации было осуществлено несколько выступлений на различных конгрессах и конференциях: «Оценка факторов, определяющих приверженность к лечению ингибиторами натрий – глюкозного ко-транспортера 2 типа». на Всероссийской конференции с международным участием «Актуальные вопросы современной эндокринологии: фокус на регионы» 24-26 мая 2018 года, СПб, «Оценка влияния эмпаглифлозина на показатели фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с сахарным диабетом 2 типа». Национальный медицинский инновационный форум, май 2019 г., «Санкт-Петербургская школа эндокринологов 2018» 23-25 ноября 2018 года. Результаты работы также были представлены на нескольких международных конференциях под эгидой Европейского общества эндокринологов (ESE), Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD). Так работа с названием «Effect of empagliflozin on the fibrosis biomarkers and left ventricular haemodynamics in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure» была представлена на 56 ежегодной конференции EASD, проходившей с 21 по 25 сентября 2020 года. Кроме того, был представлен доклад «The effect of empagliflozin treatment on biomarkers of fibrosis in patients with type 2 diabetes and a very high risk of cardiovascular events» на 22 Европейском конгрессе по эндокринологии в сентябре 2020 года и «Comparative evaluation of dapagliflozin and empagliflozin influence on the biomarkers of fibrosis and inflammation in patients with type 2 diabetes and very-high risk of cardiovascular events» на 23 Европейском конгрессе по эндокринологии в мае 2021 года.

Диссертация выполнена в рамках грантов, реализация которых проводилась в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова: гранта Российского научного фонда №17-75-30052 «Разработка персонализированной терапии ожирения и сахарного диабета 2 типа в целях снижения сердечно-сосудистых рисков», сроки выполнения 2017-2020 гг., а также гранта Министерства науки и высшего образования Российской Федерации №075-15-2020-800 «Разработка новых технологий

профилактики и лечения сердечной недостаточности на основе нейромодуляции», срок реализации 2020-2022 гг.

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинской декларации и правилами надлежащей клинической практики (ICH Good Clinical Practice). Протокол исследования, форма информированного согласия версия 1.1 от 01.03.2019г были одобрены Этическим Комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» МЗ РФ 08 апреля 2019 года (выписка № 020419). До включения в исследование пациентам разъяснялась суть планируемого исследования и всех процедур, и пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты исследования внедрены в учебный процесс Института постдипломного образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России.

### **Личный вклад автора**

Автор диссертационного исследования лично участвовал в разработке дизайна исследования, создания формы информированного согласия, поиске подходящих пациентов для исследования и получении у них информированного согласия. Кроме того, автором осуществлялся сбор всех необходимых данных, маршрутизация пациентов при прохождении ими лабораторных и инструментальных исследований, ведение базы данных.

Автором также был осуществлен статистический анализ полученных данных, систематизация результатов, формулирование основных выводов работы, публикация полученных результатов в рецензируемых журналах.

### **Публикации**

Результаты диссертационного исследования опубликованы в 13 полнотекстовых статьях в журналах, входящих в «Перечень рецензируемых журналов и изданий» Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации или индексируемых в Scopus.

### **Объем и структура**

Диссертационное исследование изложено на 113 страницах. Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, полученных результатов, их обсуждения и выводов по ним, а также списка сокращений и списка литературы. Диссертация содержит 7 таблиц и 8 рисунков. Библиографический список включает 192 источника.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Исследование проводилось на базе Института эндокринологии и эндокринологических отделений ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». Лабораторные исследования выполнялись на базе Центральной клиничко-диагностической лаборатории и клиничко-диагностической лаборатории лечебно-реабилитационного комплекса ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», инструментальные исследования проводились на базе отделения функциональной диагностики. В исследование включались пациенты с СД2, получающие пероральные сахароснижающие препараты и не получавшие ИНГЛТ-2 до этого. Исследуемая популяция включала мужчин и женщин в

возрасте от 45 до 70 лет с длительностью сахарного диабета больше года. Пациенты имели значимые факторы риска сердечно-сосудистых событий (ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия) и соответствовали высокому риску сердечно-сосудистых событий согласно рекомендациям Российского кардиологического общества. Пациенты должны были получать стабильную сахароснижающую терапию, иметь уровень гликированного гемоглобина от 7.0% до 10.0%. В качестве сахароснижающей терапии допускалось использование метформина, ингибиторов дипептидилпептидазы 4 типа (иДПП4), препаратов сульфонилмочевины. В исследование не включались пациенты с ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью, другой клинически значимой сердечно-сосудистой патологией. Информация о сердечно-сосудистых заболеваниях и другой значимой патологии собиралась на основе медицинской документации, результатов предыдущих обследований, осмотра и опроса пациента, а также при необходимости дополнительной консультации кардиолога. На предмет соответствия критериям включения/невключения было обследовано 100 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, из которых 80 пациентов оказались подходящими по критериям исследования. Пациенты распределялись либо в группу дапаглифлозина, либо в группу эмпаглифлозина, в зависимости от того, какой из препаратов был назначен эндокринологом. Полностью участие в исследовании завершили 72 пациента. С целью получения нормальных значений биомаркеров фиброза и воспаления, была набрана группа здоровых добровольцев, у которой была проведена оценка биомаркеров и определены их нормальные значения. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

*Критерии включения:* сахарный диабет тип 2, пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 70 лет, значения гликированного гемоглобина выше целевых значений, но меньше 10,0%, стабильная сахароснижающая терапия в течение 12 недель до включения в исследование, высокий риск сердечно-сосудистых событий.

*Критерии неключения:* сахарный диабет тип 1, хроническая болезнь почек (СКФ < 60 мл/мин/1.73м<sup>2</sup> и/или альбуминурия), препролиферативная или пролиферативная диабетическая ретинопатия, тяжелые формы диабетической автономной нейропатии, синдром диабетической стопы, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, острое нарушение мозгового кровообращения, а также другая клинически значимая сердечно-сосудистая патология, в том числе выявленная по данным трансторакальной эхокардиографии, заболевания почек не диабетического генеза (гломерулонефрит, амилоидоз, пиелонефрит, двухсторонний стеноз почечных артерий) по данным медицинской документации, коррекция антигипертензивной и/или гиполипидемической терапии в течение 12 недель до включения в исследование, наличие патологии печени с 3х-кратным повышением уровней аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы от верхней границы нормы, терапия системными глюкокортикостероидами, изменение в дозировках тиреоидных гормонов в течение предшествующих 6 недель до включения в исследование, наличие иной тяжелой сопутствующей патологии, которая может повлиять на выживаемость в течение 1 года. Также не включались пациенты, получавшие лечение препаратами для снижения массы тела или любыми другими препаратами, которые могут привести к значимому изменению массы тела в последние 3 месяца, а также с бариатрическими операциями в анамнезе. *Критерии исключения:* отзыв информированного согласия, развитие нежелательных явлений, требующих отмены иНГЛТ-2, развитие сердечно-сосудистого события.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

В течение всего периода исследования пациенты принимали либо 10 мг эмпаглифлозина, либо 10 мг дапаглифлозина в день. Пациентам рекомендовался прием в утренние часы, остальная сахароснижающая терапия не модифицировалась.

