

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ИМЕНИ В.А. АЛМАЗОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Бабенко Алина Юрьевна

доктор медицинских наук, доцент

Санкт-Петербург – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|---|----|
| ВВЕДЕНИЕ | 3 |
| ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ..... | 13 |
| 1.1 Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания | 13 |
| 1.2 Биологические маркеры сердечно-сосудистых заболеваний и сердечной недостаточности | 20 |
| 1.2.1 Галектин-3..... | 20 |
| 1.2.2 Обмен коллагена..... | 22 |
| 1.2.3 Маркеры сердечной недостаточности | 24 |
| 1.2.4 Адипокины..... | 25 |
| 1.3 Обзор группы ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа..... | 27 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ..... | 41 |
| 2.1 Характеристика популяции пациентов и дизайн исследования..... | 41 |
| 2.2 Методы исследования..... | 44 |
| 2.3 Статистический анализ..... | 47 |
| ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ..... | 49 |
| 3.1 Описание популяции пациентов в исследовании и динамики исследуемых параметров через 6 месяцев лечения | 49 |
| 3.2 Сравнение групп дапаглифлозина и эмпаглифлозина | 58 |
| 3.3 Оценка исходов по хронической сердечной недостаточности..... | 61 |
| ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ | 70 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ..... | 87 |
| ВЫВОДЫ..... | 88 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... | 89 |
| ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ | 90 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ | 91 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | 93 |

ВВЕДЕНИЕ

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 [81].

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 [52]. Кроме того, одним из механизмов, который имеет важное значение в патофизиологии сердечно-сосудистых заболеваний при сахарном диабете, является интерстициальный и периваскулярный фиброз [138]. Для оценки этих патологических процессов, в том числе связанных с сахарным диабетом, используется определение биомаркеров – молекул, которые можно измерить и которые выступают в качестве индикаторов как нормальных биологических процессов, так и патологических процессов. Биомаркеры играют важную роль не только в изучении механизмов развития болезни, но также в разработке лекарственной терапии. В последнее время биомаркеры нередко используются как суррогатные конечные точки в клинических исследованиях. В настоящее время, ведется большое количество новых исследований различных биомаркеров [87]. Однако точные механизмы действия и вклад этих биомаркеров при тех или иных патологических процессах, а также их четкое клиническое значение еще полностью не выяснены, что обуславливает необходимость проведения соответствующих исследований. Хотя

уже имеются данные, что объединение биомаркеров может повысить точность прогноза и выявления отдельных состояний, необходимы дальнейшие исследования для разработки оптимальных комбинаций биомаркеров.

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 для всех препаратов класса иНГЛТ-2 и снижение сердечно-сосудистой смертности для некоторых представителей, в частности эмпаглифлозина [139]. 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 [173].

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 внутриклассовых 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 ингибиторами SGLT-2 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 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 Диabetологии 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 ингибиторов SGLT-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). 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.

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

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.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания

Между сахарным диабетом (СД) и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) существует тесная связь и ССЗ являются наиболее частой причиной смертности и заболеваемости среди пациентов с СД [95]. Смертность от ССЗ среди взрослых людей с СД в 1,7 раза выше, чем у людей без СД, в первую очередь, за счет развития инсульта и инфаркта миокарда (ИМ) [1].

Гликемический контроль имеет принципиальное значение в профилактике развития и прогрессирования микрососудистых осложнений СД, таких как диабетическая нефропатия, диабетическая ретинопатия и полинейропатия. Однако ССЗ имеют мультифакторный характер развития и прогрессирования, поэтому стратегия по снижению риска ССЗ у пациентов с СД не ограничивается только гликемическим контролем, а включает также коррекцию таких факторов риска как ожирение, артериальная гипертензия и дислипидемия, которые часто встречаются у пациентов с СД, особенно при СД2 [52]. Кроме того, свой вклад в развитие ССЗ вносят оксидативный стресс, воспаление низкой интенсивности, эндотелиальная дисфункция, вегетативная дисрегуляция, и фиброз [81]. В совокупности все эти факторы наряду с прямым негативным воздействием СД на сердечно-сосудистую систему повышают риски развития ССЗ, включая ИМ, инсульт и хроническую сердечную недостаточность (СН). Клинические исследования показывают, что частота СН у пациентов СД находится в пределах 19-26%, а риск СН у пациентов с СД2 почти вдвое выше, чем в общей популяции и зависит от нескольких факторов риска, таких как большая длительность заболевания, ожирение, артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), микрососудистые осложнения СД и более высокий уровень NT-proBNP [31]. При этом при СД могут развиваться все фенотипы СН - СН с сохраненной ФВ (СНсФВ, ФВ ЛЖ $\geq 50\%$), СН с промежуточной ФВ (СНпФВ, ФВ

ЛЖ от 41 до 49%) и СН со сниженной ФВ (СНсФВ, ФВ ЛЖ $\leq 40\%$). Факторы риска, характерные для СНнФВ, включают мужской пол и наличие в анамнезе ССЗ, таких как ИМ. В прошлом СНнФВ была наиболее часто диагностируемым вариантом СН, при этом примерно половина случаев СНнФВ была связана с ишемической этиологией [105]. В настоящее время СНсФВ составляет примерно 50% среди всех пациентов с СН с продолжающимся ростом распространенности, особенно у пациентов с СД2, что вероятно сделает СНсФВ преобладающей формой СН в будущем [31]. По данным из эпидемиологических исследований ведущими факторами риска СНсФВ являются пожилой возраст, артериальная гипертензия, ожирение и малоподвижный образ жизни [3]. Ожидается, что большинство пациентов с СНсФВ будут иметь избыточную массу тела или ожирение, а современные представления говорят о важности ожирения и метаболических нарушений в развитии СН, особенно как причины системного воспаления, окислительного стресса и фиброза с последующими структурными и функциональными изменениями миокарда [115].

Хронически высокий уровень глюкозы в крови играет независимую роль в развитии ССЗ. Так в одном наблюдательном исследовании с участием 20 985 человек каждый 1% прироста гликированного гемоглобина был связан с увеличением риска СН на 30% независимо от других факторов, включая гипертензию, курение и ожирение [154]. Гипергликемия внутри клеток запускает определенные молекулярные сигнальные механизмы, например, полиоловый путь и путь протеинкиназы С, которые приводят к избыточному образованию активных форм кислорода (АФК) и накоплению конечных продуктов гликирования (КПГ) [62]. КПГ образуются в результате неферментативного гликозилирования липидов, липопротеинов и аминокислот. Вследствие этого усиливаются процессы фиброза и воспаления низкой интенсивности с последующим развитием диастолической дисфункции и сердечной недостаточности [4].

Гипергликемия также обладает негативным влиянием на эндотелий сосудов и способствует ускорению процесса атеросклероза. При СД2 наблюдается

повышение уровня атерогенных ЛПНП и их более быстрое окисление, что облегчает проникновение в сосудистую стенку [67]. Эти частицы рекрутируют моноциты, активируют ядерный фактор κB (NF- κB) и сигнальный путь, который стимулирует миграцию гладкомышечных клеток к интиме и способствует атеросклерозу. Гипергликемия подавляет продукцию оксида азота, параллельно увеличивая синтез эндотелина-1, E-селектина и молекул адгезии, таких как VCAM-1, ICAM-1 [98]. Помимо повреждения сосудистой стенки, хроническая гипергликемия снижает активность системы фибринолиза и повышает активность тромбоцитов, что способствует формированию прокоагуляционного состояния [128]. Свой вклад в эндотелиальную дисфункцию вносят и КППГ за счет провоспалительного действия, способствуя формированию нестабильности атеросклеротической бляшки и образованию тромбов [108].

Инсулинорезистентность также вовлечена в патогенез ССЗ при СД2. Резистентность к инсулину вызывает нарушение синтеза гликогена и обмена белков в скелетных мышцах и ингибирует активность липопротеинлипазы в адипоцитах, что приводит к повышенному высвобождению свободных жирных кислот и воспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6, ФНО α [119]. Кроме того, резистентность к инсулину в гепатоцитах за счет нарушения выработки глюкозы и метаболизма жирных кислот приводит к увеличению содержания триглицеридов и секреции ЛПОНП из печени [119]. Инсулинорезистентность вызывает эндотелиальную дисфункцию за счет снижения продукции оксида азота и увеличения высвобождения прокоагулянтных факторов, что наряду с хронической гипергликемией повышает риски агрегации тромбоцитов и тромбообразования [10]. Активация PI3K-пути, которая наблюдается внутри клеток на фоне инсулинорезистентности при сохранении интактным MAP-киназного пути вызывает митогенный эффект в эндотелиальных клетках и ускоряет процесс атеросклероза [171].

Оксидативный стресс играет важную роль в прогрессировании СД2 и развитии его осложнений. Высокий уровень глюкозы и инсулинорезистентность стимулируют выработку свободных радикалов, в первую очередь АФК.

Антиоксидантная система организма становится неспособной противодействовать усиленной генерации АФК, в результате чего возникший дисбаланс приводит к повреждению клеток различных тканей [24]. Хотя определенное количество АФК необходимо для нормальных внутриклеточных процессов, чрезмерная их продукция имеет негативные последствия. Так, оксидативный стресс усиливает инсулинорезистентность, вызывает нарушение секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы и способствует ускорению атеросклеротических процессов [134]. Оксидативный стресс нарушает включение проинсулиновых везикул в плазматическую мембрану и уменьшает их экзоцитоз в ответ на поступление глюкозы [136]. Он также активирует апоптотические процессы в клетках поджелудочной железы, приводя к потере β -клеток [180].

Развитие оксидативного стресса у пациентов с СД2 является одним из основных механизмов, который вносит вклад в повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний, за счет перекисного окисления липидов, эндотелиальной дисфункции, воспаления и активации тромбоцитов [137]. Свободные радикалы увеличивают синтез молекул клеточной адгезии, таких как Р-селектин, Е-селектин и VCAM-1 на тромбоцитах и эндотелиальных клетках, способствуя рекрутированию лейкоцитов и образованию тромбов. Кроме того, оксидативный стресс способствует образованию тромбоксана А₂ и простагландинов из арахидоновой кислоты [43]. Кроме того, оксидативный стресс также напрямую угнетает активность эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), тем самым снижая продукцию оксида азота, который является ключевым ингибитором агрегации тромбоцитов и играет важную роль в поддержании сосудистого гомеостаза [151]. Свободные радикалы могут перфорировать липидный би-слой эндотелиальных клеток, высвобождая тем самым воспалительные цитокины. Воспаление в стенке сосуда рассматривается как один из основных этапов в инициации атеросклероза, так как оно облегчает прохождение макрофагов через эндотелий сосудов и запускает образование пенистых клеток [35]. Оксидативный стресс также запускает пролиферацию эндотелиальных и сосудистых гладкомышечных клеток, тем самым усиливая процесс атерогенеза [137].

Фиброз характеризуется избыточным накоплением внеклеточного матрикса и изменением его состава в ответ на различные патологические процессы, что приводит к структурным и функциональным нарушениям различных органов. Показано, что изменения внеклеточного матрикса и утолщение базальной мембраны характерны для всех хронических осложнений СД [16]. Не являются исключением и ССЗ. Миокардиальный фиброз характеризуется отложением коллагена преимущественно в интерстиции и периваскулярно, прогрессирующим апоптозом кардиомиоцитов, периваскулярным фиброзом, утолщением и склерозом мелких коронарных сосудов, и утолщением базальной мембраны [63]. Интерстициальный фиброз связан с накоплением коллагена I и III типов с вовлечением как левого, так и правого желудочка [138]. Развитие фиброза является многофакторным и обуславливается хронической гипергликемией, инсулинорезистентностью, активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), гиперсекрецией цитокинов, хемокинов и ростовых факторов [17]. На фоне инсулинорезистентности происходит переключение метаболизма кардиомиоцитов в пользу митохондриального β -окисления жирных кислот, что приводит к накоплению миокардиальных липидов, активации ядерного фактора NF- κ B, митохондриальной дисфункции, апоптозу кардиомиоцитов и развитию фиброза [172]. РААС через ангиотензин II приводит к увеличению продукции трансформирующего фактора роста - TGF- β , который вовлечен в процесс фиброза, стимулируя синтез белков матрикса, ингибиторов протеаз и опосредуя трансдифференцировку миофибробластов [17]. Гипергликемия стимулирует пролиферацию фибробластов, и активирует транскрипцию и секрецию белков внеклеточного матрикса, а также стимулирует образование ангиотензина II и активацию сигнального каскада TGF- β [138]. Повышенная генерация АФК также может играть важную роль в активации фибробластов [164]. Провоспалительные цитокины, такие как ФНО- α и интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β) стимулируют пролиферацию фибробластов и усиливают синтез коллагена [17]. Миокардиальный фиброз, ассоциированный с СД, приводит к повышению

жесткости миокарда левого желудочка и связан с увеличением риска СНсФВ, которая наблюдается у пациентов с СД [33].

Хроническое воспаление является характерным признаком СД и в различных исследованиях показано отчетливое увеличение циркулирующих цитокинов, хемокинов, иммунных клеток и других биомаркеров воспаления [135]. Повышение воспалительных маркеров, таких как С-реактивный белок, ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α , ассоциировано с развитием нефропатии, ретинопатии и ССЗ [165]. Инфильтрация иммунных клеток является важным фактором развития и прогрессирования повреждения миокарда и дисфункции левого желудочка [158]. Кроме того, хроническое воспаление на фоне диабета способствует привлечению моноцитов в сосудистую стенку с образованием пенистых клеток и последующим увеличением атеросклеротической бляшки [78]. Помимо других негативных последствий, хроническое воспаление вызывает также эндотелиальную дисфункцию вследствие снижения уровня сосудорасширяющих медиаторов, таких как простагландины и оксид азота [165]. Все эти процессы, в конечном итоге, приводят к ускорению процесса атеросклероза, увеличению рисков тромбообразования и развитию сердечной недостаточности.

Ожирение является независимым фактором риска ССЗ и одной из основных причин развития таких заболеваний, как дислипидемия, СД и артериальная гипертензия [127127]. Жировая ткань, особенно висцеральная, секретирует биологически активные молекулы, которые регулируют различные процессы и играют важную роль в развитии ожирения, резистентности к инсулину, воспалительных и иммунных функциях, атеросклерозе и ССЗ [166]. Биологически активные молекулы высвобождаются адипоцитами, преадипоцитами и иммунными клетками, которые находятся в жировой ткани. Кроме того, адипоциты также способны продуцировать провоспалительные цитокины, особенно при хроническом субвоспалительном состоянии ожирения, и противовоспалительные цитокины.

Ожирение приводит к инсулинорезистентности и эндотелиальной дисфункции из-за действия продуктов метаболизма, таких как свободные жирные

кислоты, увеличения продукции провоспалительных цитокинов и действия адипокинов. Кроме того, периваскулярная жировая ткань способствует локальному воспалению, тем самым усугубляя процесс атеросклероза и эндотелиальную дисфункцию [30]. Развитие вялотекущего воспаления также связано со снижением чувствительности клеток к инсулину, которое приводит, в дальнейшем, к развитию нарушений углеводного обмена, с повышенным высвобождением АФК и повышением риска ССЗ [29].

Ожирение нередко связано и с высоким уровнем лептина, одним из ключевых адипокинов [189]. Лептин влияет на выработку оксида азота и активирует симпатическую систему. Также показано, что лептин способствует активации фибробластов, способствуя трансформации миофибробластов и индуцируя синтез коллагена [65]. Более того, лептин может обладать фиброгенным действием посредством индукции факторов роста, таких как TGF- β [125]. В свою очередь, адипонектин обладает противовоспалительными, кардиопротекторными и антиатерогенными свойствами и снижение его продукции при ожирении может поддерживать процесс хронического воспаления и способствовать миокардиальному фиброзу [189]. Адипонектин, кроме того, может модулировать ключевые механизмы, участвующие в атерогенезе, обладая способностью стимулировать выработку оксида азота, ослаблять действие проатерогенных факторов и стабилизировать коронарные бляшки [66]. Активация рецепторов адипонектина приводит к окислению жирных кислот в печени и скелетных мышцах, увеличению синтеза лактата скелетными мышцами, снижению печеночного глюконеогенеза, увеличению захвата глюкозы клетками, а также снижению продукции АФК [189].

Дислипидемия является очень распространенным метаболическим нарушением, связанным с СД, и характеризуется гипертриглицеридемией, снижением уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и повышением уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [14]. Гипертриглицеридемия - характерный признак инсулинорезистентности и является результатом увеличения производства и снижения клиренса липопротеинов, переносящих

триглицериды, в первую очередь, липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) [11]. Высокий уровень циркулирующих СЖК на фоне инсулинорезистентности увеличивает выработку триглицеридов в печени. Повышение уровня липопротеинов, богатых триглицеридами, обычно связано со снижением ЛПВП и увеличением ЛПНП. Гипертриглицеридемия стимулирует ферментативную активность белка-переносчика эфира холестерина (СЕТР), который облегчает перенос триглицеридов из богатых триглицеридами липопротеинов в ЛПВП и ЛПНП в обмен на эфиры холестерина [175]. Обогащенные триглицеридами ЛПВП подвергаются ускоренному распаду, тем самым снижается их уровень в крови. С другой стороны, уровни малых плотных, обогащенных триглицеридами, ЛПНП повышаются. Кроме того, наблюдается удвоение доли гликированного апоВ даже при достаточно хорошо контролируемом СД, что ускоряет процесс атерогенеза [146].