### Методы исследования

Демографические данные, такие как возраст, пол, вес, рост, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ), медицинский анамнез, информация о сопутствующей терапии были собраны в начале исследования. По завершении участия в исследовании повторно собиралась информация об ИМТ, ОТ, развитии сердечно-сосудистых событий, изменениях в получаемой терапии. Антропометрическое исследование включало оценку роста в сантиметрах, массы тела в килограммах на поверенных приборах. На основании данных параметров рассчитывался ИМТ. Ожирение и избыточная масса тела определялись как ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup> и более 25 кг/м<sup>2</sup>, соответственно, согласно критериям ВОЗ. Абдоминальное ожирение определяли как окружность талии более 88 см у женщин и более 102 см у мужчин на основании согласительного документа IAS/ ICCR Working Group on Visceral Obesity. В состоянии покоя после 10 минут отдыха проводилась оценка артериального давления (АД) и пульса.

Образцы крови собирали у каждого испытуемого натощак после 8-14 часов голодания. Перед взятием образцов крови пациент опрашивался на предмет острых заболеваний в предшествующие 2-3 недели, общем самочувствии, проводилось измерение АД, пульса. Кровь получали из периферической вены с помощью пластиковых вакуумных наборов Vacutest. Для оценки различных параметров использовались как образцы плазмы, так и образцы сыворотки крови. Оценка гликированного гемоглобина (HbA1c), липидов натощак, креатинина, печеночных трансаминаз, С-реактивного белка проводилась сразу после получения образцов крови. Целевым уровнем HbA1c для пациентов с СД2, в большинстве случаев, считался уровень меньше 7% согласно Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. Целевыми значениями липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) считались значения меньше 1.8 ммоль/л для пациентов высокого риска сердечно-сосудистых событий, меньше 1.4 ммоль/л для пациентов очень высокого риска сердечно-сосудистых событий и значения триглицеридов менее 1.7 ммоль/л согласно VII пересмотру Российских рекомендаций по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза.

Сывороточный уровень СРБ определяли иммунотурбидиметрическим методом. Уровень интерлейкина-6 (ИЛ-6) определялся методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа на аппарате Cobas e411. Сывороточная концентрация Nt-proBNP оценивалась электрохемилюминесцентным методом с применением тест-системы Elecsys (Roche) на аппарате Cobas601. Оценка сывороточных уровней маркеров фиброза: галектина-3 (R&D system), MMP-9 и TIMP-1 (R&D system), sST2 (Clinical diagnostics, Presage ST2 kit), P1CP и P3NP (USCN Life Science) проводилась методом иммуноферментного анализа. В связи с отсутствием общепринятой нормы для этих биомаркеров, в исследование была включена группа здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту и соотношению полов, с нормальной массой тела. Им была выполнена оценка данных биомаркеров и результаты использовались как условная норма для сравнения. Также методом иммуноферментного анализа с помощью наборов ELISA kit определялись значения адипонектина и лептина.

Инструментальное обследование включало выполнение электрокардиограммы (ЭКГ) в двенадцати отведениях, трансторакальной эхокардиограммы (ЭХО-КГ). Исследование проводилось только у пациентов с синусовым ритмом, при обнаружении фибрилляции предсердий пациенты исключались из исследования.

Все лабораторные и инструментальные исследования повторялись через 6 месяцев от начала исследования. В случае отмены терапии иНГЛТ-2 в ходе данного периода, пациент исключался из дальнейшего анализа. Через 3 года наблюдения в исследовании собиралась информация о событиях, связанных с развитием сердечной недостаточностью (госпитализация по поводу сердечной недостаточности, установленная сердечная недостаточность в амбулаторном отделении кардиологом), других сердечно-сосудистых событиях, изменении в терапии. Также собирались данные эхокардиографии, информация об уровне HbA1c, липидах натощак, креатинине крови, ИМТ, ОТ и других клинически важных параметров.

### Статистический анализ

Данные были оценены с использованием статистического программного обеспечения IBM SPSS (версия 21.0, IBM Corp, США). Непрерывные переменные выражались как медиана (межквартильный диапазон), а категориальные переменные как число (процент). Различия между независимыми выборками были оценены с использованием U-критерия Манна–Уитни, между зависимыми с помощью критерия Уилкоксона. Категориальные переменные сравнивались с помощью критерия хи-квадрат. ROC-анализ был выполнен для биомаркеров фиброза и воспаления. Для описания относительного риска было рассчитано отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Была проведена логистическая регрессия для определения предикторов СН. Все демографические и клинические характеристики были исследованы как потенциальные предикторы. Сначала кандидатные предикторы анализировались в одно-

мерных моделях. Если значение  $p$  было меньше 0,1, соответствующая переменная включалась в модель многомерной логистической регрессии. Статистическая значимость определялась как значение  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В конечный анализ было включено 72 пациента, полностью завершивших процедуры исследования. Восемь пациентов выбыли из исследования в связи с преждевременным прекращением терапии иНГЛТ-2. Общая характеристика пациентов исходно и через 6 месяцев наблюдения представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, исходно и через 6 месяцев лечения

Параметр	Исходно Me (25;75)	6 месяцев Me (25;75)	p
Возраст, лет	57 (50;63)	Не применимо	-
Пол, женский n (%)	32 (44,4)	Не применимо	-
Длительность СД2, лет	7,5 (4;12)	Не применимо	-
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	34,1 (30,6;36,2)	31,9 (30,0;35,9)	<0,001
Ожирение 1 ст., n(%)	31 (43,0)	27 (37,5)	0,15
Окружность талии, см	108 (99;116)	107 (98;114)	0,01
Глюкоза, ммоль/л	9,2 (8,2;10,4)	7,8 (6,9;8,7)	<0,001
Нb1Ac, %	8,3 (7,7;9,0)	7,6 (6,9;8,7)	<0,001
СРБ, мг/л	2,7 (1,1;5,6)	2,4 (1,4;4,3)	0,13
СКФ, мл/мин/1.73м <sup>2</sup>	78 (70;88)	78 (73;86,0)	0,8
NT-proBNP, пг/мл	73,3 (37,7;95,6)	56,9 (25,7;101,0)	0,19
sST2, нг/мл	21,8 (16,7;26,1)	19,7 (16,8;27,2)	0,12
Галектин-3, нг/мл	11,2 (8,2;13,2)	10,2 (8,3;13,2)	0,16
ТИМР-1, нг/мл	206 (172;265)	223 (187;302)	0,009
ММР-9, нг/мл	503 (352;699)	559 (319;862)	0,38
Р1СР, нг/мл	134 (103;159)	112 (90;147)	0,01
РЗНР, нг/мл	8,1 (3,7;17,6)	11,0 (4,3;20,0)	0,07
ИЛ-6, пг/мл	2,2 (1,6;3,4)	1,5 (1,1;2,2)	0,03
Лептин, женщины, нг/мл	15,1 (11,5;23,2)	12,7 (9,3;17,9)	0,065
Лептин, мужчины, нг/мл	11,3 (7,5;16,1)	9,7 (7,9;15,9)	0,07
Адипонектин, мкг/мл	10,9 (7,2;13,7)	11,3 (8,5;14,5)	0,54

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; Нb1Ac – гликированный гемоглобин; иДПП-4 – ин-

гибиторы дипептидилпептидазы 4 типа; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АРА –антагонисты рецепторов ангиотензина II;СРБ – С-реактивный белок; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; Nt-proBNP – N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида; sST2 – стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2, растворимая форма;P1CP – С-концевой пропептид проколлагена 1 типа; MMP-9 – матриксная металлопротеиназа-9; TIMP-1 – тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы-1; P3N – N-терминального пропептида проколлагена III; ИЛ-6 – интерлейкин-6

Из 72 пациентов, 44,4% были женского пола. Медиана возраста пациентов составила 57 (50;63) лет и большинство из них имели длительность СД2 момент включения в исследование более 4 лет. Тридцать один пациент (43,0%) имел ожирение I степени по ИМТ, у 90,2% имело место абдоминальное ожирение согласно окружности талии. Медиана глюкозы крови натощак в начале исследования составила 9,2 (8,2;10,4) ммоль/л, а уровень гликированного гемоглобина 8,3 (7,7;9,0) %, что соответствовало нецелевым значениям для данной популяции пациентов. Все включенные в исследование пациенты получали терапию метформином. Кроме того, 28 (38,8%) пациентов получали терапию ингибиторами дипептидилпептидазы-4 (идПП-4), 16 (22,2%) пациентов – препараты сульфонилмочевины. Пациенты характеризовались сохранной функцией почек – 78 (70;88) мл/мин/1.73м<sup>2</sup> и не имели хронических заболеваний почек. Медиана уровня ЛПНП составила 2,7 (1,9;3,4) ммоль/л, а уровня триглицеридов 2,2 (1,7;2,9) ммоль/л, большинство пациентов получало терапию статинами – 75%. Пациенты имели сохранную фракцию выброса левого желудочка – 61 (57;64) %, нормальные уровни NT-proBNP 73,3 (37,7;95,6) пг/мл и не имели сердечно-сосудистых событий в анамнезе и установленной атеросклеротической болезни сердца и сосудов. Помимо сахароснижающей и гиполипидемической терапии пациенты получали антигипертензивную терапию, преимущественно ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА) – 91,6%. Относительно нормальных значений у здорового контроля, пациенты с СД2 имели повышенные уровни анализируемых маркеров фиброза, за исключением sST2 и TIMP-1 (таблица 2).

Таблица 2 – Сравнение маркеров фиброза между исследуемой группой и здоровой группой контроля

Параметр	Группа СД2 (n=72) Me (25;75)	Группа контроля (n=20) Me (25;75)	p
sST2, нг/мл	21,8 (16,7;26,1)	19,4 (15,1;25,4)	0,3
Галектин-3, нг/мл	11,2 (8,2;13,2)	7,4 (5,6;9,4)	0,01
TIMP-1, нг/мл	206,5 (172,5;264,7)	240,0 (184,9;291,2)	0,025
MMP-9, нг/мл	503 (352;699)	406 (289;668)	0,007
P1CP, нг/мл	134,1 (102,8;159,2)	97,4 (74,3;127,0)	0,005
P3NP, нг/мл	8,1 (3,7;17,6)	6,8 (2,5;15,5)	0,04

sST2 – стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2, растворимая форма; P1CP – С-концевой пропептид проколлагена 1 типа; MMP-9 – матриксная металлопротеиназа-9; TIMP-1 – тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы-1; P3NP – N-терминального

пропептида проколлагена III; ИЛ-6 – интерлейкин-6

Исходные значения окружности талии имели положительную корреляцию с исходными значениями P3NP,  $r=0,42$ ,  $p<0,001$ . В свою очередь, исходный уровень NT-proBNP имел отрицательную корреляцию с исходным уровнем MMP-9,  $r=-0,32$ ,  $p=0,007$  (рисунок 2). При проведении корреляционного анализа также была получена положительная корреляция между P1CP и ИММЛЖ,  $r=0,35$ ,  $p=0,002$ .

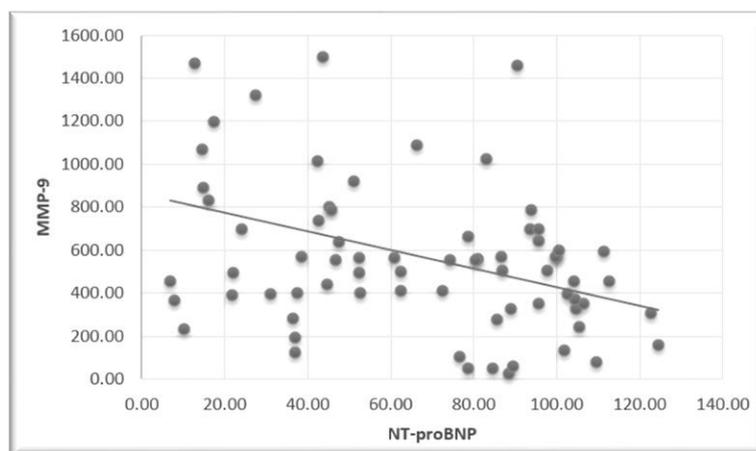


Рисунок 2 – Отрицательная корреляция между исходными концентрациями матричной металлопротеиназы-9 и N-концевым пропептидом натрийуретического гормона

Лечение иНГЛТ-2 в течение 6 месяцев привело к значимому снижению гликированного гемоглобина – 7,6 (6,9;8,7) % по сравнению с исходным уровнем 8,3 (7,7;9,0) %,  $p<0,001$ . Также наблюдалось значимое уменьшение окружности талии) см и ИМТ по сравнению с исходными значениями. Через 6 месяцев лечения иНГЛТ-2 значимого изменения концентрации NT-proBNP получено не было. Концентрация sST2 в ходе лечения иНГЛТ-2 также значимо не изменилась (рисунок 3).