Существует связь между ССЗ и уровнями холестерина и триглицеридов в сыворотке крови у пациентов с СД. Риск ИБС выше при любом уровне холестерина в сыворотке у пациентов с диабетом, и связь ССЗ с гипертриглицеридемией сильнее у пациентов с СД, чем в общей популяции [175].

1.2 Биологические маркеры сердечно-сосудистых заболеваний и сердечной недостаточности

1.2.1 Галектин-3

Галектин-3 (Гал-3) экспрессируется различными типами клеток, обладает способностью связываться с внеклеточными гликопротеинами и активировать процесс образования коллагена 1 типа фибробластами, принимая участие в процессе фиброза [39]. Высокие уровни Гал-3 связаны с повышенным риском сердечно-сосудистых событий, таких как СН, инфаркт миокарда, дилатационная

кардиомиопатия [113]. У пациентов с ИМ уровни Гал-3 в сыворотке повышались сразу после развития инфаркта, а затем снижались в течение 5 дней [19]. В нескольких исследованиях также изучалась прогностическая ценность Гал-3. Так повышенный уровень Гал-3 был независимым предиктором смертности у пациентов с острой СН [87]. У пациентов с ИБС пороговое значение Гал-3 27,7 нг/мл в плазме крови прогнозировало смертность от сердечно-сосудистых заболеваний [90].

Также известно, что внутриклеточные уровни Гал-3 влияют на воспалительные процессы посредством различных механизмов. Гал-3 является важным регулятором в условиях острого и хронического воспаления, участвуя в хемоаттракции моноцитов/макрофагов, клиренсе нейтрофилов, опсонизации апоптотических нейтрофилов и дегрануляции тучных клеток, а также может связываться с белком-интегрином на клеточной поверхности, способствуя адгезии между нейтрофилами и клетками эндотелия сосудов посредством изменения межклеточного взаимодействия [45].

Экспрессия Гал-3 увеличивается в нестабильных бляшках по сравнению со стабильными областями, а макрофаги человека, обработанные Гал-3, показывают 11-кратное увеличение хемотаксиса моноцитов, что говорит о вовлечении данного биомаркера в процессы атерогенеза [39]. Уровень Гал-3 в плазме имеет положительную корреляцию с толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий и повышается у пациентов с атеросклерозом сонных артерий по сравнению со здоровым контролем [89]. Кроме того, уровень Гал-3 увеличивается по мере прогрессирования атеросклероза, особенно в определенных популяциях пациентов, таких как пациенты с синдромом обструктивного апноэ во сне и пациенты с СД2 [45].

Существуют несколько механизмов, посредством которых внеклеточный галектин-3 способствует фиброзу. Гал-3 может активировать фибробласты, способствовать фиброзу путем модулирования иммунновоспалительных реакций и ангиогенеза, а также образовывать лектин-сахаридные связи на клеточных

поверхностях, что приводит к захвату рецептора TGF- β внутрь этих связей и может усиливать профибротическую передачу сигналов [157].

1.2.2 Обмен коллагена

Коллаген 1 типа представляет собой гетеротримерную молекулу, которая во время своего синтеза претерпевает ряд посттрансляционных модификаций с образованием цепей проколлагена, которые затем секретируются во внеклеточное пространство и расщепляются специфическими протеиназами [39]. К маркерам, отражающим этот процесс, относится С-концевой пропептид проколлагена 1 типа (P1CP). Различные экспериментальные и клинические наблюдения показали, что высокие концентрации P1CP в сыворотке крови связаны с гистоморфологически подтвержденным текущим фиброзом в тканях, в том числе в сердечной мышце [132].

Другим важным коллагеном является коллаген 3 типа, волокна которого имеют относительно небольшой диаметр и синтезируются сердечными фибробластами. Амино-концевой пропептид проколлагена 3 типа (P3NP) представляет собой продукт расщепления коллагена, который служит серологическим маркером ремоделирования миокарда, отражая наличие фиброза [41]. Исследования показывают, что уровни P3NP значительно выше у пациентов с дилатационной кардиомиопатией, чем у здорового контроля, коррелируют с количеством коллагена 3 типа в сердечной мышце и имеют прогностическое значение в отношении сердечно-сосудистых исходов [69]. Также было показано, что накопление коллагена влияет на жесткость миокарда при гипертонической болезни и диабетической кардиомиопатии [123]. Кроме того, уровни P3NP положительно коррелируют с диастолической дисфункцией у пациентов с СН как со сниженной фракцией выброса (СНсФВ), так и сохранный фракцией выброса [39,22]. Взаимосвязь ИБС и P3NP не зависит от массы левого желудочка и

функции левого желудочка, а уровень P3NP прямо коррелирует с тяжестью ИБС [86].

Матриксные металлопротеиназы (ММР) представляют собой семейство цинк-зависимых эндопептидаз, принимающих участие в ремоделировании тканей за счет влияния на экстрацеллюлярный матрикс [177]. При сердечно-сосудистых заболеваниях сердечная мышца подвергается патологическому ремоделированию, в том числе под воздействием ММР. ММР-9 играет важную роль в деградации внеклеточного матрикса при широком спектре физиологических и патофизиологических процессов. Концентрация ММР-9 значительно повышается при некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях, включая артериальную гипертензию, фибрилляцию предсердий и ИМ [5]. Активность ММР-9 связана с процессом постинфарктного ремоделирования желудочков и прогрессирования СН [87]. Повышенная активность ММР-9 также приводит к усилению деградации эластина и снижению эластичности [1]. С другой стороны, изменение активности тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 (ТИМР-1) связано с накоплением нестабильных продуктов деградации фибрина, что приводит к неправильному отложению коллагена [118]. Кроме того, было показано, что ТИМР-1 может быть потенциальным прогностическим биомаркером для развития ИБС и ИМ, а его уровни значительно повышаются в ранней фазе ишемии головного мозга [192]. Так в проспективном когортном исследовании более высокий уровень ТИМР-1 был тесно связан с повышенным риском сердечно-сосудистой смертности после ИМ [168]. Другие исследования также предполагают, что повышение уровня ММР-9 и снижение активности ТИМР-1 могут предрасполагать к развитию сердечно-сосудистых заболеваний [70]. Предполагается, что повышение уровня ТИМР-1 в сыворотке может быть адаптивным ответом на повышенную активность ММР-9 с целью уравнивания чрезмерной протеолитической активности. Между тем, ТИМР-1 также известен как регулятор других биологических процессов, в том числе роста клеток, апоптоза, ангиогенеза и воспаления [192].

1.2.3 Маркеры сердечной недостаточности

sST2 является членом надсемейства Toll-подобных/интерлейкин (ИЛ)-1 рецепторов и принимает участие в процессах воспаления и фиброза. Сердечные фибробласты и кардиомиоциты продуцируют sST2 в ответ на стресс и перегрузку. Уровни sST2 обычно повышаются с возрастом и напрямую связаны с наличием СД и АГ [99]. Концентрации sST2 также связаны с более высокими конечно-систолическими размером и объемом левого желудочка, и более низкой фракцией выброса [116]. Концентрации sST2 надежно предсказывают сердечно-сосудистую смертность как у пациентов с СН, так и без нее. Так уровень sST2 был значительно выше у тех пациентов с одышкой, у которых была диагностирована острая СН [7]. sST2 также имеет диагностическую ценность и при хронической СН. Так в одном исследовании sST2 был значимым предиктором всех конечных точек, включая сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда, усугубление СН и госпитализацию по поводу СН [25]. Кроме того, sST2 был включен в обновленные рекомендации Американского колледжа кардиологов/Американской кардиологической ассоциации в 2017 году для оценки прогноза СН [179].

N-концевой натрийуретический пропептид (NT-pro-BNP) наиболее изученный маркер развития СН, который рекомендуется действующими практическими рекомендациями не только для диагностики СН, но и для прогноза и контроля лечения [126]. Натрийуретический пептид (BNP) оказывает множество физиологических эффектов, в частности вызывает снижение тонуса сосудов за счет расслабления гладких мышц, что приводит к снижению постнагрузки. Кроме того, он вызывает перемещение жидкости в интерстициальное пространство, что приводит к уменьшению преднагрузки [174]. Помимо описанных выше эффектов, он уменьшает пролиферацию фибробластов и гладкомышечных клеток, активность симпатической нервной системы, синтез альдостерона и его высвобождение из надпочечников [93]. Миокардиальный стресс индуцирует

синтез pro-BNP который расщепляется на биологически активный BNP и неактивный N-концевой пептид, NT-proBNP с последующим выделением обоих пептидов в кровь. NT-proBNP коррелирует с риском СН у людей с СД2 и с неблагоприятными исходами у пациентов с СН [31]. Так, в исследовании ADVANCE было продемонстрировано, что NT-proBNP предсказывает риск развития СН и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД2 [117]. А в исследовании SAVOR-TIMI было получено, что у людей с СД2 без известных ССЗ, но с повышенным уровнем NT-proBNP риск СН был в 3 раза выше, чем у людей с известными ССЗ и нормальным уровнем NT-proBNP [142].

Между тем, хотя взаимосвязь ряда биомаркеров с риском развития СН при СД2 установлена, в вышеприведенных исследованиях не была отдельно оценена предикторная ценность данных биомаркеров и других параметров в отношении риска развития различных фенотипов СН. Учитывая, что в развитии СНсФВ и СНнФВ играют роль различные детерминирующие факторы, можно ожидать, что и набор предикторов их развития будет различаться. Индикация персонифицированных предиктивных биомаркеров для СНсФВ является одной из задач настоящего исследования. Кроме того, в настоящем исследовании планируется оценить возможность использования биомаркеров для предикции развития СН несмотря на проводимую терапию иНГЛТ2. Решение этой задачи позволит как оценить вклад тех или иных механизмов в реализацию эффектов данной группы препаратов, так и идентифицировать когорты пациентов, нуждающихся в иных методах снижения риска развития СН.

1.2.4 Адипокины

Изучается и роль некоторых адипокинов в развитии ССЗ у пациентов с СД2. Было показано, что высокий уровень адипонектина был связан со снижением риска ИБС у мужчин с СД2, а снижение его уровня было связано с гипертрофией левого желудочка и развитием диастолической дисфункции [71,147]. Недавний

мета-анализ показал, что правастатин, используемый для первичной и вторичной профилактики ССЗ, повышает уровень циркулирующего адипонектина, что может быть одним из механизмов, лежащим в основе кардиопротективного действия правастатина при атеросклерозе [149]. Однако роль адипонектина при развитии СН остается не до конца ясной, поскольку показано, что у пациентов с СН значительно повышается уровень адипонектина [15]. Также высокий уровень адипонектина в сыворотке крови связан с прогрессированием СН и более худшим прогнозом [102]. Предполагается, что это увеличение, во многом, связано с развитием в миокарде резистентности к адипонектину и нарушением передачи сигналов адипонектина. Другим вероятным объяснением является то, что повышение адипонектина возникает как компенсаторный механизм при прогрессировании СН и повышенный уровень адипонектина отражают метаболические нарушения у таких пациентов [88].

В свою очередь, высокие уровни лептина также связаны с гипертрофией левого желудочка и нарушением диастолической функции сердца [129]. Согласно одному крупному проспективному исследованию более высокие концентрации лептина в плазме у мужчин с гиперхолестеринемией были связаны с повышенным риском развития коронарного сосудистого события в будущем и высокий уровень лептина был независимым предиктором развития такого события [2]. Однако в другом исследовании не было получено данных, подтверждающих роль лептина как независимого фактора риска ИБС [34]. Исследования лептина как маркера ССЗ продолжаются и, к примеру, в популяции пожилых пациентов уровень лептина был положительно связан с развитием СН и ССЗ [85]. Сходные данные получены и у пациентов с установленной ИБС. Так высокий уровень лептина в плазме был предиктором развития СН, ОКС или инсульта у пациентов с ИБС независимо от установленных факторов риска [130]. А у пациентов с СН отмечается увеличение уровня лептина в сыворотке крови по сравнению со здоровым контролем [148]. Кроме того, мета-анализ 8 исследований случай-контроль, выявил значимую ассоциацию уровня лептина с возникновением ИБС и

инсульта. При этом риск ИБС возрастал на 4% с каждой дополнительной единицей уровня лептина [187].

1.3 Обзор группы ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа

Поскольку у пациентов с СД2 имеют место дополнительные факторы риска ССЗ, такие как абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия, в настоящее время, основное внимание в стратегиях лечения уделяется многофакторному подходу, направленному на все факторы риска, а не только контроль уровня глюкозы. Со временем стало понятно, что помимо непосредственно сахароснижающего эффекта, препараты для лечения СД2 в идеале должны иметь положительные плеiotропные эффекты, преимущественно на ССЗ и их исходы. В настоящее время разработано несколько препаратов с доказанным кардиопротективным эффектом. К ним относятся представители класса ингибиторов натрий глюкозного ко-транспортера 2 типа (иНГЛТ-2). Ряд исследований и мета-анализов показал, что иНГЛТ-2 значительно снижают риск развития СН и госпитализации по поводу СН у пациентов с СД2, а некоторые препараты этого класса достоверно снижают СС-смертность [139].

В физиологических условиях натрий глюкозного ко-транспортеры 2 типа (НГТ2), расположенный в сегменте S1 проксимальных канальцев, реабсорбирует 97% профильтрованной глюкозы. Экспрессия и активность НГТ2 усиливается в клетках проксимальных канальцев при СД, что способствует поддержанию гипергликемии. Основное сахароснижающее действие иНГЛТ-2 заключается в подавлении реабсорбции глюкозы в почках, что, в свою очередь, вызывает глюкозурию и, таким образом, непосредственно снижает уровень глюкозы в крови. Механизм действия иНГЛТ-2 не зависит от инсулина, поэтому риск гипогликемии минимален, а сахароснижающий эффект имеет место независимо от уровня секреции инсулина и уровня инсулинорезистентности. Кроме того, снижая гликемию и проявления глюкозотоксичности, иНГЛТ-2 могут косвенно

способствовать коррекции дисфункции β -клеток поджелудочной железы и резистентности к инсулину, которые имеют место при СД2 [37].

Помимо сахароснижающего эффекта, иНГЛТ-2 оказывают различные метаболические эффекты. Исследования показывают, что у пациентов, получающих лечение иНГЛТ-2 происходит снижение массы тела в среднем на 2-3 кг вследствие глюкозурии, при этом большая часть данного снижения объясняется потерей жировой массы [27]. Важно также отметить, что уменьшается количество висцеральной и эктопированной жировой ткани, что может детерминировать уменьшение выраженности воспаления. Наряду с этим наблюдается сдвиг в использовании в качестве энергетического субстрата свободных жирных кислот, а кетоновые тела улучшают образование АТФ в кардиомиоцитах [44]. Согласно данным мета-анализа лечение иНГЛТ-2 приводит к статистически значимому снижению уровни мочевой кислоты, вероятно за счет усиления ее экскреции с мочой [190]. Кроме того, опубликованы различные исследования, демонстрирующие, что иНГЛТ-2 незначительно повышают уровень ЛПВП и снижают соотношение холестерина ЛПНП и ЛПВП, вызывают снижение сывороточного лептина и повышение уровня адипонектина, что может быть следствием уменьшения количества жировой ткани [143].

Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа также обладают гемодинамическими эффектами, которые относятся к плеiotропным свойствам данной группы препаратов. На фоне глюкозурии возникает транзиторный натрийурез за счет ингибирования обратного всасывания ионов натрия в канальцах с последующим установлением нового равновесия при пониженном уровне натрия в организме. Стоит отметить, что иНГЛТ-2 приводят к большему сокращению интерстициального объема жидкости нежели внутрисосудистого, как другие диуретики, что все равно снижает преднагрузку на сердце [184]. иНГЛТ-2 также уменьшают постнагрузку за счет снижения артериального давления без увеличения частоты сердечных сокращений. Хотя точный механизм антигипертензивного эффекта не до конца изучен, он, вероятно, опосредован осмотическими эффектами иНГЛТ-2. Терапия иНГЛТ-2 ассоциирована со

снижением артериального давления на 3-5 мм.рт.ст. как при наличии АГ, так и в ее отсутствие [143]. Нормализация АД сохраняется даже в случае наличия ХБП, что говорит о возможном снижении симпатической активности у пациентов, получающих иНГЛТ-2 [144]. Об этом также говорит тот факт, что несмотря на снижение АД, не наблюдается увеличения частоты сердечных сокращений на фоне приема иНГЛТ-2. Повышение симпатической активности способствует не только развитию АГ, но и усугубляет течение СН. В исследовании ипраглифлозина среди пожилых пациентов с СН, лечение ипраглифлозином улучшало симпатическую нервную активность по данным сцинтиграфии сердца [72]. Предполагается, что иНГЛТ-2 будут уменьшать сенсорную нервную деятельность почек параллельно с подавлением активации центральных рефлекторных механизмов, способствующих системной активации симпатической нервной системы [6].