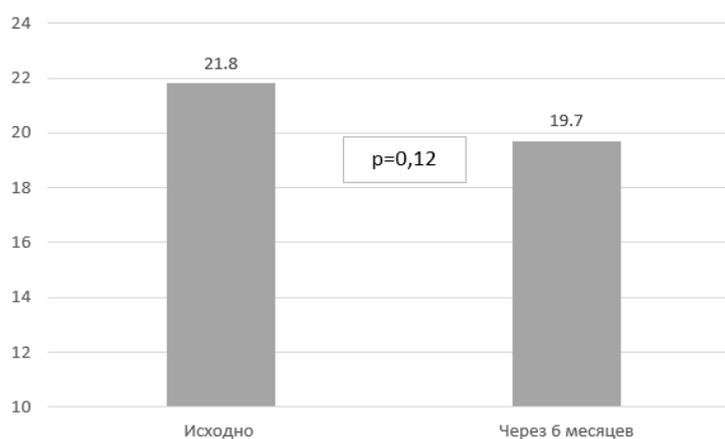


Рисунок 3 – Концентрация стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2, у пациентов с СД2 исходно и через 6 месяцев лечения ингибиторами натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа

Лечение иНГЛТ-2 в течение 6 месяцев приводило к значимому снижению концентрации P1CP – 112 (90;147) нг/мл по сравнению с исходными значениями 134 (103;159),  $p=0,01$  (рисунок 4). При этом значимого изменения концентрации P3NP через 6 месяцев лечения иНГЛТ-2 не отмечалось – 8,1 (3,7;17,6) нг/мл и 11,0 (4,3;20,0) нг/мл,  $p=0,07$ .

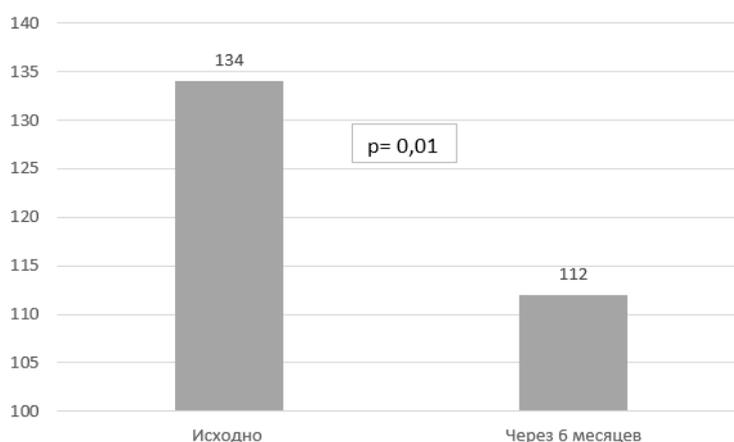


Рисунок 4 – Концентрация С-концевого пропептида проколлагена 1 типа у пациентов с СД2 исходно и через 6 месяцев лечения ингибиторами натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа

Также не претерпела значимых изменений концентрация галектина-3 – 11,2 (8,2;13,2) нг/мл и 10,2 (8,3;13,2) нг/мл,  $p=0,16$ . Отмечалась тенденция к снижению уровня лептина через 6 месяцев лечения, однако не достигшая статистической значимости – 13,2 (9,6;23,2) и 11,4 (8,2;17,4) нг/мл,  $p=0,06$ . При этом значимого изменения уровня адипонектина получено не было.

На фоне лечения иНГЛТ-2 отмечалось значимое повышение концентрации ТМР-1 по сравнению с исходными значениями – 223,0 (186,7;301,7) нг/мл и 206,5 (172,5;264,7) нг/мл,  $p=0,009$  (рисунок 5). Однако уровень ММР-9 за время лечения значимо не изменился – 503 (352;699) нг/мл и 559 (319;862) нг/мл,  $p=0,38$ .

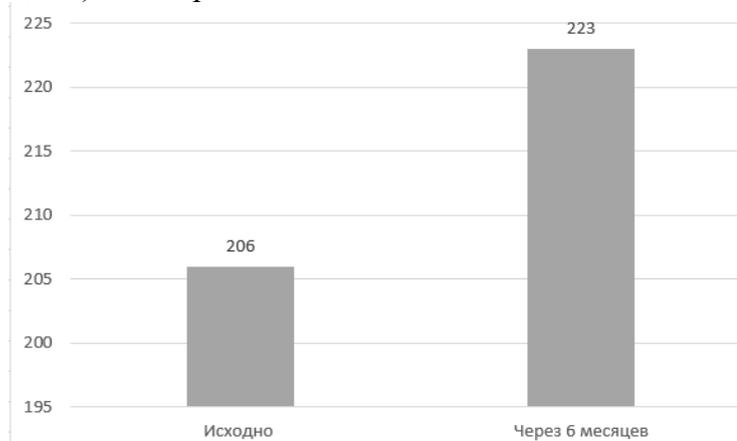


Рисунок 5 – Концентрация тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа исходно и через 6 месяцев лечения ингибиторами натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа

Концентрации СРБ за время лечения иНГЛТ-2 значимо не изменились – 2,7 (1,1;5,6) мг/л и 2,4 (1,4;4,3) мг/л,  $p=0,13$ , в то время как концентрация ИЛ-6 значимо снизилась через 6 месяцев лечения – 2,2 (1,6;3,4) пг/мл и 1,5 (1,1;2,2),  $p=0,03$ . Кроме того, была получена положительная взаимосвязь между динамикой снижения глюкозы крови и динамикой снижения ИЛ-6,  $r=0,4$ ,  $p=0,01$ .

### Сравнение групп дапаглифлозина и эмпаглифлозина

В группе дапаглифлозина все процедуры исследования завершили 32 пациента, в группе эмпаглифлозина 40 пациентов. Между группами не было значимых различий по возрасту и полу, принимаемой терапии. Пациенты в обеих группах имели сходную длительность СД2, пока-

затели гликированного гемоглобина, глюкозы плазмы крови, ИМТ, ОТ и СКФ. При сравнении динамики гликированного гемоглобина, показателей липидного обмена, ИМТ, ОТ через 6 месяцев лечения не было получено значимых различий между группой дапаглифлозина или эмпаглифлозина (таблица 3).