В 2015 году было опубликовано исследование сердечно-сосудистых исходов эмпаглифлозина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (EMPA-REG OUTCOME), в котором приняли участие 7020 человек с СД2, рандомизированных в группу эмпаглифлозина или плацебо в течение среднего периода наблюдения 3,1 года [188]. Исходно почти все пациенты (6964 (99,2%)) имели ССЗ, определяемые как один или несколько предшествующих ИМ, ОНМК или эпизодов нестабильной стенокардии, многососудистое поражение коронарных артерий, однососудистое поражение коронарных артерий и положительный стресс-тест. Первичной комбинированной конечной точкой была 3Р-МАСЕ, то есть время до первого возникновения смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатального инсульта или нефатального инфаркта миокарда. Хотя EMPA-REG OUTCOME был спланирован для подтверждения не худшей сердечно-сосудистой безопасности, чем плацебо, однако исследование продемонстрировало превосходство эмпаглифлозина в отношении сердечно-сосудистых событий. По результатам исследования наблюдалось значимое снижение комбинированной конечной точки, включающей 3Р-МАСЕ, смертности от всех причин, сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций по поводу СН.

3P-MACE была зарегистрирована у 10,5% пациентов, получавших эмпаглифлозин, по сравнению с 12,1% пациентов, получавших плацебо (OR= 0,86, 95%ДИ 0,74–0,99, p=0,04). Анализ госпитализаций по поводу СН (вторичная конечная точка) в исследовании EMPA-REG OUTCOME показал, что преимущества эмпаглифлозина были одинаковыми у пациентов как с СН в начале исследования, так и без нее. Терапия эмпаглифлозином приводила к значимому снижению риска госпитализаций по поводу СН на 35%. Снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний также наблюдалось в обоих случаях: сердечно-сосудистая смерть случилась у 3,2% пациентов, получавших эмпаглифлозин, по сравнению с 5,3% пациентов, получавших плацебо среди пациентов без СН в анамнезе, и в 8,2% случаев против 11,1% для пациентов с исходной СН. Дальнейший анализ показал, что положительный эффект эмпаглифлозина на сердечно-сосудистую систему не зависел от сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний и функции почек [170].

В дальнейшем было проведено еще два исследования по оценке сердечно-сосудистых исходов и эффективности канаглифлозина и дапаглифлозина соответственно. Исследование CANVAS было рандомизированным контролируемым исследованием, предназначенным для оценки сердечно-сосудистой безопасности канаглифлозина по сравнению с плацебо в дополнение к стандартному лечению у 4330 пациентов с СД2 и либо установленным ССЗ, либо множественными факторами сердечно-сосудистого риска (возраст ≥ 50 лет, дислипидемия, АГ, курение, длительность СД2 ≥ 10 лет или альбуминурия). Первичная комбинированная конечная точка (смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатальный ИМ или нефатальный инсульт) 26,9 на 1000 пациенто-лет для канаглифлозина по сравнению с 31,5 1000 пациенто-лет для плацебо (OR=0,86, 95% ДИ 0,75–0,97, p=0,08). Канаглифлозин значимо снижал частоту госпитализаций по поводу СН, однако значимого снижения смертности получено не было [111]. Снижение риска госпитализаций по поводу СН составило 35% для канаглифлозина по сравнению с плацебо. Популяция пациентов в исследовании CANVAS включала только 65,6% пациентов с установленным ССЗ, в отличие от

популяции пациентов в EMPA-REG OUTCOME, в котором 99% участников имели ССЗ. Суб-анализ показал также, что канаглифлозин превосходил плацебо в отношении 3Р-МАСЕ только в группе вторичной профилактики и не отличался от плацебо в группе первичной профилактики [91]. DECLARE-TIMI было первым исследованием иНГЛТ-2, которое включало большинство пациентов без установленного ССЗ, а с имеющимися факторами риска, то есть 59% пациентов имели несколько факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (мужчины в возрасте ≥ 55 лет или женщины в возрасте ≥ 60 лет, дислипидемия, АГ, курение), тогда как только у 41% пациентов имели установленное ССЗ. Как и ожидалось, исследование продемонстрировало, что дапаглифлозин не хуже плацебо в плане сердечно-сосудистой безопасности. Первичная комбинированная конечная точка (смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатальный ИМ или нефатальный инсульт) возникла у 8,8% пациентов, получавших дапаглифлозин, по сравнению с 9,4% пациентов, получавших плацебо (ОР= 0,93,95% ДИ 0,84–1,03, $p=0,17$) Дапаглифлозин не оказал значимого влияния на 3Р-МАСЕ или сердечно-сосудистую смертность, но также снижал количество госпитализаций по поводу СН [173]. Это снижение составило 27% по сравнению с группой плацебо и не зависело от таких исходных параметров как наличие/отсутствие СН перед включением в исследование, уровень СКФ (больше 90, меньше 60, 60-90) и наличия/отсутствия установленных ССЗ. Однако даже при рассмотрении только пациентов с исходно установленным ССЗ, дапаглифлозин не имел преимуществ ни в отношении 3Р-МАСЕ, ни в отношении смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

Мета-анализ всех трех исследований показал общее снижение 3Р-МАСЕ на 14%, снижение комбинированной точки (госпитализации по поводу СН и смертность от сердечно-сосудистых причин) на 23% и снижение прогрессирования хронической болезни почек на 45% [185]. Полученные положительные результаты были воспроизведены и в крупных исследованиях в «реальной жизни» [73]. В дальнейшем было также проведено исследование ещё одного иНГЛТ-2 – эртуглифлозина [28]. Всего в исследование VERTIS-CV было

включено 8246 пациентов, за которыми наблюдали, в среднем, 3,5 года. Пациенты имели установленные ССЗ с вовлечением коронарных, цереброваскулярных, или периферических артерий. За время наблюдения в группе эртуглифлозина сердечно-сосудистые события случились у 653 из 5493 пациентов (11,9%), а в группе плацебо у 327 из 2745 пациентов (11,9%) (ОР= 0,97; 95% ДИ 0,85-1,11; $p < 0,001$ для не меньшей безопасности). Смерть от сердечно-сосудистых причин или госпитализация по поводу СН случилась у 444 из 5499 пациентов (8,1%) в группе эртуглифлозина и у 250 из 2747 пациентов (9,1%) в группе плацебо (ОР=0,88; 95,8% ДИ 0,75-1,03; $p = 0,11$ для лучшей безопасности). Таким образом, в этом исследовании добавление эртуглифлозина у пациентов с СД2 не имело преимуществ в плане вторичной профилактики ССЗ. Смертность от сердечно-сосудистых причин и количество госпитализаций по поводу СН значимо не отличались между исследуемыми группами. Исследуемая популяция пациентов была, в целом, аналогична той, которая исследовалась в других клинических испытаниях. Дозы эртуглифлозина были фармакологически сопоставимы с другими иНГЛТ-2 в отношении ингибирования натрий-глюкозных ко-транспортеров. Сходными были и фармакодинамические эффекты в отношении уровня гликированного гемоглобина, массы тела и АД.

Хотя прямое сравнение между эффектами препаратов может быть проведено только в непосредственных исследованиях, неизбежно возникает вопрос полученных в исследованиях иНГЛТ-2 сходств и различий в исходах. Все иНГЛТ-2 продемонстрировали безопасность (не меньшую эффективность) в отношении ЗР-МАСЕ по сравнению с плацебо. Однако значимое превосходство над плацебо в отношении ЗР-МАСЕ было продемонстрировано только для эмпаглифлозина и для канаглифлозина в исследовании CREDENCE, в которой оценивалось влияние канаглифлозина у пациентов с СД2 и хронической болезнью почек [124]. В свою очередь дапаглифлозин и эртуглифлозин не продемонстрировали улучшение исходов по ЗР-МАСЕ по сравнению с плацебо. Кроме того, в исследовании EMPA-REG OUTCOME снижение относительного риска сердечно-сосудистой смерти для эмпаглифлозина по сравнению с плацебо

составил 38% (ОР 0,62; 95% ДИ 0,49–0,77, $p < 0,001$). Однако снижение относительного риска не достигло статистической значимости ни в исследовании CANVAS, ни в исследовании DECLARE-TIMI, ни в исследовании VERTIS-CV. При этом отсутствие различий сохраняется независимо от того, анализируются ли популяции пациентов в данных исследованиях в целом или только среди пациентов с исходным установленным ССЗ, а исследование VERTIS-CV, во многом, повторяло дизайн исследования EMPAREG-OUTCOME, за исключением более высокой доли пациентов с СН (24%) по сравнению с другими иНГЛТ-2 (10–15%). В свою очередь, суб-анализ исследования EMPAREG-OUTCOME показал, что кардиопротекторный эффект эмпаглифлозина проявляется независимо от того, какое количество факторов риска контролировалось до включения в исследование. Даже у пациентов с хорошо контролируемыми традиционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, госпитализации по поводу сердечной недостаточности, смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и ЗР-МАСЕ снижается при применении эмпаглифлозина [59]. Кроме того, это согласуется с предыдущими анализами подгрупп исследования EMPA-REG OUTCOME, в которых также было обнаружено снижение сердечно-сосудистого риска независимо от предшествующего аортокоронарного шунтирования, заболевания периферических артерий, сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий, хронической болезни почек, возраста, пола и гликемического контроля. Таким образом, снижение сердечно-сосудистого риска при применении эмпаглифлозина не зависит от наличия сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний или классических факторов риска [133].

С другой стороны, все иНГЛТ-2 имеют значимое преимущество в отношении госпитализаций по поводу СН по сравнению с плацебо. Как в исследовании EMPA-REG OUTCOME, так и в исследовании CANVAS наблюдалось значимое снижение риска данного исхода (35% и 33% соответственно). Post hoc анализы обоих исследований показали аналогичное снижение риска госпитализаций при применении канаглифлозина и

эмпаглифлозина независимо от исходного возраста, пола, ИМТ, уровня HbA1c или артериального давления, функции почек [133]. Влияние дапаглифлозина на риск госпитализации по поводу СН также существенно не зависело от исходного возраста и длительности СД2. Однако дальнейшие исследования дапаглифлозина и эмпаглифлозина у пациентов с СД2 и СН вызвали дополнительные вопросы. В исследовании DAPA-HF дапаглифлозин значительно снижал риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с плацебо у пациентов с СД2 и сниженной фракцией выброса [100]. В исследование было включено 4744 пациента с СНнФВ и II–IV классом СН как с СД2, так и без него. После медианы наблюдения 18 месяцев первичной конечной точки достигли 386 из 2373 пациентов (16,3%) в группе дапаглифлозина и 502 пациента из 2371 пациента (21,2%) в группе плацебо (ОР 0,74, 95% ДИ 0,65–0,85, $p < 0,001$). Положительные эффекты дапаглифлозина наблюдались в отношении симптомов СН, снижения уровня NT-proBNP и общей смертности. Кроме того, преимущества в отношении первичной конечной точки были одинаковыми для лиц как с ишемической, так и неишемической этиологией СН, а также у лиц с фракцией выброса выше или ниже медианы фракции выброса в исследуемой популяции. В свою очередь, эмпаглифлозин в исследовании EMPEROR-reduced у сходной популяции пациентов снижал риск комбинированной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых заболеваний и госпитализация по поводу СН), хотя и без значимого снижения сердечно-сосудистой или общей смертности в отдельности [106]. Стоит также отметить, что пациенты в EMPEROR-Reduced, по сравнению с DAPA-HF, имели более низкую фракцию выброса (27% против 31%), более высокие исходные значения NT-proBNP (1900 против 1430 пг/мл) и худшую функцию почек (61 против 66 мл/мин/1,73 м²).

Безусловно, одним из возможных объяснений различий в результатах между ИНГЛТ-2 может быть непосредственно дизайн самих исследований. Критерии включения не были полностью стандартизированными, а популяции пациентов полностью идентичными. В исследование EMPA-REG и VERTIS-CV включались только пациенты с установленным ССЗ, а в исследования CANVAS и DECLARE-

ТІМІ включались как пациенты с установленным ССЗ, так и имеющие множественные факторы риска сердечно-сосудистых событий. Исходная функция почек также играет важную роль в прогнозировании кардиоренальных исходов, и, возможно, частично объясняет полученные в исследованиях различия по сердечно-сосудистым исходам. Это подтверждается данными о том, что в ситуации более низкой фильтрационной функции почек иНГЛТ-2 обеспечивают большее снижение риска госпитализаций по поводу СН [185].

Другими возможными объяснениями могут быть различия в фармакологии и в молекулярной структуре, которые напрямую связаны с селективностью отдельных иНГЛТ-2 к натрий-глюкозным-ко-транспортерам. Так эмпаглифлозин демонстрирует самую высокую относительную селективность, будучи более чем в 2500 раз более селективным в отношении переносчиков 2 типа, чем переносчиков 1 типа. У дапаглифлозина относительная селективность выше >1100 раз, а у канаглифлозина >250 раз [145]. Хотя период полувыведения, метаболизм и элиминация этих препаратов очень сходная, существуют различия в биодоступности препаратов: для канаглифлозина 65%, для эмпаглифлозина 60% и почти 100% для эртуглифлозина. Объем распределения и связывание с белками плазмы также имеют отличия для различных иНГЛТ-2. Так эмпаглифлозин связывается с белками плазмы на 86%, в то время как все остальные иНГЛТ-2 более чем на 90% [144]. Тем не менее остаются не до конца ясным имеющиеся различия в сердечно-сосудистых исходах между иНГЛТ-2, особенно принимая во внимание очень сходные популяции пациентов в EMPA-REG и VERTIS-CV, а также высокую селективность эртуглифлозина в отношении НГТ2, которая выше дапаглифлозина и наиболее близка к эмпаглифлозину.

Ингибирование НГТ2 в проксимальных канальцах нефрона приводит к снижению обратного всасывания натрия и глюкозы и способствует суточной потере с мочой до 100 г глюкозы (200–300 ккал), натрийурезу и осмотическому диурезу, опосредованному глюкозой [37]. Это улучшает различные метаболические показатели, включая гликемический контроль, артериальное давление, массу тела, липидный профиль и нормализует функцию почек. Однако

положительное влияние на сердечно-сосудистые исходы, которое наблюдается в исследованиях иНГЛТ-2, сложно связать только с улучшением метаболических показателей, поскольку статистически значимые различия для отдельных исходов возникают намного раньше, чем улучшение метаболических параметров. В связи с этим было предложено некоторое количество теорий, пытающихся объяснить положительное влияние иНГЛТ-2 на сердечно-сосудистые исходы. Эти теории включают такие механизмы как снижение артериального давления, увеличение натрийуреза и снижение количества интерстициальной жидкости, улучшение метаболизма кардиомиоцитов, ингибирование симпатической нервной системы, замедление ремоделирования сердца, предупреждение ишемии, ингибирование сердечного натрий-водородного обменника и ряд других механизмов.

иНГЛТ-2 способствуют уменьшению объема интерстициальной жидкости и циркулирующей крови за счет усиления диуреза и натрийуреза, но без сопутствующего повышения активности симпатической нервной системы [144]. Кроме того, ингибирование натрий-глюкозных ко-транспортеров приводит к увеличению доставки натрия к плотному пятну, что запускает тубулогломерулярную обратную связь и приводит к сужению афферентных артериол с последующим устранением гиперфльтрации, которая характеризует ранние стадии диабетической нефропатии [38]. Повышение энергоэффективности миокарда за счет перехода на утилизацию кетонов также описывается как возможный механизм положительного влияния иНГЛТ-2. Помимо этого механизма, описана также активация фермента сиртуина 1 (SIRT1) и протеинкиназы, активируемой аденозинмонофосфатом, которые обладают противовоспалительным действием в миокарде, а также прямое ингибирование миокардиального Na/H-обменника, что повышает чувствительность к эндогенным натрийуретическим пептидам и уменьшает гипертрофию кардиомиоцитов, фиброз и ремоделирование миокарда [122]. Также было показано, что иНГЛТ-2 могут регулировать митохондриальную функцию в кардиомиоцитах. СД2 характеризуется выраженным нарушением ультраструктуры миокардиальных митохондрий, снижением электронной плотности матрикса, потерей и слиянием

крист, в то время как при терапии эмпаглифлозином наблюдается улучшение в структуре митохондрий [83]. Другое исследование показало, что эмпаглифлозин ингибирует сепарацию митохондрий и способствует нормализации размера и количества митохондрий, стимулирует аутофагию в сердце крыс с СД [103].

Отдельного обсуждения требуют особенности влияния иНГЛТ-2 на почечные исходы и прогрессирование хронической болезни почек у пациентов с СД2. Согласно мета-анализу, опубликованному в 2019 году в журнале *The Lancet*, иНГЛТ-2 снижают риски возникновения показаний к диализу, трансплантации почек или смерти из-за болезни почек на 33%, а также риск развития терминальной стадии болезни почек на 35% по сравнению с плацебо, без различий в эффектах между исследованиями. [112]. При этом ренопротекция имеет место при различных исходных уровнях скорости клубочковой фильтрации (СКФ), в том числе при ХБП 4 стадии. Положительное влияние иНГЛТ-2 на почечные исходы было показано и в рандомизированных исследованиях, специально проведенных с целью оценки почечных исходов. В исследовании CREDENCE оценивалось влияние канаглифлозина на почечные исходы у пациентов с СД2, СКФ от 30 до <90 мл/мин/1,73 м² и с тяжелой альбуминурией. Комбинированная конечная точка, включавшая наступление терминальной почечной недостаточности, удвоение уровня креатинина или смерть от почечных причин, была значимо ниже в группе канаглифлозина по сравнению с плацебо (ОР 0,66, 95% ДИ 0,53–0,81; $p < 0,001$) [124]. В исследовании DAPA-СКД были включены пациенты с тяжелой альбуминурией и СКФ от 25 до <75 мл/мин/1,73 м² с СД2 или без него. Количество случаев достижения комбинированной конечной точки, включавшей снижение СКФ $\geq 50\%$, наступление терминальной почечной недостаточности или смерть от почечных причин, было значимо в группе дапаглифлозина [49]. Результаты международного исследования иНГЛТ-2 в реальной клинической практике у пациентов с СД2 (CVD-REAL) также продемонстрировали, что прием иНГЛТ-2 связан с более медленным снижением СКФ по сравнению с другими сахароснижающими препаратами [50]. В свою очередь, согласно результатам исследования японской базы данных пациентов с

хронической болезнью почек назначение иНГЛТ-2 было связано со значительно более низкой скоростью снижения СКФ и снижением риска наступления терминальной почечной недостаточности по сравнению с другими сахароснижающими препаратами [107]. Преимущества иНГЛТ-2 были одинаковыми вне зависимости от наличия/отсутствия протеинурии, СКФ (<60 против ≥ 60 мл/мин/1,73 м²), возраста (<65 лет по сравнению с ≥ 65 лет), использования/неиспользования ингибиторов АПФ или БРА.

Проксимальные канальцы почек экспрессируют все классические компоненты РААС и плотно иннервируются афферентными и эфферентными симпатическими нервными волокнами и продуцируют несколько хемокинов и цитокинов, а также АФК. А хроническая гиперактивация нейрогуморальных медиаторов, таких как РАС и СНС, часто ассоциируется с окислительным стрессом и воспалением, которые способствуют развитию и прогрессированию ряда состояний, в том числе СН. Поэтому подавление активности внутрпочечной РАС, которое имеет место при терапии иНГЛТ-2 может дополнительно давать кардиопротективный эффект наряду с ренопротекцией. Стимуляция почечной симпатической иннервации также связана с увеличением активности натрий-водородного транспортера 3 типа (NHE3) в апикальной мембране проксимального канальца, что сопровождается задержкой натрия и воды. Для иНГЛТ-2 показано как ингибирующее действие на СНС, так и подавление активности NHE3, что дополнительно обеспечивает улучшение регуляции обмена натрия и воды, снижение объема интерстициональной жидкости и снижение преднагрузки на сердце [152].

Описано и положительное влияние иНГЛТ-2 на структуру сердца и эхокардиографические показатели, отражающие его состояние. В исследовании DAPA-LVH у пациентов с СД2, гипертрофией ЛЖ и контролируемым артериальным давлением дапаглифлозин значительно уменьшал массу ЛЖ по сравнению с плацебо [26]. В исследовании EMPA-HEART, в котором 97 пациентов с СД2 и ИБС получали эмпаглифлозин 10 мг или плацебо ежедневно в течение 6 месяцев, эмпаглифлозин значительно снижал массу ЛЖ по сравнению с

плацебо [169]. Эмпаглифлозин также приводил к значимому снижению конечно-систолического объема левого желудочка у пациентов с СНнФВ и СД2 или предиабетом в исследовании SUGAR-DM-HF и значимому снижению конечно-диастолического у пациентов пациенты с СНнФВ и без диабета в исследовании EMPA-TROPISM [79,140].

Продолжается изучение влияния иНГЛТ-2 и на отдельные биомаркеры ССЗ, в первую очередь, NT-proBNP, как наиболее изученного показателя при СН. Так в небольшом исследовании EMPA-RESPONSE среди пациентов, поступивших по поводу острой декомпенсации СН, изменение NT-proBNP через 4 дня лечения значимо не отличалось между группами эмпаглифлозина и плацебо [36]. В исследовании EMPIRE-HF среди 190 пациентов с СНнФВ терапия эмпаглифлозином в дозе 10 мг в течение 12 недель не имела значимого влияния на уровень NT-proBNP по сравнению с плацебо [61]. Отсутствие значимого влияния на уровень NT-proBNP было получено и для дапаглифлозина в исследовании DEFINE-HF у 263 пациентов с СНнФВ [110]. Однако в исследованиях DAPA-HF и EMPEROR-Reduced было получено значимое снижение уровня NT-proBNP по сравнению с плацебо через 8–12 месяцев лечения [100,121]. Таким образом, снижение уровня NT-proBNP может быть долгосрочным следствием лечения иНГЛТ-2.

Было показано, что иНГЛТ-2 также влияют на процессы воспаления и фиброза у пациентов с СД2. Так, в исследовании применения канаглифлозина наблюдалось значимое снижение интерлейкина-6, экспрессии рецепторов фактора некроза опухоли [53]. В исследовании применения эмпаглифлозина было показано его прямое влияние на сердечные фибробласты человека и клеточно-опосредованного отложения коллагена [68]. Восстановление равновесия между про- и противовоспалительными адипокинами описано как еще один вероятный механизм иНГЛТ-2, способствующий устранению дисфункции миокарда. Например, канаглифлозин приводил к снижению уровня лептина в сыворотке на 25% и повышению уровня адипонектина в сыворотке на 17% по сравнению с глимепиридом [46]. В другом исследовании было показано, что дапаглифлозин

уменьшает объем эпикардального жира, а также уровень ФНО- α и ингибитора активатора плазминогена-1 [141]. Однако то, как иНГЛТ-2 влияют на процесс воспаления продолжает изучаться.

Миокардиальный фиброз является неотъемлемой частью ремоделирования сердца, который приводит к СН. В исследовании на крысах с моделированным ИМ было показано, что введение дапаглифлозина оказывает значимый антифибротический эффект за счет снижения синтеза коллагена посредством стимуляции макрофагов М2 и ингибирования дифференцировки миофибробластов [80]. Кроме того, в другом исследовании эмпаглифлозин подавлял профибротические маркеры, такие как коллаген 1 типа, матриксную металлопротеиназу 2, и ослаблял активацию фибробластов, индуцированную TGF- β 1 [161]. В исследовании у пациентов с СД2 и ИБС 6-месячная терапия эмпаглифлозином приводила к уменьшению объема внеклеточного компартмента, оцененного по МРТ сердца. Значимых изменений в MMP-2 и sST2 получено не было [94]. В настоящее время, имеются ограниченные данные о влиянии иНГЛТ-2 на миокардиальный фиброз, которые представлены, в основном, исследованиями на культурах клеток и животных, поэтому требуются дальнейшие исследования у людей с оценкой соответствующих биомаркеров.

Таким образом, в настоящее время, получены данные по кардиопротективным свойствам иНГЛТ-2, однако остаются не до конца ясными причины имеющихся различий в исходах между отдельными представителями этого класса препаратов, а также механизмы, лежащие в основе положительного влияния иНГЛТ-2 на сердечно-сосудистую систему.

Одной из задач настоящего исследования стала попытка уточнить наличие различий в механизмах действия отдельных представителей класса глифлозинов, прежде всего на процессы фиброза, путем прямого сравнения в однородной группе пациентов при пролонгированном наблюдении.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Характеристика популяции пациентов и дизайн исследования

Исследование проводилось на базе Института эндокринологии и эндокринологических отделений ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». Лабораторные исследования выполнялись на базе Центральной клинко-диагностической лаборатории и клинко-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). 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. 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, но меньше 10,0%, стабильная сахароснижающая терапия в течение 12 недель до включения в исследование, наличие сердечно-сосудистых факторов риска, таких как ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия.

Критерии невключения: сахарный диабет тип 1, хроническая болезнь почек (СКФ < 60 мл/мин/1.73м² 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.

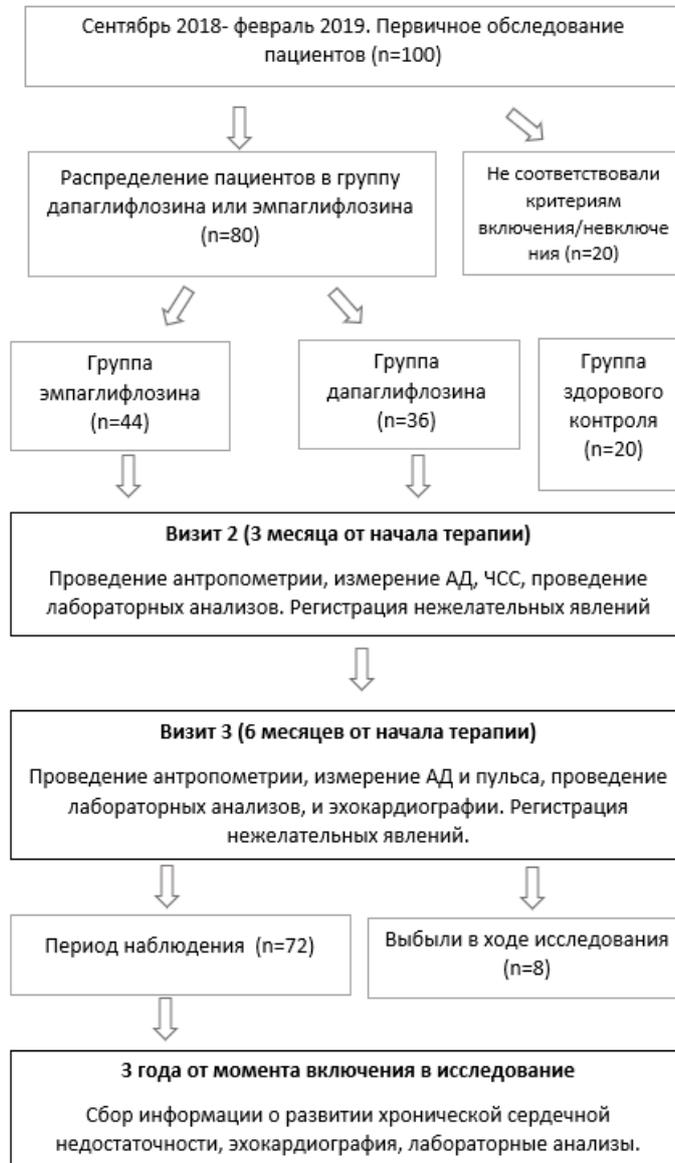


Рисунок 1 – Дизайн исследования

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.

2.2 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/м² и более 25 кг/м², соответственно, согласно критериям ВОЗ. Окружность талии измерялось на середине расстояния между реберным краем и гребнем подвздошной кости. 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. АД измерялось на обеих руках с фиксацией манжеты на уровне сердца, для занесения в базу данных использовалось более высокое значение при отличающихся результатах измерения. При разнице более > 20 мм рт. ст. для систолического АД или > 10 мм рт. ст. для диастолического АД, проводилось повторное измерение и при повторении результатов бралось среднее арифметическое между полученными измерениями.

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. Для определения биомаркеров фиброза и воспаления после центрифугирования на 3000 об/мин в течение 15 минут образцы плазмы и сыворотки замораживались при температуре -80С до момента постановки в лабораторию. В связи с отсутствием общепринятой нормы для большинства исследуемых 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.

Автоматический анализатор BIORAD D-10 производства Chemistry Analyzer с помощью метода ионообменной хроматографии использовался для определения HbA1c. 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.

Оценку биохимических параметров проводили с использованием автоматического анализатора (Cobas c311, Roche, автоматизированный биохимический анализатор, Швейцария) и коммерческих наборов (наборы реагентов Roshe, Швейцария). Референсные значения для различных биохимических параметров: глюкоза в плазме натощак 3.30-6.10 ммоль/л с диапазоном измерения 0.11-41.1 ммоль/л; ТГ сыворотки с диапазоном измерения 0.1-10.0 ммоль/л; ЛПВП с диапазоном измерения 0.08-3.12 ммоль/л. 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.

Расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) определялась с помощью формулы СКD-EPI на основе определения креатинина крови методом Яффе на анализаторе фирмы Roche. Сывороточный уровень СРБ определяли иммунотурбидиметрическим методом с нижним пределом определения 0,1 мг/л и референсным значением до 5 мг/л. Уровень интерлейкина-6 (ИЛ-6) определялся методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа на аппарате Cobas e411 с референсным значением до 7.0 пг/мл. Сывороточная концентрация Nt-proBNP оценивалась электрохемилюминесцентным методом с применением тест-системы Elecsys (Roche) на аппарате Cobas601 с нормальным пороговым значением до 125 пг/мл. 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 людей, 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. Для лептина (коммерческий набор для проведения иммуноферментного анализа (ИФА) (DVC, Канада) референсный интервал 3,7 – 11,1 нг/мл для женщин и 2,0 – 5,6 нг/мл, для адипонектина (коммерческий набор для проведения иммуноферментного анализа (ИФА) (DVC, Канада) референсный интервал 3,4 – 19,5 мкг/мл для ИМТ меньше 25 кг/м², 2,6 – 13,7 мкг/мл для ИМТ от 25 до 30 кг/м², 1,8 – 9,4 мкг/мл для ИМТ больше 30 кг/м².

Инструментальное обследование включало выполнение электрокардиограммы (ЭКГ) в двенадцати отведениях, трансторакальной эхокардиограммы (ЭХО-КГ). ЭКГ проводилось в положении лежа после 10 минут отдыха с использованием 12 стандартных отведений. Расшифровка ЭКГ

выполнялась специалистом по функциональной диагностике. Эхокардиография (VIVID 9 GE, США) выполнялась по стандартному протоколу одним оператором. Исследование проводилось только у пациентов с синусовым ритмом, при обнаружении фибрилляции предсердий пациенты исключались из исследования. Пациенты находились в положении лежа, с отведенной левой рукой для расширения межреберных промежутков левой половины грудной клетки. Проводилось последовательное сканирование сердца во всех стандартных позициях по короткой и длинной осям, с использованием двухмерного (В-режима), одномерного (М-режима) и доплеровского режимов. Анализируемые параметры для диссертационной работы включали фракцию выброса (ФВ), конечно-диастолический объем (КДО) левого желудочка, конечно-систолический объем (КСО) левого желудочка, объем левого предсердия (ЛП), индекс объема ЛП, масса миокарда левого желудочка (ММ ЛЖ), индекс массы миокарда левого желудочка (ИММ ЛЖ), E/e' для оценки диастолической дисфункции.

Все лабораторные и инструментальные исследования повторялись через 6 месяцев постоянной терапии иНГЛТ-2. В случае отмены терапии 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 натошак, креатинине крови, ИМТ, ОТ и других клинически важных параметров.

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

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Описание популяции пациентов в исследовании и динамики исследуемых параметров через 6 месяцев лечения

В конечный анализ было включено 72 пациента, полностью завершивших процедуры исследования. 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/м2 | 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 (99,5;115,7) | 107 (98;114) | 0,01 |
| Глюкоза, ммоль/л | 9,2 (8,2;10,4) | 7,8 (6,9;8,7) | <0,001 |
| Hb1Ac, % | 8,3 (7,7;9,0) | 7,6 (6,9;8,7) | <0,001 |
| САД, мм.рт.ст. | 140 (130;155) | 137 (121;146) | 0,08 |
| ДАД, мм.рт.ст. | 81 (76;90) | 84 (79;90) | 0,21 |
| СРБ, мг/л | 2,7 (1,1;5,6) | 2,4 (1,4;4,3) | 0,13 |

Продолжение таблицы 1

| | | | |
|--------------------------------|---------------------|---------------------|-------|
| ЛПНП, ммоль/л | 2,7 (1,9;3,4) | 2,1 (1,6;3,1) | 0,001 |
| ЛПВП, ммоль/л | 1,01 (0,88;1,23) | 1,08 (0,94;1,22) | 0,01 |
| ТГ, ммоль/л | 2,2 (1,7;2,9) | 1,9 (1,5;2,7) | 0,07 |
| СКФ, мл/мин/1.73м ² | 78 (70;88) | 78,5 (73,2;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 | 206,5 (172,5;264,7) | 223,0 (186,7;301,7) | 0,009 |
| ММР-9, нг/мл | 503 (352;699) | 559 (319;862) | 0,38 |
| P1CP, нг/мл | 134,1 (102,8;159,2) | 112,0 (89,6;147,0) | 0,01 |
| P3NP, 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; 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; липопротеины высокой плотности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; 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; ММР-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. Средняя длительность СД2 на момент включения в исследование была 7,5 (4,0;12,0) лет. Пациенты характеризовались наличием ожирения – ИМТ 34,1 (30,6;36,2) кг/м², ОТ 108 (99,5;115,7) см, у 90,2% имело место абдоминальное ожирение. Тридцать один пациент (43,0%) имел ожирение I степени по ИМТ. 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) %. 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/1,73м² 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 |
| ТИМР-1, нг/мл | 206,5 (172,5;264,7) | 240,0 (184,9;291,2) | 0,025 |
| ММР-9, нг/мл | 503 (352;699) | 406 (289;668) | 0,007 |
| Р1СР, нг/мл | 134,1 (102,8;159,2) | 97,4 (74,3;127,0) | 0,005 |
| РЗНР, 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; Р1СР – С-концевой пропептид проколлагена 1 типа; ММР-9 – матриксная металлопротеиназа-9; ТИМР-1 – тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы-1; РЗНР – N-терминального пропептида проколлагена III; ИЛ-6 – интерлейкин-6

Исходные значения окружности талии имели положительную корреляцию с исходными значениями РЗНР, $r=0,42$, $p<0,001$. В свою очередь, исходный уровень NT-proBNP имел отрицательную корреляцию с исходным уровнем ММР-9, $r=-0,32$, $p=0,007$ (рисунок 2).