Таблица 3 – Исследуемые показатели у пациентов в группе дапаглифлозина и группе эмпаглифлозина исходно через 6 месяцев лечения

Параметр	Группа эмпаглифлозина (n=40) Me (25;75)		Группа дапаглифлозина (n=32) Me (25;75)		P (между группами)	
	Исх.	6 мес.	Исх.	6 мес.	Исх.	6 мес.
Возраст, лет	58 (50;66)	Не применимо	56 (49;61)	Не применимо	0,11	-
Пол, женский n (%)	20 (50)	Не применимо	12 (37,5)	Не применимо	0,56	-
Длительность СД2, лет	9,5 (5;13)	Не применимо	6 (4;10)	Не применимо	0,07	-
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	34,1 (30,1;36,1)	31,6 (28,8;35,3)	34,1 (31,5;37,7)	32,4 (30,8;36,2)	0,43	0,25
Окружность талии, см	107 (98,0;111)	105 (95;109)	110 (103;122)	109 (100;120)	0,12	0,14
Глюкоза, ммоль/л	9,2 (8,5;10,8)	7,8 (6,9;8,8)	8,7 (7,4;10,3)	7,7 (6,9;8,3)	0,17	0,73
Hb1Ac,%	8,5 (7,9;9,5)	7,5 (6,8;8,2)	8,1 (7,5;8,6)	7,7 (6,9;8,1)	0,07	0,89
иДПП-4, n (%)	16 (40)	16 (40)	12 (37,5)	12 (37,5)	0,63	0,63
Препараты сульфонилмочевины, n (%)	8 (20)	8 (20)	8 (25)	8 (25)	0,49	0,49
Статины, n(%)	32 (80)	32 (80)	20 (62,5)	20 (62,5)	0,32	0,32
иАПФ/АРАП, n(%)	37 (92,5)	32 (80)	29 (90,6)	29 (90,6)	0,71	0,71

Продолжение таблицы 3

СРБ, мг/л	3,2 (1,5;5,8)	2,29 (1,24;4,78)	2,5 (0,8;5,5)	2,36 (1,37;5,10)	0,58	0,84
ЛПНП, ммоль/л	2,79 (2,01;3,37)	2,18 (1,64;3,02)	2,56 (1,75;3,37)	1,97 (1,62;3,07)	0,88	0,86
ЛПВП, ммоль/л	1,01 (0,87;1,22)	1,08 (0,93;1,22)	1,06 (0,89;1,28)	1,07 (0,94;1,25)	0,29	0,71
ТГ, ммоль/л	2,01 (1,54;2,83)	1,88 (1,36;2,48)	2,24 (1,88;3,45)	1,96 (1,55;3,09)	0,06	0,26
СКФ, мл/мин/1.73м2	79 (71;88)	79 (73;85)	76 (68;87)	78 (72;86)	0,59	0,75
NT-proBNP, пг/мл	47 (27;102)	45 (23;96)	49 (28;88)	45 (18;98)	0,15	0,53
Галектин-3, нг/мл	11,1 (7,4;13,5)	11,1 (7,4;13,5)	11,3 (9,1;13,1)	9,7 (7,9;12,9)	0,52	0,28
sST2, нг/мл	21,8 (16,7;25,4)	19,5 (16,1;26,4)	21,7 (16,7;27,4)	20,9 (17,1;27,7)	0,69	0,46
TIMP-1, нг/мл	209 (177;273)	218 (176;278)	201 (148;264)	235 (205;312)	0,48	0,15
ММР-9, нг/мл	500 (356;699)	504 (339;862)	528 (312;728)	640 (296;862)	0,95	0,62
Р1СР, нг/мл	127,2 (107,2;155,6)	109,8 (92,1;143,8)	137,6 (100,4;168,6)	122,9 (83,6;155,6)	0,56	0,82
РЗНР, нг/мл	7,8 (3,4;17,3)	9,1 (4,2;23,8)	9,8 (4,6;18,2)	12,5 (4,4;18,9)	0,34	0,85
ИЛ-6, пг/мл	2,08 (1,45;3,17)	2,11 (1,45;3,17)	2,28 (1,83;3,82)	2,07 (1,46;3,72)	0,37	0,79
Лептин, нг/мл	13,7 (9,3;20,4)	-	12,8 (8,8;22,1)	-	0,29	-
Адипонектин, мкг/мл	11,2 (7,8;14,1)	-	11,5 (8,1;15,6)	-	0,31	-

## Продолжение таблицы 3

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; HbA1c – гликированный гемоглобин; иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II; СРБ – С-реактивный белок; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ТГ – триглицериды; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; Nt-proBNP – N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида; sST2 – стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2, растворимая форма; P1CP – С-концевой пропептид проколлагена 1 типа; MMP-9 – матриксная металлопротеиназа-9; TIMP-1 – тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы-1; P3NP – N-терминального пропептида проколлагена III; ИЛ-6 – интерлейкин-6

Между группами дапаглифлозина и эмпаглифлозина не было значимых различий в концентрациях маркеров фиброза (MMP-9, TIMP-1, P1CP, P3NP, галектин-3). Так концентрация P3NP в группе дапаглифлозина составила 12,5 (4,4;18,9) нг/мл, а в группе эмпаглифлозина 9,1 (4,2;23,8) нг/мл,  $p=0,85$ . В группе дапаглифлозина концентрация галектина-3 была 9,7 (7,9;12,9), в группе эмпаглифлозина 11,1 (7,4;13,5) нг/мл,  $p=0,28$ . Значимых различий между группами также не было получено для значений NT-proBNP: через 6 месяцев лечения его уровень в группе эмпаглифлозина составил 46,9 (27,2;102,1) пг/мл, в группе дапаглифлозина 48,8 (18,5;98,7) пг/мл,  $p=0,53$ . По значениям лептина и галектина группы дапаглифлозина и эмпаглифлозина также между собой не различались ( $p>0,05$ ).