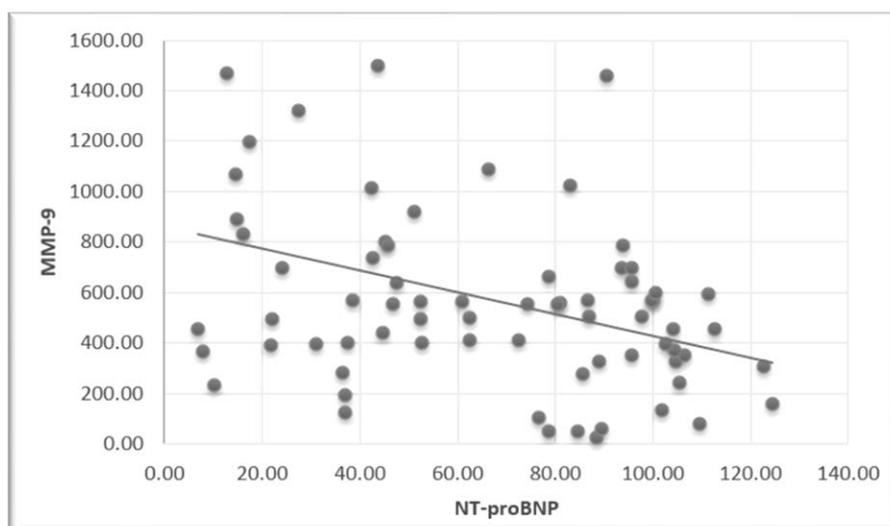


Рисунок 2 – Отрицательная корреляция между исходными концентрациями матриксной металлопротеиназы-9 и N-концевым пропептидом натрийуретического гормона

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 107 (98;114) см и ИМТ 31,9 (30,0;35,9) по сравнению с исходными значениями, $p < 0,001$.

Через 6 месяцев лечения иНГЛТ-2 значимого изменения концентрации NT-proBNP получено не было – 46,9 (25,7;101,0) пг/мл, $p=0,19$. Концентрация ST2 в ходе лечения иНГЛТ-2 также значимо не изменилась – 21,8 (16,7;26,1) нг/мл и 19,7 (16,8;27,2) нг/мл, $p=0,12$.

Лечение иНГЛТ-2 в течение 6 месяцев приводило к значимому снижению концентрации P1CP – 112,0 (89,6;147,0) нг/мл по сравнению с исходными значениями 134,1 (102,8;159,2), $p=0,01$ (рисунок 3). 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, $p=0,07$.

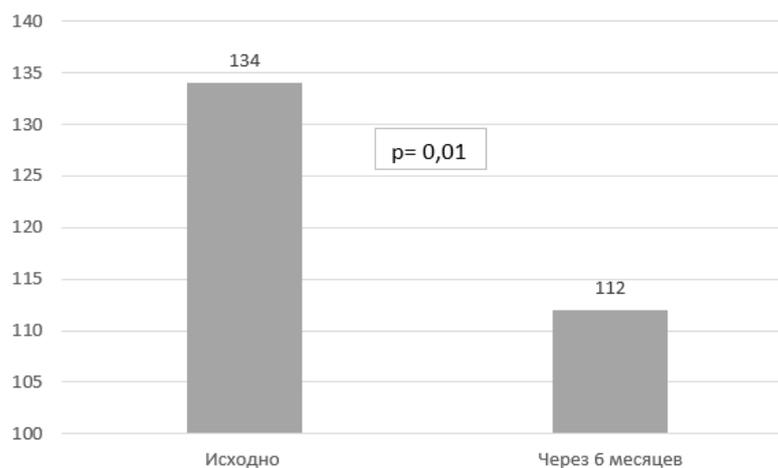


Рисунок 3 – Концентрация С-концевого пропептида проколлагена 1 типа у пациентов с СД2 исходно и через 6 месяцев лечения ингибиторами натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа

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 TIMP-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 4). Однако уровень MMP-9 за время лечения значимо не изменился – 503 (352;699) нг/мл и 559 (319;862) нг/мл, $p=0,38$.

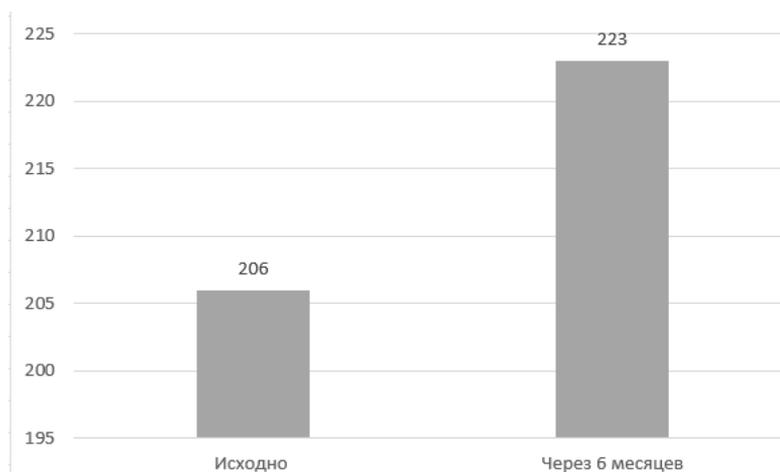


Рисунок 4 – Концентрация тканевого ингибитора матричной металлопротеиназы-1 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа исходно и через 6 месяцев лечения

Концентрации СРБ за время лечения иНГЛТ-2 значительно 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 значительно снизилась через 6 месяцев лечения – 2,2 (1,6;3,4) пг/мл и 1,5 (1,1;2,2), $p=0,03$.

В начале исследования и через 6 месяцев терапии иНГЛТ-2 была проведена также оценка эхокардиографических показателей (таблица 3).

Таблица 3 – Эхокардиографические и инструментальные показатели исходно и через 6 месяцев лечения ингибиторами натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа

| Параметр | Исходно | 6 месяцев | p |
|-------------------------------------|------------------|------------------|-------|
| | Me (25;75) | Me (25;75) | |
| ФВ ЛЖ, % | 61 (57;64) | 60 (55;63) | 0,15 |
| ЛП, мм | 44 (42;47) | 45 (43;48) | 0,1 |
| Индекс объема ЛП, мл/м ² | 36 (32;42) | 37 (31;41) | 0,78 |
| КДО ЛЖ, мл | 113 (101;141) | 110 (101;137) | 0,07 |
| КСО ЛЖ, мл | 47,5 (37,2;62,2) | 45,5 (36,3;56,7) | 0,059 |

Продолжение таблицы 3

| | | | |
|--------------------------|---------------|---------------|------|
| ММ ЛЖ, г | 163 (97;180) | 155 (90;169) | 0,01 |
| ИММ ЛЖ, г/м ² | 119 (109;131) | 115 (103;129) | 0,02 |
| E/e' | 8 (7;10) | 9 (7;10) | 0,9 |

Примечание: ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЛП – левое предсердие; КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка; ММ ЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; E/e' – отношение пиковых скоростей

Значимых изменений фракции выброса левого желудочка, размеров левого предсердия и индекса объема левого предсердия за время лечения получено не было (все $p > 0,05$). Отмечалось уменьшение как конечно-диастолического объема левого желудочка - 113 (101;141) и 110 (101;137), так и конечно-систолического объема левого желудочка - 47,5 (37,2;62,2) и 45,5 (36,3;56,7) через 6 месяцев лечения иНГЛТ-2, не достигшее статистической значимости. Кроме того, было получено значимое изменение массы миокарда левого желудочка - 163 (97;180) и 155 (90;169), $p=0,01$, а также индекса массы миокарда левого желудочка 119 (109;131) и 115 (103;129), $p=0,02$. Значения массы миокарда левого желудочка имели отрицательную корреляцию со значениями TIMP-1, $r=-0,57$, $p<0,001$ (рисунок 5).

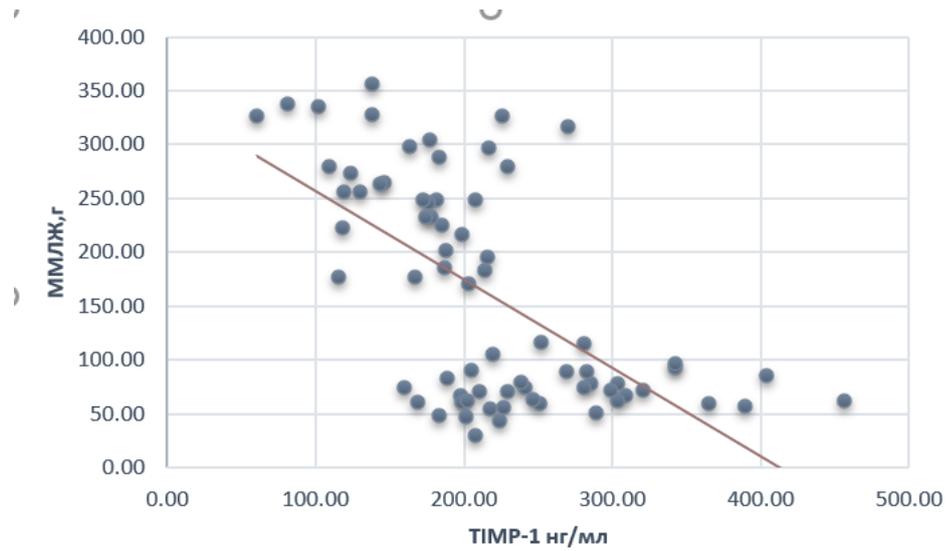


Рисунок 5 – Отрицательная корреляция между исходными значениями массы миокарда левого желудочка и тканевым ингибитором матриксной металлопротеиназы-1

3.2 Сравнение групп дапаглифлозина и эмпаглифлозина

В группе дапаглифлозина все процедуры исследования завершили 32 пациента, в группе эмпаглифлозина 40 пациентов. В таблице 4 представлена исходная характеристика каждой из групп, а также динамика клинических и лабораторных параметров через 6 месяцев лечения. Между группами не было значимых различий по возрасту и полу, принимаемой терапии. Пациенты в обеих группах имели сходную длительность СД2, показатели гликированного гемоглобина, глюкозы плазмы крови, ИМТ, ОТ и СКФ.

Таблица 4 – Исходная характеристика пациентов в группе дапаглифлозина и группе эмпаглифлозина и динамика исследуемых показателей 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 | 0,1 | - |
| Пол, женский n (%) | 20 (50) | Не применимо | 12 (37,5) | Не применимо | 0,6 | - |
| Длительность СД2, лет | 9,5 (5;13) | Не применимо | 6 (4;10) | Не применимо | 0,07 | - |
| ИМТ, кг/м2 | 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 |

Продолжение таблицы 4

| | | | | | | |
|--|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|------|------|
| 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 |
| 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) | 10,4 (7,0;14,5) | 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 |

Продолжение таблицы 4

| | | | | | | |
|------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|------|------|
| ТИМР-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;156) | 109,8 (92;144) | 137,6 (100;169) | 122,9 (83;156) | 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 | - |

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; Р1СР – С-концевой пропептид проколлагена 1 типа; ММР-9 – матриксная металлопротеиназа-9; ТИМР-1 – тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы-1; РЗНР – N-терминального пропептида проколлагена III; ИЛ-6 – интерлейкин-6

Таким образом, группы были сопоставимы по исходным параметрам и анализируемым маркерам. При сравнении динамики гликированного гемоглобина, показателей липидного обмена, ИМТ, ОТ через 6 месяцев лечения

не было получено значимых различий между группой дапаглифлозина или эмпаглифлозина.

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 ($p>0,05$).

3.3 Оценка исходов по хронической сердечной недостаточности

Через 3 года наблюдения СНсФВ была установлена у 20 (27,7%) пациентов. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия СНсФВ. Два инфаркта миокарда (3,8%) произошли в группе без СНсФВ и один (5%) 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 5. 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/м² против 33,2 (29,6;35,7) кг/м², $p=0,037$. 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, ST2 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 5 – Сравнение исходных параметров между группой сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса и группой без сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса

| Параметры | Группа без СНсФВ (n=52) Me (25;75) | СНсФВ (n=20) Me (25;75) | p |
|-------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|-------|
| 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 |

Продолжение таблицы 5

| | | | |
|------------------------|---------------------|---------------------|--------|
| ИМТ, кг/м ² | 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 |
| ST2, 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 |
| Р1СР, нг/мл | 134,4 (103,6;159,9) | 124,8 (102,8;149,6) | 0,55 |
| РЗНР, 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 |
| Лептин, нг/мл | 10,2 (8,4;18,5) | 19,4 (10,6;26,3) | 0,02 |

Продолжение таблицы 5

| | | | |
|-------------------------------------|--------------------|---------------------|------|
| 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 |
| ФВ ЛЖ, % | 61 (57;64) | 59,5 (56,2;61,7) | 0,18 |
| ЛП, мм | 44 (41;47) | 45 (42;47) | 0,93 |
| Индекс объема ЛП, мл/м ² | 36,5 (32,0;42,0) | 35,5 (33,0;42,7) | 0,9 |
| КДО ЛЖ, мл | 110,5 (99,2;144,2) | 116,5 (105,2;134,7) | 0,53 |
| КСО ЛЖ, мл | 45,5 (36,2;63,0) | 49,5 (44,2;53,0) | 0,38 |
| ММ ЛЖ, г | 100 (67;148) | 168 (70;197) | 0,03 |
| ИММ ЛЖ, г/м ² | 111(102;131) | 118 (102;132) | 0,65 |
| Е/е | 8 (7;10) | 8,5 (7,0;10,0) | 0,61 |

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 1 типа; MMP-9 – матриксная металлопротеиназа-9; TIMP-1 – тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы-1; P3NP – N-терминального пропептида проколлагена III; ИЛ-6 – интерлейкин-6; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЛП – левое предсердие; КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка; ММ ЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; E/e' – отношение пиковых скоростей

С целью оценки прогностической ценности биомаркеров в отношении развития СНсФВ и найти оптимальный порог классификации, был проведен ROC-анализ. Порог для галектина-3, связанный с повышенным риском СНсФВ в исследуемой популяции, составил 12,7 нг/мл (площадь AUC = 0,83; чувствительность 80%; специфичность 84%; $p < 0,001$) (рисунок 6).

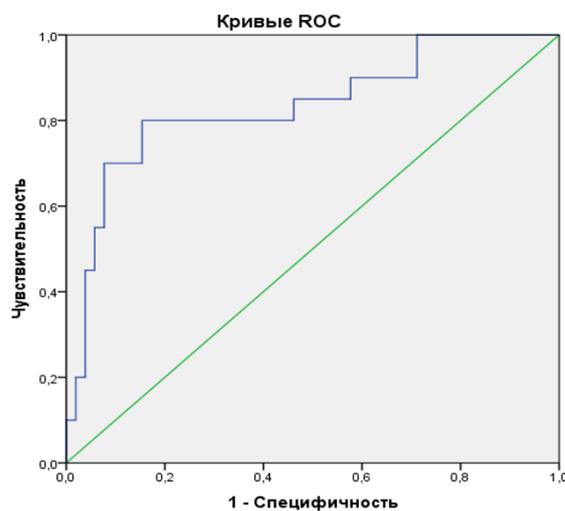


Рисунок 6 – Галектин-3 и развитие сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса

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

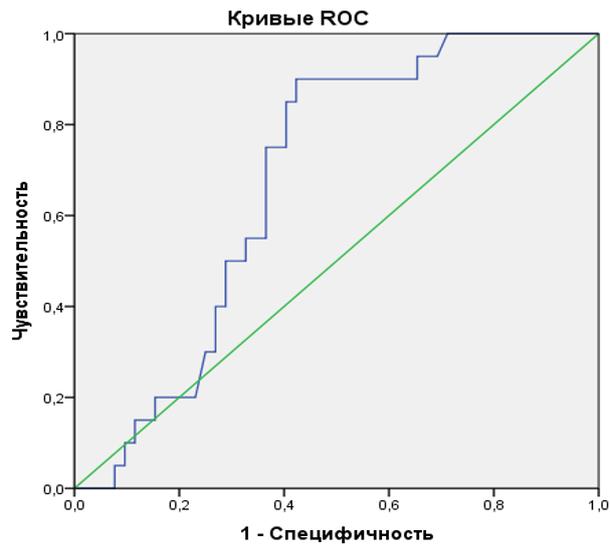


Рисунок 7 – NT-proBNP и развитие сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса

Пороговое значение для P3NP составило 8,7 нг/мл (площадь AUC=0,66, чувствительность 70%, специфичность 60%, $p=0.030$). ROC-кривая для P3NP представлена на рисунке 8.