### Оценка исходов по хронической сердечной недостаточности

Через 3 года наблюдения СНсФВ была установлена у 20 (27,7%) из 72 пациентов. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия СНсФВ. Два инфаркта миокарда произошли в группе без СНсФВ и один в группе СНсФВ. Диагноз ИБС был установлен у 2 (10%) пациентов в группе СНсФВ и ни у одного пациента в группе без СНсФВ. Результаты сравнения данных между группами, полученных при включении пациентов в исследование, представлены в таблице 4. Пациенты в группах не различались по возрасту, но пациенты с СНсФВ имели большую продолжительность сахарного диабета – 10,5 (8,2;13,0) лет по сравнению с 6 (4;10) лет для пациентов без СНсФВ,  $p=0,01$ . Кроме того, группа СНсФВ отличалась большим относительным количеством пациентов женского пола – 65% против 36,5%,  $p=0,029$  а также большим ИМТ – 35,8 (31,7;39,4) кг/м<sup>2</sup> против 33,2 (29,6;35,7) кг/м<sup>2</sup>,  $p=0,037$ . Кроме того, пациенты в группе СНсФВ имели большую ОТ по сравнению с группой без СНсФВ. Дополнительный анализ не выявил связи между степенью снижения массы тела в процентах от исходной в процессе лечения и развитием СНсФВ через 3 года наблюдения. Не было получено различий между группами по значениям HbA1c и уровням глюкозы, липидов, СКФ (все  $p>0,05$ ).

Пациенты с СНсФВ имели более высокие исходные уровни Nt-proBNP 86,9 (73,9;95,6) пг/мл, чем пациенты без СНсФВ – 51,8 (28,3;95,1) пг/мл,  $p=0,019$ . У пациентов с СНсФВ исходный уровень галектина-3 был выше – 14,2 (12,8;15,6) нг/мл, чем у пациентов без СНсФВ – 10,1 (7,6;12,3) нг/мл,  $p=0,012$ . Такая же ситуация наблюдалась и для P3NP, концентрации этого биомаркера были выше в группе СНсФВ – 15,3 (5,7;24,0) против 7,0 (3,5;17,2) нг/мл,  $p=0,03$ . Значимых различий в концентрациях P1CP, TIMP-1 и MMP-9, sST2 между группами получено не было (все  $p>0,05$ ). При сравнении эхокардиографических показателей значимые различия были получены только для массы миокарда левого желудочка, которая была больше в группе СНсФВ – 168 (70;197) г против 100 (67;148) г,  $p=0,03$ .

Таблица 4 – Сравнение исходных параметров между группой сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса и группой без сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса

<b>Параметры</b>	<b>без СНсФВ (n=52)</b>	<b>СНсФВ (n=20)</b>	<b>p</b>
	Me (25;75)	Me (25;75)	
Возраст, лет	56,5 (47,5;61,0)	58,5 (52,2;64,0)	0,13
Пол, женский, n (%)	19 (36,5)	13 (65)	0,029
Длительность СД2, года, n (%)	6 (4;10)	10,5 (8,2;13,0)	0,01
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	33,2 (29,6;35,7)	35,8 (31,7;39,4)	0,037
ОТ, см	102 (95;112)	109 (104;122)	0,03
Глюкоза, ммоль/л	9,0 (7,6;10,4)	9,3 (8,6;10,4)	0,23
НbA1c, %	8,2 (7,6;8,9)	8,5 (7,9;9,6)	0,2
СРБ, мг/л	2,10 (0,84;5,54)	3,86 (2,37;5,86)	0,6
NT-pro-BNP, пг/мл	51,8 (28,3;95,1)	86,9 (73,9;95,6)	0,019
sST2, нг/мл	20,4 (15,9;25,5)	23,5 (20,0;28,5)	0,079
Галектин-3, нг/мл	10,1 (7,6;12,3)	14,2 (12,8;15,6)	<0,001
P1CP, нг/мл	134 (104;160)	125 (103;150)	0,55
P3NP, нг/мл	7,0 (3,5;17,2)	15,3 (5,7;24,0)	0,03
ММР-9, нг/мл	528 (391;773)	411 (162;690)	0,2
ТИМР-1, нг/мл	208 (177;251)	200 (132;282)	0,54
ИЛ-6, пг/мл	2,13 (1,47;3,07)	2,20 (1,75;3,64)	0,65

Продолжение таблицы 4

Лептин, нг/мл	10,2 (8,4;18,5)	19,4 (10,6;26,3)	0,02
Адипонектин, мкг/мл	12,2 (7,9;15,3)	11,6 (7,5;14,6)	0,4
СКФ, мл/мин/1.73 м2	76 (70;85)	83 (70;98)	0,4
ЛПНП, ммоль/л	2,75 (1,77;3,37)	2,66 (1,94;3,29)	0,7
ЛПВП, ммоль/л	1,00 (0,88;1,22)	1,07 (0,90;1,26)	0,39
ТГ, ммоль/л	2,32 (1,78;3,18)	1,85 (1,47;2,69)	0,44

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; HbA1c – гликированный гемоглобин; СРБ – С-реактивный белок; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ТГ – триглицериды; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; Nt-proBNP – N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида; sST2 – стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2, растворимая форма; P1CP – С-концевой пропептид проколлагена I типа; MMP-9 – матриксная металлопротеиназа-9; TIMP-1 – тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы-1; P3NP – N-терминального пропептида проколлагена III; ИЛ-6 – интерлейкин-6

При сравнении эхокардиографических показателей значимые различия были получены только для массы миокарда левого желудочка, которая была больше в группе СНсФВ – 168 (70;197) г против 100 (67;148) г,  $p=0,03$ . Для остальных показателей значимых различий получено не было.

С использованием ROC-анализа были определены пороговое значение для галектина-3, ассоциированное с повышенным риском СНсФВ в исследуемой популяции, составившее 12,7 нг/мл (площадь AUC = 0,83; чувствительность 80%; специфичность 84%;  $p < 0,001$ ) (рисунок 6).

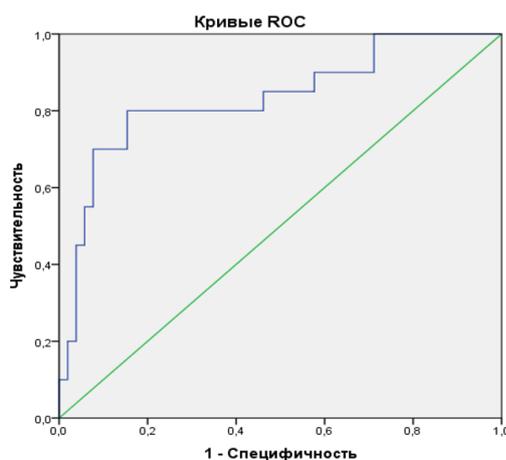


Рисунок 6 – Галектин-3 и развитие СНсФВ

Пороговое значение для NT-proBNP составило 64,4 пг/мл (площадь AUC=0,68; чувствительность 85%; специфичность 60%;  $p=0,019$ ) (рисунок 7).