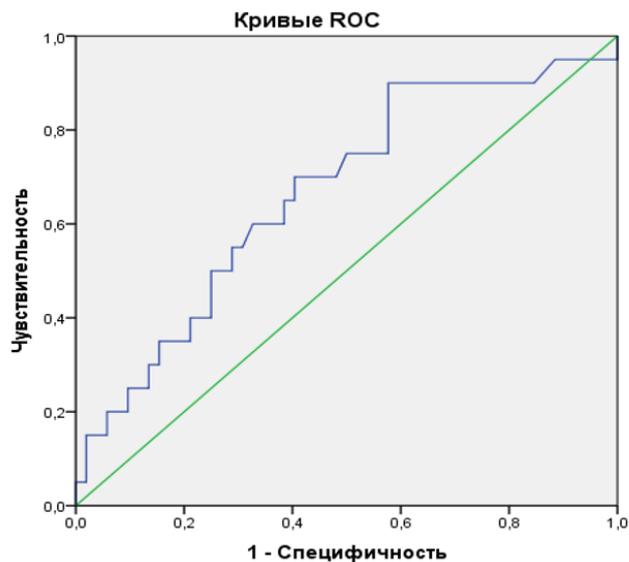


Рисунок 8 – P3NP и развитие сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса

При проведении множественного регрессионного анализа (таблица 6) 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 6 – 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 7 показано сравнение результатов между группами, полученных через 3 года наблюдения.

Таблица 7 – Сравнение эхокардиографических результатов и лабораторных показателей, Me (25; 75)

| Параметры | Группа без СНсФВ (n=57) Me (25;75) | СНсФВ (n=15) Me (25;75) | p |
|-----------|---------------------------------------|----------------------------|-------|
| HbA1c, % | 7,5 (7,2;8,1) | 8,2 (7,4;9,6) | 0,035 |

Продолжение таблицы 7

| | | | |
|--|------------------|-------------------|-------|
| СКФ, мл/мин/1.73 м ² | 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 ² | 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: HbA1c – 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 $p>0,05$).

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Представленная в исследовании популяция пациентов с СД2 имела множественные факторы риска сердечно-сосудистых событий, таких как артериальная гипертензия, ожирение, дислипидемия. В начале исследования пациенты имели нецелевые значения глюкозы и гликированного гемоглобина. Терапия иНГЛТ-2 в течение 6-месяцев способствовала снижению уровня глюкозы и гликированного гемоглобина, а также снижению массы тела и окружности талии без значимого эффекта на уровни липидов и АД. Таким образом, полученные в нашем исследовании данные по эффектам иНГЛТ-2 на метаболические и клинические параметры, совпадают с ранее описанными в многочисленных исследованиях результатами [192], что подтверждает адекватность выборки.

Для уточнения механизмов эффектов глифлозинов на сердечно-сосудистую систему мы изучили динамику не только метаболических параметров, но и биомаркеров ассоциированных с воспалением, атерогенезом, фиброзом и СН. Системное воспаление имеет множество негативных влияний на сердечно-сосудистую систему, способствуя развитию хронических осложнений СД2, диастолической дисфункции левого желудочка, дестабилизации сосудистых бляшек. Кроме того, системное воспаление также стимулирует макрофаги, что приводит к повышенному высвобождению ИЛ-6, который является атерогенным цитокином и вовлечен в ряд патологических процессов [84]. В экспериментальных исследованиях было показано, что иНГЛТ-2 оказывают прямое влияние на экспрессию медиаторов воспаления. Так в моделях на животных с СД2 было показано, что эмпаглифлозин напрямую ингибирует экспрессию провоспалительных медиаторов, таких как ФНО- α , моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1) и трансформирующий фактор роста-бета (TGF- β), а также снижает экспрессию ИЛ-6 [12]. Аналогичным образом, на

животных моделях с СД было обнаружено, что дапаглифлозин снижает уровни экспрессии IL-6 и ФНО- α в сердечной ткани [181]. В исследовании на мышах с ожирением также было показано, что эмпаглифлозин снижает уровни ИЛ-6, МСР-1 и ФНО- α в плазме, одновременно повышая уровни адипонектина, ИЛ-33 и фактора роста фибробластов-21 (ФРФ-21) [176]. Также появляются данные исследований на людях об основных механизмах действия иНГЛТ-2 в отношении системного воспаления. В нашем исследовании также было получено снижение уровня ИЛ-6 через 6 месяцев лечения иНГЛТ-2. Аналогичные данные были получены в 52-недельном исследовании с участием пациентов с СД2 и факторами риска ССЗ, изучившем эффекты канаглифлозина по сравнению с глимепиридом на уровни ИЛ-6 и ФНО-альфа. Лечение канаглифлозином приводило к снижению уровня ИЛ-6 в плазме и повышению уровней ФНО- α по сравнению с глимепиридом [46]. В другом исследовании, сопоставимом с нашим по возрасту пациентов, компенсации СД2 и длительности наблюдения, но с неуточненными факторами риска ССЗ, было показано, что и эмпаглифлозин, и канаглифлозин снижают уровни ИЛ-6 и интерферона- λ (ИФН- λ) в плазме крови [160]. Стоит также отметить, что в этом исследовании получена большее снижение маркеров воспаления в группе эмпаглифлозина по сравнению с группой канаглифлозина. Таким образом, обнаруженные в доступной литературе исследования сходятся во мнении о том, что уровень ИЛ-6 снижается на терапии глифлозинами. Однако в настоящем исследовании не было получено значимого снижения уровня СРБ, другого маркера воспаления, который широко используется в клинической практике. Опубликованные исследования по влиянию иНГЛТ-2 на уровни СРБ показывают смешанные результаты. В нашем исследовании исходный уровень СРБ составил 2.7 (1,1;5,6) мг/л и значимо не изменился через 6 месяцев лечения. Например, рандомизированное исследование эмпаглифлозина продемонстрировало заметное снижение уровня СРБ через 12 месяцев лечения на 74,4% по сравнению с плацебо и на 55,6% по сравнению с уровнем до лечения [48]. В исследовании CANOSSA у пациентов с СД2 и стабильной СН лечение канаглифлозином в течение 12 месяцев приводило к

значимому снижению высокочувствительного СРБ (46,2%), но без значимого снижения СРБ [149]. В ряде других исследований также не было получено значимого изменения уровня СРБ [114,23]. Отсутствие снижения уровня СРБ в нашем исследовании вероятно объясняется, во-первых, коротким сроком наблюдения (большинство работ, продемонстрировавших снижение уровня СРБ, имели длительность наблюдения 12 месяцев и более), во-вторых, более благополучным состоянием сердечно-сосудистого здоровья (в исследование были включены пациенты с факторами СС-риска, но без ССЗ).

Хотя иНГЛТ-2 обладают явным натрийуретическим и легким диуретическим эффектом, предполагается наличие связи между действием этих препаратов и уровнем NT-proBNP. Однако данные исследований не всегда подтверждают наличие такой связи. В данном исследовании через 6 месяцев лечения иНГЛТ-2 значимого изменения концентрации NT-proBNP по сравнению с исходными значениями получено не было. Это согласуется с данными некоторых других исследований. Так в рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании 75 пациентов с неадекватно контролируемым СД2 и факторами СС-риска, но без установленной СН проводилась оценка диуретических свойств терапии дапаглифлозином в течение 12 недель и оценивался уровень NT-proBNP [51]. Уровень NT-proBNP в группе дапаглифлозина значимо не изменился по сравнению с плацебо за время исследования. В исследовании эмпаглифлозина у 97 пациентов с СД2 и ССЗ без СН также не было получено значимого изменения уровня NT-proBNP по сравнению с плацебо [169]. Отсутствие изменений в концентрации NT-proBNP у пациентов без ССЗ, в частности СН, на фоне терапии иНГЛТ-2 может свидетельствовать о незначительно измененных уровнях данного биомаркера у такой популяции пациентов. При этом у пациентов с СН, получавших иНГЛТ-2, наблюдается снижение уровня NT-proBNP в ходе лечения. Так среди 4744 пациентов с СНсФВ в исследовании DAPA-HF, исходная медиана концентрации NT-proBNP была 1437 пг/мл, а снижение концентрации от исходного уровня через 8 месяцев при применении дапаглифлозина составило -303 (от -457 до -150) пг/мл

($p < 0,001$) [100]. В любом случае, уровень NT-proBNP является важным прогностическим маркером развития СН у пациентов с СД2. Так в исследовании канаглифлозина исходный уровень NT-proBNP ≥ 125 пг/мл был прогностическим фактором госпитализации по поводу СН (ОР: 5,40; 95% ДИ: от 2,67 до 10,9), а в исследовании дапаглифлозина пациенты с более высокими квантилями значений NT-proBNP имели более высокие показатели смертности от ССЗ и госпитализаций по поводу СН, как в группе дапаглифлозина, так и в группе плацебо [60,186].

В ходе данного исследования также не было получено значимого изменения концентрации еще одного маркера СН – sST2, который играет важную роль в опосредовании ремоделирования миокарда, развитии фиброза и атеросклероза. Это соотносится с данными исследования канаглифлозина среди пожилых пациентов с СД2, в котором средний уровень ST2 в группе канаглифлозина не изменился по сравнению с группой плацебо через 104 недели лечения [60]. Однако суб-анализ исследования CANVAS показал, что среди 4330 участников исследования канаглифлозин значительно замедлял повышение sST2 ($p = 0,033$) по сравнению с плацебо за время наблюдения, которое составило 6 лет [167]. Вероятно, требуется более длительное наблюдение для получения значимых различий в концентрациях sST2.

Концентрация галектина-3 осталась неизменной за 6 месяцев лечения иНГЛТ-2. В рандомизированном исследовании канаглифлозина, хотя и наблюдали небольшое увеличение галектина-3 в сыворотке относительно исходного уровня по сравнению с плацебо на 26 и 52 неделе, однако к 104 неделе разница в концентрациях галектина-3 была статистически незначимой между группой канаглифлозина и группой плацебо [60]. Следует отметить, что параллельно с изменениями галектина-3 отмечалось изменение СКФ в виде ее снижения на 26 и 52 неделе приема канаглифлозина по сравнению с плацебо и без значимого изменения СКФ через 104 недели лечения. В тоже время, в исследовании SUGAR-DM-HF при оценке уровня галектина-3 у пациентов с СД2

или предиабетом и СН II–IV функционального класса [79] эмпаглифлозин повышал уровень галектина-3 ($p=0,013$) по сравнению с плацебо.

Лечение иНГЛТ-2 в течение 6 месяцев приводило к значимому снижению концентрации P1CP по сравнению с исходными значениями. Согласно имеющимся данным уровни P1CP в сыворотке у пациентов с СД2 значимо повышены по сравнению со здоровым контролем, а уровень P1CP коррелирует с наличием диастолической дисфункции у пациентов с СД2 [58,57]. Наличие этой взаимосвязи может объясняться тем, что коллаген 1 типа, повышение которого высоко ассоциировано с СД, обладает низкой эластичностью, что может определять повышение жесткости миокарда и ухудшение его расслабления в диастолу. Жесткость сосудов также может повышаться в условиях сдвига баланса коллагена в сторону 1 типа. Это в свою очередь может повышать риск АГ и СН у пациентов с СД. Отсутствие ассоциации исходного уровня биомаркера может объясняться тем, что на терапии глифлозинами его уровень снижается и это, вероятно, может вносить существенных вклад в механизмы защиты от развития СН глифлозинами.

Однако не удалось обнаружить исследования, которые бы оценивали динамику P1CP у пациентов с СД2, получавших иНГЛТ-2. К настоящему времени, опубликованы лишь данные по N-концевому пропептиду проколлагена 1 типа (P1NP), другому маркеру обмена коллагена, который преимущественно связан с костным ремоделированием. В ходе лечения дапаглифлозином в течение 50 недель не было выявлено значимых изменений P1NP по сравнению с плацебо [82].

На фоне лечения иНГЛТ-2 отмечалось значимое повышение концентрации TIMP-1 без изменения уровня MMP-9. Изменения в системе MMP-9/TIMP-1 могут отражать динамику антифибротических процессов, что было продемонстрировано в ряде исследований, преимущественно в популяции пациентов с ССЗ [104]. Однако в отношении данных маркеров существуют противоречивые результаты по их динамике при различных клинических ситуациях, что может быть следствием характера экспрессии и активности металлопротеиназ и их

ингибиторов, которые зависят от стадии заболевания. В настоящее время, практически отсутствуют данные по влиянию иНГЛТ-2 на ММР-9 и TIMP-1. Так было показано положительное влияние на данные маркеры фиброза в исследовании эмпаглифлозина на крысах, которых предварительно лечили доксорубицином [131]. Кроме того, было обнаружено, что канаглифлозин повышает стабильность атеросклеротических бляшек за счет увеличения экспрессии TIMP-1 и соотношения TIMP-1/ММР-2 в аполипотеин Е – нокаутных мышцах [109]. Таким образом, повышение TIMP-1 на терапии глифлозинами, отмеченное в нашем исследовании, может отражать одно из возможных звеньев в реализации антифиброзных эффектов этих препаратов.

СН представляет собой сложный клинический синдром, при котором возникает как систолическая, так и диастолическая дисфункция ЛЖ. У людей с СД2 преобладает диастолическая дисфункция ЛЖ, которая может быть самым ранним патологическим изменением, приводящим к повышенному риску СН. Кроме того, гипертрофия ЛЖ является важным фактором, определяющим сердечно-сосудистые исходы и смертность. Согласно полученным в настоящем исследовании данным терапия иНГЛТ-2 в течение 6 месяцев приводила к значимому снижению ИММ ЛЖ и ММ ЛЖ, но без изменения ФВ, размеров ЛП, КДО и КСО ЛЖ. Большинство опубликованных исследований по влиянию иНГЛТ-2 на эхокардиографические параметры проведены в популяции пациентов с СД2 и СН. В многоцентровом когортном исследовании, включавшем 665, 119 и 132 пациентов с СД2 и СН, получавших иНГЛТ-2, с сохраненной ($\geq 50\%$), промежуточной (40–50%) и сниженной исходной ФВ ЛЖ ($< 40\%$) соответственно, была проведена оценка эхокардиографических параметров [32]. После лечения иНГЛТ-2 в течение 230 дней (161–316) в группе со сниженной ФВ ЛЖ отмечалось улучшение ФВ ЛЖ с $29,4 \pm 7,4\%$ до $42,2 \pm 15,2\%$ ($p < 0,0001$) и снижение КСО ЛЖ с $133,2 \pm 49,3$ до $117,4 \pm 60,1$ мл ($p = 0,0002$). В группе с промежуточной ФВ ЛЖ также отмечалось улучшение ФВ ЛЖ с $44,8 \pm 2,9\%$ до $49,7 \pm 12,4\%$ ($p < 0,0001$) и снижение КСО ЛЖ с $90,7 \pm 31,1$ до $80,0 \pm 36,2$ мл ($p = 0,0017$). Однако в группе с сохраненной ФВ ЛЖ не было обнаружено

значимых изменений ФВ ЛЖ и КСО ЛЖ после лечения иНГЛТ-2. Не было получено также существенных изменений других эхокардиографических параметров, таких как КДО ЛЖ, толщина стенки ЛЖ и диастолическая функция ЛЖ. В другом проспективном многоцентровом исследовании 58 пациентов с СД2 и стабильной СН оценили влияние дапаглифлозина в дозе 5 мг/сут на диастолическую функцию ЛЖ [155]. E/e' достоверно снизилась с 9,3 до 8,5 см/с ($p = 0,020$) через 6 месяцев приема дапаглифлозина. Также отмечалось значимое снижение ИО ЛП и ИММЛЖ с 31 до 26 мл/м² ($p=0,001$) и с 75,0 до 67,0 г/м² ($p<0,001$), соответственно. Сходные данные были получены и в исследовании канаглифлозина, в котором терапия канаглифлозином в течение 3-х месяцев у пациентов с декомпенсированным СД2 (HbA1c - $7,9 \pm 0,7\%$) (треть пациентов имела ССЗ, остальные – факторы СС-риска) приводила к значимому улучшению диастолической функции ЛЖ (отношение E/e' $13,7 \pm 3,5$ - $12,1 \pm 2,8$, $p = 0,001$), но без изменения размеров камер сердца и ФВ ЛЖ [96]. В исследовании 26 пациентов с СД2 как без сердечно-сосудистых событий в анамнезе, так и с ИМ, ОНМК и СН, получавших тофоглифлозин в течение 6 месяцев, отмечалось улучшение систолической (ФВ ЛЖ) и диастолической (соотношение E/e') функции по сравнению с группой плацебо [120]. В свою очередь, в проспективном исследовании, включавшем 35 пациентов (48,6% мужчины, возраст $63,5 \pm 9,7$ года) с СД2 (у 48,6% из которых была ИБС, у остальных – факторы риска ССЗ), получавших эмпаглифлозин 25 или 12,5 мг/сутки) в течение 6 месяцев в дополнение к стабильной пероральной гипогликемической терапии, не было получено достоверных различий в функции и структурных изменениях ЛЖ [55]. Особенностью данного исследования была оценка структуры и функции сердца методом магнитно-резонансной томографии сердца до и после лечения эмпаглифлозином. Не было получено различий в отношении КДО ЛЖ и КСО ЛЖ, а также ФВ ЛЖ, пиковой скорости выброса ЛЖ, пиковой скорости наполнения ЛЖ и ИММЛЖ до и после лечения эмпаглифлозином несмотря на значительное снижение систолического артериального давления на 6,4 мм рт.ст. ($p = 0,013$). В целом исследования с использованием трансторакальной эхокардиографии

показали, что иНГЛТ-2 могут снижать ИММ ЛЖ и улучшать диастолическую функцию уже через 3–6 месяцев терапии у пациентов с СД2 [77]. Между тем, улучшение функции ЛЖ преимущественно отмечалось в исследованиях, включавших пациентов с ССЗ, СН. В текущем исследовании, включившем исключительно пациентов с факторами риска сердечно-сосудистых событий наблюдалось снижение ММ ЛЖ и ИММ ЛЖ через 6 месяцев лечения, но без изменения в диастолической функции. В то время как в большинстве эхокардиографических исследований, включавших, как и наше, пациентов с СД2 с факторами риска сердечно-сосудистых событий, не было обнаружено каких-либо различий в систолической функции ЛЖ или диаметре и объеме ЛЖ. При этом в нескольких исследованиях, включавших группы пациентов с СД2 и СН, было обнаружено улучшение фракции выброса ЛЖ. Это подтверждают и данные мета-анализа клинических исследований иНГЛТ-2, показавшего, что в общей популяции пациентов с СД2 данная группа препаратов не оказывает значимого влияния на ИММ ЛЖ, индекс конечного диастолического объема левого желудочка, индекс конечного систолического объема левого желудочка или индекс объема левого предсердия по сравнению с плацебо или другими противодиабетическими препаратами [182]. В тоже время, иНГЛТ-2 улучшали ФВ в подгруппе пациентов с СНсФВ. Кроме того, иНГЛТ-2 показали преимущества с точки зрения диастолической функции (соотношение E/e') в общей популяции. Еще в одном систематическом обзоре и мета-анализе исследований влияния иНГЛТ-2 на параметры сердечного ремоделирования по данным МРТ лечение было связано со снижением массы миокарда левого желудочка [40]. При этом иНГЛТ-2 не были ассоциированы со статистически значимыми изменениями массы миокарда ЛЖ, индексированной к площади поверхности тела, КСО и ФВ ЛЖ по сравнению с плацебо. Несовпадение между результатами различных исследований может быть связано с исследуемыми популяциями, особенностями течения СД2, различным количеством сопутствующих заболеваний, а также разной степенью нарушений функции сердца. Наше исследование, в период наблюдения 6 месяцев на популяции

пациентов с СД2 и без ССЗ продемонстрировало лишь уменьшение массы миокарда левого желудочка.

Таким образом, терапия иНГЛТ-2 в течение 6 месяцев приводила к изменению ряда биомаркеров, ассоциированных с ССЗ. Так, наблюдалось снижение уровня ИЛ-6, P1CP и повышение уровня TIMP-1 без значимого влияния на NT-proBNP, галектин-3, MMP-9, СРБ и адипокины. Кроме того, наблюдалось уменьшение массы миокарда левого желудочка без сопутствующего изменения других эхокардиографических параметров.

Одной из задач нашего исследования было выявление возможных различий в эффектах дапаглифлозина и эмпаглифлозина. Сравнительный анализ клинических параметров, таких как уровень гликированного гемоглобина, глюкозы натощак, ИМТ, окружности талии не выявил значимых различий между эмпаглифлозином и дапаглифлозином через 6 месяцев лечения. В настоящее время опубликовано несколько клинических исследований, в которых проводилось прямое сравнение дапаглифлозина и эмпаглифлозина на гликемический контроль у пациентов с СД2. В открытом проспективном исследовании, сопоставимом с нашим по исходному гликемическому контролю (HbA1c в диапазоне 7,5-12,0%) и характеру сопутствующей терапии (получавших метформин, глимепирид и ингибиторы дипептидилпептидазы-4) [75], но отличавшимся длительностью (52 недели) и дозой эмпаглифлозина (25 мг) и без уточненного сердечно-сосудистого статуса, было продемонстрировано большее снижение HbA1c и глюкозы в группе, получавшей 25 мг/сут эмпаглифлозина ($p < 0,001$), по сравнению с группой, получавшей дапаглифлозин (10 мг/сут). Среди пациентов 35,2% ($n = 62$) и 18,8% ($n = 33$) в группе эмпаглифлозина и 24,7% ($n = 43$) и 9,8% ($n = 17$) в группе дапаглифлозина достигли уровней HbA1c $< 7\%$ и HbA1c $< 6,5\%$, соответственно (между группами, для HbA1c $< 7,0\%$ ($p = 0,036$); для HbA1c $< 6,5\%$ ($p = 0,021$)). В обеих группах, в отличие от нашего исследования, наблюдалось значимое снижение артериального давления, а повышение уровня ЛПВП имело место только на фоне приема эмпаглифлозина ($p = 0,035$). Снижение

массы тела, как и в нашем исследовании, было получено в обеих группах: в группе эмпаглифлозина масса тела снизилась на $3,0 \pm 7,5$ кг ($p < 0,001$), тогда как в группе дапаглифлозина масса тела снизилась на $1,5 \pm 2,7$ кг ($p < 0,001$) по сравнению с исходным уровнем. Снижение массы тела было сопоставимо с тем, что было получено в настоящем исследовании. Таким образом, в отличие от нашей работы, в данном исследовании эмпаглифлозин в дозе 25 мг продемонстрировал больший эффект в отношении снижения массы тела по сравнению с дапаглифлозином ($p = 0,016$) через 52 недели лечения. Обе группы показали схожие профили безопасности. С другой стороны, влияние на уровень АЛТ в плане ее снижения было более выражено в группе дапаглифлозина, чем в группе эмпаглифлозина ($p = 0,002$). В еще одном рандомизированном контролируемом исследовании пациентов с СД2 и неадекватным гликемическим контролем (HbA1c 7,5-11%) и неутонченным сердечно-сосудистым статусом, которое отличалось от нашего меньшей длительностью (12 недель) и большей дозой эмпаглифлозина (25 мг) также проведено сравнение эмпаглифлозина в дозе 25 мг и дапаглифлозина в дозе 10 мг [56]. Первичной конечной точкой было изменение массы тела, ИМТ, уровня глюкозы в крови натощак и HbA1c. Также как и в нашем исследовании, в данной работе через 12 недель лечения масса тела значительно снизилась в обеих группах, но без достоверных различий между группами. Глюкоза плазмы натощак и уровень HbA1c также снизились в обеих исследуемых группах. Однако, в отличие от нашей работы, эмпаглифлозин в дозе 25 мг вызывал более значительное снижение показателей гликемического контроля по сравнению с дапаглифлозином ($p = 0,001$). В 3-летнем проспективном обсервационном сравнительном исследовании эмпаглифлозина в дозе 25 мг/сут и дапаглифлозина 10 мг/сут терапия эмпаглифлозином привела к снижению уровня HbA1c на 1,7%, в то время как терапия дапаглифлозином на 1,1% [76]. Группа эмпаглифлозина продемонстрировала также значительно большее снижение массы тела (-4,5 кг против -1,1 кг). Таким образом, наши данные показали, что эмпаглифлозин в дозе 10 мг в сутки продемонстрировал сопоставимую эффективность с дапаглифлозином в дозе 10 мг, в отличие от работ, с

использованием эмпаглифлозина в дозе 25 мг. Согласно мета-анализу рандомизированных клинических исследований иНГЛТ-2 большее снижение HbA1c наблюдается только при приеме канаглифлозина в дозе 300 мг по сравнению со всеми другими иНГЛТ-2 и при этом наблюдается отсутствие существенных различий с точки зрения гликемического контроля между дапаглифлозином и эмпаглифлозином в разных дозах [183]. Не было получено и различий в плане снижения массы тела, артериального давления или повышения уровня холестерина ЛПВП. Согласно другому мета-анализу у пациентов с СД2 и СН также не наблюдается существенной разницы между эмпаглифлозином и дапаглифлозином с точки зрения влияния на массу тела, уровень HbA1c и артериальное давление [162].

Помимо кардиометаболических параметров, в нашем исследовании, для уточнения механизмов действия глифлозинов, были проведен сравнительный анализ эффектов дапаглифлозина и эмпаглифлозина на биомаркеры, ассоциированные с воспалением, атерогенезом, СН и фиброзом. По результатам данного исследования не было получено значимых различий между эмпаглифлозином и дапаглифлозином в отношении их влияния на маркеры фиброза и воспаления. Через 6 месяцев терапии пациенты в обеих группах имели сходные значения MMP-9, TIMP-1, P1CP, P3NP, галектин-3, ST2, ИЛ-6, СРБ, NT-proBNP и адипонектина. Отсутствие значимых различий может объясняться как небольшой выборкой пациентов и длительностью наблюдения, так и сопоставимыми эффектами на процессы фиброза и воспаления дапаглифлозина и эмпаглифлозина в однородной выборке пациентов. К настоящему времени опубликовано очень ограниченное количество работ, посвященных прямому сравнению иНГЛТ-2 между собой. В исследовании пациентов с СД2 и СН с низкой фракцией выброса терапия эмпаглифлозином в дозе 10 мг/сут. приводила к большему снижению уровня NT-proBNP по сравнению с дапаглифлозином в дозе 10 мг/сут. через 6 месяцев лечения [47]. Однако в другом исследовании среди пациентов с СД2 и декомпенсированной СН отсутствовала разница в концентрации NT-proBNP между группами дапаглифлозина, эмпаглифлозина и

канаглифлозина на 7 день лечения [106]. Сравнительных исследований дапаглифлозина и эмпаглифлозина в отношении других маркеров обнаружить не удалось, что требует дальнейшего изучения данного вопроса.

В последние годы существенное внимание уделяется разработке предиктивных шкал развития ССЗ, СН, в том числе с применением различных биомаркеров, в первую очередь, NT-proBNP. Между тем, в для популяции пациентов с СД существует необходимость создания отдельных шкал риска, так как данное заболевание характеризуется наличием целого ряда специфических факторов, влияющих на риск развития и прогрессирования СН. Поэтому предпринимаются многочисленные попытки разработать специфические шкалы риска развития различных фенотипов СН для пациентов с СД. Большинство шкал, как для общей популяции, так и для пациентов с СД, включает предсердный натрий-уретический пептид или его пропептид и отдельные биомаркеры фиброза, например галектин-3, что свидетельствует об универсальной роли этих показателей в развитие СН.

Из новых факторов, оказывающих мощное влияние на прогноз СН у пациентов с СД, следует упомянуть иНГЛТ-2. Эти препараты, за 10 лет использования в клинической практике, завоевали значительное место как в лечении пациентов с СД2, с акцентом на наличие сопутствующей сердечно-сосудистой и почечной патологии, так и в лечении СН. Доказана их способность снижать как вероятность развития СН, так и улучшать ее течение и прогноз, о чем подробно написано выше. Между тем, терапия данной группой препаратов может сделать малопригодными для оценки риска развития СН обычные шкалы для пациентов с СД2. В нашем исследовании принята попытка идентифицировать факторы, повлиявшие на риск развития СНсФВ у пациентов с СД2, получавших терапию иНГЛТ-2. В целом, через 3 года СНсФВ развилась у 20 пациентов, что составило 27,7%. По данным исследований, изучавших частоту развития СНсФВ в аналогичных популяциях и при аналогичной длительности наблюдения, частота развития СН составляет 7-15% [64]. Более высокая частота развития СНсФВ в

нашем исследовании может объясняться особенностями выборки в виде более высокого риска ССЗ.

При сравнении по исходным параметрам групп пациентов, развивших и не развивших СН, мы обнаружили различия по исходному уровню для NTpro-BNP, галектину-3, P3NP и лептину. Галектин-3 является важным участником процессов фиброза, и некоторые исследования говорят о том, что этот биомаркер может иметь прогностическое значение для оценки развития СН. Уровень галектина-3 ассоциирован с развитием СН по результатам исследования среди 3 353 участников исследования Фрамингем [54]. Из 3 353 участников исследования СД был диагностирован у 9.5%. В течение среднего периода наблюдения 8,1 года у 166 (5,1%) пациентов впервые развилась СН. Наблюдалась более высокая кумулятивная заболеваемость СН с увеличением квартилей по уровню галектина-3. После мультивариантной корректировки галектин-3 оставался прогностическим фактором риска СН (ОР 1,23, 95% ДИ 1,04–1,47, $p=0,02$). При этом среди 166 пациентов, у которых развилась СН, у 140 были получены результаты эхокардиографического исследования. Шестьдесят три пациента имели СНсФВ. Для данной категории пациентов не было получено различий в исходных уровнях галектина-3 по сравнению с пациентами с СНнФВ ($16,3 \pm 4,5$ нг/мл против $15,8 \pm 4,2$ нг/мл соответственно, $p = 0,54$). Однако отдельно оценки галектина-3 в качестве предиктора СНсФВ проведено не было. В одном из исследований, которое изучало риск повторных госпитализаций среди 902 пациентов с СН, было продемонстрировано, что по сравнению с пациентами, у которых концентрация галектина-3 была менее 17,8 нг/мл, те, у кого уровень галектина-3 превышал это значение, значительно чаще повторно госпитализировались по поводу СН через 30, 60, 90 и 120 дней после выписки с ОШ 2,80 (95% ДИ 1,41–5,57), 2,61 (95% ДИ 1,46–4,65), 3,01 (95% ДИ 1,79–5,05) и 2,79 (95% ДИ 1,75–4,45) соответственно [101]. При этом после поправки на возраст, пол, класс СН, функцию почек и фракцию выброса левого желудочка галектин-3 оставался независимым предиктором повторной госпитализации по поводу СН. Участники исследования с исходно более высоким уровнем

галектина-3 были старше и имели более высокую распространенность сердечно-сосудистых заболеваний, включая АГ, СД, ИБС, имели более высокий ИМТ и более низкую СКФ. Наличие ожирения имеет четкую связь с более высокими уровнями галектина-3 по данным различных исследований. Кроме того, в исследовании 1495 пациентов с СД2 галектин-3 был повышен в группе с сердечно-сосудистыми событиями по сравнению с теми, у кого не было событий за время наблюдения ($9,03 \pm 2,98$ нг/мл против $8,15 \pm 2,76$, $p < 0,01$) [159]. Отношение рисков для сердечно-сосудистых событий и смертности от всех причин для пациентов со значениями галектина-3 в верхнем квартиле составили 2,50 (95% ДИ 1,87, 3,36, $p < 0,001$) и 3,92 (95% ДИ 2,55, 6,01, $p < 0,001$) соответственно. Также опубликовано исследование, в котором оценивалась прогностическая роль галектина-3 среди пациентов с СНсФВ [163]. В исследование включали пациентов в возрасте от 50 до 85 лет с ≥ 1 фактором риска СН (АГ, СД и ССЗ) или ранее подозревавшейся СН. Пациенты наблюдались в течение 10 лет. Диагноз СД2 имел место у 26,6% пациентов в исследовании. В общей сложности 170 пациентов исходно имели СНсФВ. АUC в отношении диагностики СНсФВ для галектина-3 составила 0,71, пороговое значение 13,57 нг/мл с чувствительностью 0,61 и специфичностью 0,73. АUC была выше, чем для NT-proBNP (АUC=0,59). При пороговом значении 143,7 нг/мл чувствительность для NT-proBNP составила 0,52, а специфичность 0,65. За средний период наблюдения 10 лет еще у 107 пациентов развилась СНсФВ. У пациентов с исходным уровнем галектина-3 $\geq 13,4$ нг/мл СНсФВ развивались значительно чаще, чем у пациентов с галектином-3 $< 13,4$ ($p < 0,001$). По результатам данной диссертационной работы также получено, что галектин-3 связан с повышенным риском СНсФВ в популяции пациентов с СД2, а пороговый уровень составил 12,7 нг/мл. Хотя галектин-3 имеет дополнительное значение для диагностики СНсФВ в рамках данной диссертации, клиническая значимость требует дальнейшего изучения.

Различий в уровнях ST2 между исследуемыми группами не было. Этот биомаркер как биомаркер определенного воспалительного состояния и фиброза

был рекомендован АСС/АНА в качестве предиктора госпитализации и смерти у пациентов с сердечной недостаточностью [178]. Однако в предыдущих исследованиях сообщалось, что sST2 имеет более слабую прогностическую ценность, чем NT-proBNP при диагностике сердечной недостаточности [191]. Кроме того, уровни sST2 не претерпели значительных изменений у пациентов с СД2 без известной сердечной недостаточности во время длительного лечения иНГЛТ-2, несмотря на улучшение клинических исходов [21]. Таким образом, роль и прогностическая ценность sST2 при СД2 противоречивы и требуют дальнейшего исследования. По результатам нашего исследования не сложилось впечатления, что этот биомаркер имеет ценность в прогнозировании риска развития СНсФВ у пациентов с СД2, получающих глифлозины.