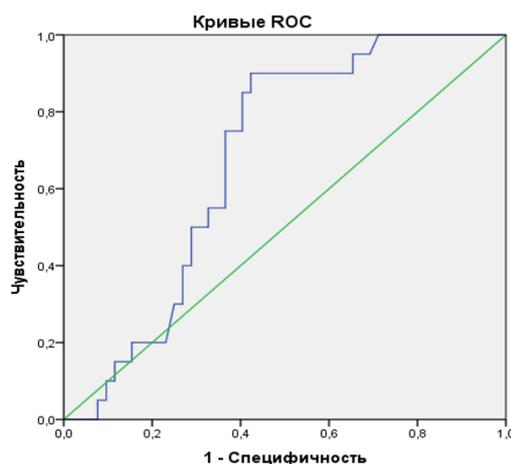


Рисунок 7 – NT-proBNP и развитие СНсФВ

Пороговое значение для P3NP составило 8,7 нг/мл (площадь AUC=0,66, чувствительность 70%, специфичность 60%,  $p=0,03$ ). ROC-кривая для P3NP представлена на рисунке 8.

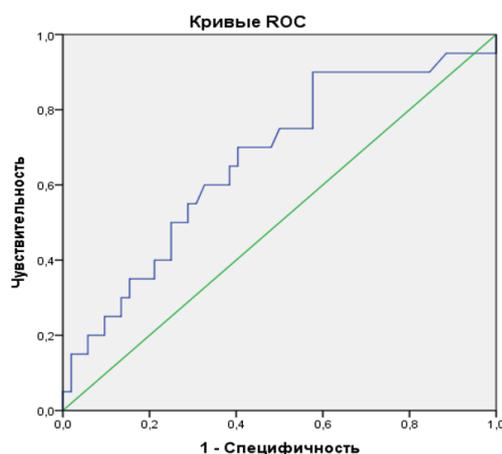


Рисунок 8 – P3NP и развитие СНсФВ

При проведении множественного регрессионного анализа (таблица 5) продолжительность сахарного диабета >10 лет, наличие абдоминального ожирения были независимыми прогностическими факторами развития СНсФВ. Уровень NT-proBNP >64,4 пг/мл также был независимым предиктором (ОШ = 1,65; 95% ДИ 1,2–2,2;  $p = 0,01$ ). Кроме того, уровень галектина-3 >12,7 нг/мл был связан с повышенным риском развития СНсФВ (ОШ = 2,54; 95% ДИ 1,5–4,3;  $p = 0,001$ ). В свою очередь уровень P3NP >8,7 нг/мл также был связан с риском развития СНсФВ (ОШ = 1,4; 95% ДИ 1,1–1,9;  $p = 0,03$ ). Другие маркеры фиброза, а также возраст, показатели углеводного обмена и эхокардиографические параметры не были значимыми факторами риска развития СНсФВ у пациентов с СД2, получавших глифлозины.

Таблица 5 – Множественный регрессионный анализ

Предиктор	ОШ (95%ДИ)	p
Длительность СД2 >10 лет	1,5 (1,2–2,2)	0,02
Абдоминальное ожирение	2,3 (1,1–5,1)	0,015
Женский пол	1,7 (1,2–2,9)	0,03
Галектин-3 > 12,7 нг/мл	2,25 (1,8–5,6)	0,001
NT-proBNP > 64,4 пг/мл	1,65 (1,2–2,2)	0,01
P3NP > 8,7 нг/мл	1,4 (1,1–1,9)	0,03

Примечание: СД2 – сахарный диабет 2 типа; Nt-proBNP – N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида; P3NP – N-терминального пропептида проколлагена III

В таблице 6 – показано сравнение результатов между группами, полученных через 3 года наблюдения.

Таблица 6 - Сравнение эхокардиографических результатов и лабораторных показателей, Ме (25; 75)

Параметры	Группа без СНсФВ (n=57) Ме (25;75)	СНсФВ (n=15) Ме (25;75)	p
НbA1c, %	7,5 (7,2;8,1)	8,2 (7,4;9,6)	0,035
СКФ,мл/мин/1.73 м2	77 (66;89)	71 (65;84)	0,41
ЛПНП, ммоль/л	2,67 (2,16;3,31)	2,54 (1,48;3,22)	0,29
ЛПВП, ммоль/л	1,02 (0.85;1,14)	0,97 (0,89;1,08)	0,73
ТГ, ммоль/л	2,7 (1,6;3,8)	2,9 (1,9;4,0)	0,22
ФВ (Simpson), %	62 (56;65)	59 (55;63)	0,56
Индекс объема ЛП, мл/м <sup>2</sup>	36,3 (31,8;40,1)	43,9 (37,7; 46,3)	0,008
E/e	10 (9;12)	11 (10;13)	0,64
КДО ЛЖ, мл	45 (38;51)	46 (42;53)	0,42
КСО ЛЖ, мл	108 (90;116)	120 (99;139)	0,026
Примечание: НbA1c – гликированный гемоглобин; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ТГ – триглицериды; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЛП – левое предсердие; КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка; E/e – отношение пиковых скоростей			

Пациенты в группе с СНсФВ имели более высокий индекс объема левого предсердия и конечно-систолический объем левого желудочка, чем в группе без СНсФВ (p<0.05). Не было получено различий между группами в уровнях СКФ, ЛПНП, ЛПВП и ТГ. Однако уровни

HbA1c были значительно ниже в группе без СНсФВ -7,5 (7.2;8.1) % против 8,2 (7,4;9,6) %,  $p=0,035$ . В группе СНсФВ терапию иНГЛТ-2 прекратили 35% пациентов, в группе без СНсФВ терапию прекратили 15% пациентов,  $p=0,02$ . Различий в терапии статинами, АРА/иАПФ, метформином получено не было (все  $p>0,05$ ).

### **Выводы**

1. Пациенты с сахарным диабетом 2 типа и высоким риском сердечно-сосудистых событий характеризовались повышенными значениями маркеров фиброза, за исключением стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2, и тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1.

2. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа и высоким риском сердечно-сосудистых событий на фоне терапии ингибиторами натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа в течение 6 месяцев отмечалось значимое снижение концентрации С-концевого пропептида проколлагена 1 типа, повышение концентрации тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 и снижение уровня интерлейкина-6, а также значимое уменьшение индекса массы миокарда левого желудочка.

3. Исследуемые ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа имели сопоставимые эффекты на клинические (индекс массы тела, окружность талии), лабораторные (гликированный гемоглобин, маркеры фиброза и воспаления) и эхокардиографические параметры.

4. Женский пол, длительность сахарного диабета больше 10 лет, наличие абдоминального ожирения, а также уровни галектина-3  $>12,7$  нг/мл, аминоконцевого пропептида проколлагена 3 типа  $>8,7$  нг/мл и N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида  $>64,4$  пг/мл были предикторами развития хронической сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса.

### **Практические рекомендации**

Исходя из полученных результатов нет оснований отдавать предпочтение дапаглифлозину или эмпаглифлозину исходя из клинических (индекс массы тела, окружность талии), лабораторных (гликированный гемоглобин, маркеры фиброза и воспаления) и эхокардиографических параметров.

Пациентам с сахарным диабетом 2 типа и высоким риском сердечно-сосудистых событий целесообразно рассмотреть возможность определения галектина-3, аминоконцевого пропептида проколлагена 3 типа и N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида перед назначением ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа.

### **Перспективы дальнейшей разработки темы**

В дальнейшем представляется целесообразным проведение изучения маркеров фиброза и воспаления в различных клинических ситуациях, например у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, на фоне использования ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа. Кроме того, выявленные предикторы развития сердечной недостаточности необходимо оценить в проспективном исследовании с последовательным измерением маркеров, показавших свою применимость в качестве предикторов.

Возможным направлением также является проведение исследования с использованием нескольких групп, в которых влияние ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа будет сравниваться с другими сахароснижающими препаратами, например с ингибиторами дипептидилпептидазы 4 типа.

## Список основных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Влияние дапаглифлозина на маркеры фиброза и воспаления у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и очень высоким риском сердечно-сосудистых событий / Лебедев Д.А., Бабенко А.Ю. // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2021. – № 4. – С.185–188.
2. Влияние различных видов сахароснижающей терапии на концентрацию бета-гидроксibuтирата у пациентов с сахарным диабетом 2 типа / Д.А. Лебедев, Я.А. Колчанова, А.Ю. Бабенко // РМЖ. – 2019. – № 12. – С. 22–24.
3. Влияние терапии ингибитором натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа на фосфорно-кальциевый обмен у пациентов сахарным диабетом 2 типа / Д.А. Лебедев, А.Т. Андреева, М.А. Кокина [и др.] // Остеопороз и остеопатии. – 2020. – № 23. – С. 84.
4. Влияние эмпаглифлозина и вилдаглиптина на структурно-функциональные свойства сосудистой стенки у больных сахарным диабетом 2-го типа / А.А. Васильева, А.Ю. Бабенко, Д.А. Лебедев [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2019. – № 6. – С. 622-629.
5. Маркеры фиброза у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и очень высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний: результаты проспективного исследования / Д.А. Лебедев, А.Ю. Бабенко // РМЖ. – 2020. – № 1. – С. 3–6.
6. Маркеры фиброза и эхокардиографические параметры у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от уровня альбуминурии / Д.А. Лебедев, М.Ю. Лаевская, А.Ю. Бабенко // Бюллетень сибирской медицины. – 2021. – 20. – С. 72-78.
7. Молекулярный биомаркерный профиль хронической сердечной недостаточности с промежуточной и сохраненной фракцией выброса левого желудочка на фоне сахарного диабета 2 типа / Д.А. Лебедев, Е.А. Лясникова, А.А. Васильева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т.25, № 10. – С. 70-78.
8. Оценка факторов, влияющих на приверженность к лечению ингибитором натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа / Д.А. Лебедев, А.А. Мосикян, А.Ю. Бабенко // Бюллетень сибирской медицины. – 2020. – № 19. – С. 44–51.
9. Применение ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа от результатов клинических исследований до практического применения в России / Д. А. Лебедев, А.Ю. Бабенко // Медицинский совет. – 2018. – № 16. – С. 100-108.
10. Сравнительная оценка влияния терапии иНГКТ2 на динамику маркеров воспаления и печеночного фиброза у больных сахарным диабетом 2 типа / Д.А. Лебедев, А.Ю. Бабенко, М.Ю. Лаевская [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – № 8. – С. 16–22.
11. Association between Markers of Fibrosis and Heart Failure Incidence in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus / D.A. Lebedev, E.A. Lyasnikova, E.Y. Vasilyeva [et al.] // *J Diabetes Res.* – 2021. – № 2021. – С. 1–15
12. Mental state, psychoemotional status, quality of life and treatment compliance in patients with Type 2 diabetes mellitus / A.Y. Babenko, A.A. Mosikian, D.A. Lebedev [et al.] // *J Comp Eff Res.* – 2019. – № 8. – С. 113-120.
13. Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Heart Failure with Midrange and Preserved Ejection Fraction: A Focus on Serum Biomarkers of Fibrosis / D.A. Lebedev, E.A. Lyasnikova, E.Y. Vasilyeva // *J Diabetes Res.* – 2020. – № 2020. – С. 1–9
14. Трансляционная медицина (монография), ред.Шляхто Е.В. – 2020 СПб, - 1056 стр.-ISBN-978-5-9907332-7-5. Стр.873-885 Подходы к персонифицированному лечению сахарного диабета 2 типа в Российской федерации с учетом реалий клинической практики, в соавт. с Бабенко А.Ю., Лаевская М.Ю., Кононова Ю.А. и др.

**Список сокращений**

СРБ – С-реактивный белок  
HbA1c – гликированный гемоглобин  
MMP-9 – матриксная металлопротеиназа-9  
Nt-proBNP – N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида  
sST2 – стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2, растворимая форма  
P1CP – С-концевой пропептид проколлагена 1 типа  
P3NP – N-терминального пропептида проколлагена III  
TIMP-1 – тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы-1  
АГ – артериальная гипертензия  
АД – артериальное давление  
АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II  
ДИ – доверительный интервал  
иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа  
ИЛ-6 – интерлейкин-6  
ИМ – инфаркт миокарда  
ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка  
ИМТ – индекс массы тела  
иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа  
КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка  
КСО ЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка  
ЛПНП – липопротеины низкой плотности  
ЛП – левое предсердие  
ЛПВП – липопротеины высокой плотности  
ММ ЛЖ – масса миокарда левого желудочка  
ОТ – окружность талии  
ОШ – отношение шансов  
СД – сахарный диабет  
СД2 – сахарный диабет 2 типа  
СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
СН – хроническая сердечная недостаточность  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка  
ЭКГ – электрокардиограмма  
ЭХО-КГ – эхокардиография