В настоящей работе высокий уровень P3NP также был независимым предиктором развития СНсФВ. Опубликовано несколько исследований, в которых оценивался уровень P3NP в контексте предикции исходов СН. Так в исследовании MESA оценили маркеры обмена коллагена в качестве предикторов развития СН среди 3187 человек в возрасте от 45 до 84 лет без сердечно-сосудистых заболеваний [42]. С участниками связывались с интервалами от 9 до 12 месяцев в течение 13 лет для выявления случаев смерти и госпитализаций по поводу СН. Исходные уровни P3NP были значительно выше у пациентов с СНсФВ, чем у пациентов без СН. Значения P3NP позволяли разделить пациентов на тех, у которых в будущем развилась СНсФВ и тех, у кого не было СН, однако не предсказывали развитие СНсФВ. В свою очередь, в исследовании CHS изучалась связь СН с уровнем P3NP у 2568 пациентов (средний возраст 78 лет) в течение 14 лет наблюдения [13]. Отношение рисков для P3NP в контексте развития СН составило 1,13 на каждые 1,78 мкг/л (95%, 1,06–1,21; $p < 0.001$) с поправкой на возраст, расу, пол и факторы риска ССЗ. Кроме того, в суб-анализе исследования I-PRESERVE повышенный уровень P3NP был независимо связан с увеличением смертности и риска госпитализации в популяции пациентов с СНсФВ [74]. В данном исследовании плазменные уровни P3NP измеряли исходно и через 6 месяцев наблюдения. Популяция пациентов включала 313 человек, из

которых 34 % имели СД. На каждые 10 мкг/л увеличения P3NP ОШ составляло 2,47 (95% ДИ, от 0,97 до 6,33; $p=0,059$) в отношении первичной конечной точки (смерть от всех причин и госпитализация по поводу СН). В другом исследовании среди пациентов с СНсФВ, часть которых имела СД, уровень P3NP $> 4,88$ нг/мл ассоциировался со смертностью от всех причин при однофакторном (ОР 4,9, 95% ДИ 2,2–11,0; $p < 0,001$) и многофакторном (ОР 5,8; 95% ДИ 1,9– 17,3; $p = 0,002$) анализах в ходе среднего периода наблюдения 3 года [92]. Отдельных исследований по P3NP в популяции пациентов с СД2 без СНсФВ к настоящему времени не опубликовано. Наши данные предполагают, что P3NP можно рассматривать как прогностический фактор для СНсФВ у пациентов с СД2.

Согласно полученным данным, пациенты, у которых в ходе 3-летнего наблюдения развилась СНсФВ имели более высокие исходные значения лептина. В недавнем исследовании пациентов со стабильной ИБС через 6 месяцев после инфаркта миокарда или коронарной реваскуляризации, высокий уровень лептина был связан со значительно повышенным 5-летним риском смерти от всех причин, сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу СН [97]. В другом исследовании уровни лептина в плазме были значительно повышены у пациентов с дилатационной кардиомиопатией по сравнению с контрольной группой. Кроме того, низкий уровень лептина был связан с лучшей фракцией выброса левого желудочка [20]. У пожилых пациентов из Framingham Study более высокие уровни циркулирующего лептина были связаны с повышенным риском СН и сердечно-сосудистых событий в течение среднего периода наблюдения 8,5 лет [85]. Эти исследования не были специально разработаны для изучения связи между лептином и СНсФВ при СД2, но полученные данные несколько расширяют представление об уровнях лептина в данной популяции пациентов.

Помимо биомаркеров, в качестве предикторов развития СНсФВ в изученной нами популяции выступили длительность СД, женский пол и наличие абдоминального ожирения. Эпидемиологическими исследованиями также установлено, что пациенты с СНсФВ чаще бывают женского пола. Женщины составляли только 20–25% пациентов в клинических исследованиях СНсФВ,

тогда как в клинических исследованиях СНсФВ, женщины составляют от 50% до 60% исследуемой популяции [18]. В проспективном многоцентровом исследовании PURSUIT-HFrEF женщины также составляли 55,2% от общей когорты. Среди женщин диастолическая дисфункция по данным эхокардиографии встречалась чаще, чем у мужчин. Женский пол был независимо связан с наличием диастолической дисфункции и худшими клиническими исходами в когорте пожилых пациентов с СНсФВ [156]. Гендерные различия в фенотипах СН указывают на необходимость дальнейших исследований с целью лучшего понимания патофизиологии СН, включая роль половых гормонов и других биомаркеров.

Наличие взаимосвязи между длительностью СД и риском развития СН закономерно, учитывая, что по мере увеличения времени экспозиции с повышенным уровнем глюкозы, повышается повреждающее воздействие АФК, нарушение метаболизма и баланса коллагенов, воздействие косвенных факторов, таких как развитие и прогрессирование других осложнений СД (автономная нейропатия ССС, нефропатия).

Взаимосвязь ожирения, в том числе абдоминального, с риском СНсФВ также обозначена в ряде исследований [9]. Оно заслуживает особого внимания, учитывая, что это единственный среди выявленных нами, однозначно модифицируемый фактор риска СН. Более того, принимая во внимание имеющиеся в литературе данные о том, что уровень и галектина-3, и РNЗР и тем более лептина повышаются при ожирении, есть вероятность того, что хотя указанные кардиомаркеры и являлись независимыми факторами риска СНсФВ в нашем исследовании, нельзя полностью исключить, что их более высокий уровень у пациентов, развивших СН был в определенной степени детерминирован более высоким ИМТ. Обратимость этого фактора вносит определенный вклад в практическую значимость данного исследования. Пациенты с абдоминальным ожирением, имеющие другие выявленные факторы риска развития СНсФВ, нуждаются в наиболее настоятельных рекомендациях по снижению массы тела.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в ходе данного исследования результаты подтверждают участие иНГЛТ-2 в процессах фиброза у пациентов с СД2 через влияние на обмен коллагена внеклеточного матрикса, так как терапия иНГЛТ-2 в течение 6 месяцев была связана с изменением количества С-концевого пропептида проколлагена 1 типа и тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1. Отсутствие различий между эмпаглифлозином и дапаглифлозином по данным данной работы с точки зрения их влияния на маркеры фиброза, воспаления и эхокардиографические параметры говорит о необходимости дальнейшего изучения причин имеющихся различий внутри класса иНГЛТ-2. Также стоит отметить, что полученные данные относительно галектина-3 и аминоконцевого пропептида проколлагена 3 типа в качестве вероятных предикторов развития хронической сердечной недостаточности в данной категории пациентов открывают возможности по дальнейшей разработке мультибиомаркерных панелей стратификации пациентов по группам риска и соответственно изменения подходов к их лечению.

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 матричной 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 матричной 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 СОКРАЩЕНИЙ

СРБ – С-реактивный белок

HbA1c – гликированный гемоглобин

ММР-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 I типа

P3NP – N-терминального пропептида проколлагена III

ТИМР-1 – тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы-1

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II

АФК – активные формы кислорода

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

КПГ – конечные продукты гликирования

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

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

СД – сахарный диабет

СД2 – сахарный диабет 2 типа

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СН – хроническая сердечная недостаточность

СНпФВ – хроническая сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса

СНнФВ – хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса

СНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка;

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭХО-КГ – эхокардиография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беленков, Ю. Маркеры фиброза сосудистой стенки ММП-9 и TIMP-1 у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2го типа и без него / Ю. Беленков, Е. Привалова, А. Юсупова // Кардиология. – 2019. – 59. – № 5. – С. 61.
2. Веселовская, Н. Адипокины как корригируемые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний / Н. Веселовская, Г. Чумакова, А. Козаренко // Российский кардиологический журнал. – 2010. – № 6. – С. 88.
3. Душина, А. Особенности хронической сердечной недостаточности в зависимости от фракции выброса левого желудочка / А. Душина, Е. Лопина, Р. Либис // Российский кардиологический журнал. – 2019. – № 2. – С. 7.
4. Остроумова, О. Сердечно-сосудистые риски у больных сахарным диабетом 2 типа / О. Остроумова, И. Голобородова, В. Фомина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 17 – № 4. – С. 81.
5. Подзолков, В. Значение матриксных металлопротеиназ в развитии фибрилляции предсердий при ожирении / В. Подзолков, А. Тарзиманова, А. Брагина // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93. – № 12. – С. 1451.
6. Салухов, В. Основные эффекты, вызываемые ингибиторами SGLT2 у больных сахарным диабетом типа 2, и механизмы, которые их определяют / В. Салухов, М. Котова // Эндокринология: новости, мнения, обучение. – 2019. – № 3. – С. 61.
7. Скворцов, А. sST2 - биомаркер для оценки прогноза и мониторингования больных декомпенсированной сердечной недостаточностью / А. Скворцов, О. Нарусов, М. Муксинова // Кардиология. – 2019. – № 59. – С. 18.
8. Чаулин, А. Галектин – 3 как прогностический биомаркер сердечной недостаточности/ А. Чаулин, Ю. Григорьева // МНИЖ. – 2021. – №2. – С. 104.

9. Чумакова, Г. Висцеральное ожирение как глобальный фактор сердечно-сосудистого риска / // Российский кардиологический журнал. – 2018. – №5. – С. 7.
10. Adeva-Andany, M. Subclinical vascular disease in patients with diabetes is associated with insulin resistance / M. Adeva-Andany, R. Funcasta-Calderón, C. Fernández-Fernández // *Diabetes Metab Syndr.* – 2019. – № 13. – С. 1982.
11. Adiels, M. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome / M. Adiels, S. Olofsson, M. Taskinen // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2008. – № 28. – С. 1225.
12. Alshnbari, A. Can sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitor reduce the risk of adverse complications due to COVID-19? - Targeting hyperinflammation / A. Alshnbari, I. Idris // *Curr Med Res Opin.* – 2022. – № 38. – С. 357.
13. Agarwal, I. Fibrosis-related biomarkers and incident cardiovascular disease in older adults: the cardiovascular health study / I. Agarwal, N. Glazer, E. Barasch // *Circ Arrhythm Electrophysiol.* – 2014. – № 7. – С. 583.
14. American Diabetes Association. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2021 / American Diabetes Association // *Diabetes Care.* – 2021. – № 44. – С. 1.
15. Baltrunien, V. The role of serum adiponectin for outcome prediction in patients with dilated cardiomyopathy and advanced heart failure / V. Baltrunien // *BioMed Res. Int.* – 2017. – № 2017. – С. 1.
16. Ban, C. Fibrosis in diabetes complications: pathogenic mechanisms and circulating and urinary markers / C. Ban, S. Twigg // *Vasc Health Risk Manag.* – 2008. – № 4. – С. 575.
17. Basson, R. Fibrosis and diabetes: Chronic hyperglycemia triggers organ-specific fibrotic mechanisms / R. Basson, A. Bayat // *Wound Healing, Tissue Repair, and Regeneration in Diabetes.* – 2020. – № 4. – С. 121.

18. Beale, A. Sex Differences in Cardiovascular Pathophysiology: Why Women Are Overrepresented in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction / A. Beale, P. Meyer, T. Marwick // *Circulation*. – 2018. – № 138. – C. 198.
19. Bivona, G. Short-term Changes in Gal 3 Circulating Levels After Acute Myocardial Infarction / G. Bivona, C. Bellia, B. Lo Sasso // *Arch Med Res*. – 2016. – № 47. – C. 521.
20. Bobbert, P. High leptin and resistin expression in chronic heart failure: adverse outcome in patients with dilated and inflammatory cardiomyopathy / P. Bobbert, A. Jenke, T. Bobbert // *Eur J Heart Fail*. – 2012. – № 14. – C. 1265.
21. Bode, B. Efficacy and safety of canagliflozin treatment in older subjects with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial / B. Bode, K. Stenlof, D. Sullivan // *Hosp Pract*. – 2013. – № 41. – C. 72.
22. Bonnet, J. Serum type III procollagen peptide levels in coronary artery disease (a marker of atherosclerosis) / J. Bonnet, P. Garderes, M. Aumailley // *Eur J Clin Invest*. – 1988. – № 18. – C. 18.
23. Bosch, A. How does empagliflozin improve arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus? Sub analysis of a clinical trial / A. Bosch, Ott C. Ott, S. Jung // *Cardiovasc Diabetol*. – 2019. – № 18. – C. 44.
24. Brahm, K. Markers of Oxidative Stress during Diabetes Mellitus / K. Brahm, P. Kanti, A. Abidi // *Journal of Biomarkers*. – 2013. – № 2013. – C. 8.
25. Broch, K. Soluble ST2 is associated with adverse outcome in patients with heart failure of ischaemic aetiology / K. Broch, T. Ueland, S. Nymo // *Eur J Heart Fail*. – 2012. – № 14. – C. 268.
26. Brown, A. A randomized controlled trial of dapagliflozin on left ventricular hypertrophy in people with type two diabetes: the DAPA-LVH trial / A. Brown, S. Gandy, R. McCrimmon // *Eur Heart J*. – 2020. – № 41. – C. 3421.
27. Cai, X. Comparisons of weight changes between sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors treatment and glucagon-like peptide-1 analogs treatment in

type 2 diabetes patients: A meta-analysis / X. Cai // *J. Diabetes Investig.* – 2017. – № 8. – C. 510.

28. Cannon, C. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes / C. Cannon, R. Pratley, S. Dagogo-Jack // *N Engl J Med.* – 2020. – № 383. – C. 1425.

29. Castro, A. Low-grade inflammation and its relation to obesity and chronic degenerative diseases / A. Castro, L. de Concha, C. Pantoja-Meléndez // *Revista Médica del Hospital General de México.* – 2017. – № 80. – C. 101.

30. Cercato, C. Cardiovascular risk and obesity / C. Cercato, F. Fonseca // *Diabetol Metab Syndr.* – 2019. – № 74. – C. 11.

31. Ceriello, A. Heart failure in type 2 diabetes: current perspectives on screening, diagnosis and management / A. Ceriello // *Cardiovasc Diabetol.* – 2021. – №20. – C. 218.

32. Chan, Y. Sodium glucose cotransporter-2 inhibitor was associated with an improvement in left ventricular systolic function in patients with type 2 diabetes mellitus with impaired left ventricular systolic function / Y. Chan, T. Hsu, C. Wang // *ESC Heart Fail.* – 2020. – № 7. – C. 2784.

33. Chirinos, J. Impact of diabetes mellitus on ventricular structure, arterial stiffness, and pulsatile. Hemodynamics in heart failure with preserved ejection fraction / J. Chirinos, P. Bhattacharya, A. Kumar // *J. Am. Heart Assoc.* – 2019. – № 8. – C. 1.

34. Couillard, C. Leptinemia is not a risk factor for ischemic heart disease in men. Prospective results from the Quebec Cardiovascular Study / C. Couillard, B. Lamarche, P. Mauriege // *Diabetes Care.* – 1998. – № 21. – C. 782.

35. Dall'Asta, M. Macrophage polarization the answer to the diet/inflammation conundrum / M. Dall'Asta, E. Derlindati, D. Ardigo // *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* – 2012. – № 22. – C. 387.

36. Damman, K. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF) / K. Damman, J. Beusekamp, E. Boorsma // *Eur J Heart Fail.* – 2020. – № 22. – C. 713.

37. DeFronzo, R. Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition / R. DeFronzo, L. Norton, M. Abdul-Ghani // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2017. – № 13. – C. 11.
38. DeFronzo, R. Pathophysiology of diabetic kidney disease: impact of SGLT2 inhibitors / R. DeFronzo, W. Reeves, A. Awad // *Nat Rev Nephrol.* – 2021. – № 17. – C. 319-334.
39. Ding, Y. Roles of Biomarkers in Myocardial Fibrosis / Y. Ding, Y. Wang, W. Zhang // *Aging Dis.* – 2020. – № 11. – C. 1157.
40. Dhingra, N. SGLT2 inhibitors and cardiac remodelling: a systematic review and meta-analysis of randomized cardiac magnetic resonance imaging trials / N. Dhingra, N. Mistry, P. Puar // *ESC Heart Fail.* – 2021. – № 8. – C. 4693.
41. Du, X. Plasma amino-terminal propeptide of procollagen type III is associated with subclinical left ventricular systolic dysfunction in aortic stenosis / X. Du, Z. Wan, X. Yu // *Int J Cardiol.* – 2012. – № 156. – C. 24.
42. Duprez, D. Predictive Value of Collagen Biomarkers for Heart Failure With and Without Preserved Ejection Fraction: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) / D. Duprez, M. Gross, J. Kizer // *J Am Heart Assoc.* – 2018. – № 7. – C. 1.
43. El Haouari, M. Platelet Oxidative Stress and its Relationship with Cardiovascular Diseases in Type 2 Diabetes Mellitus Patients / M. El Haouari // *Curr Med Chem.* – 2019. – № 26. C. – 4145.
44. Ferrannini, E. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients / E. Ferrannini, E. Muscelli, S. Frascerra // *J Clin Invest.* – 2014. – № 124. – C. 499.
45. Gao, Z. Galectin-3 Is a Potential Mediator for Atherosclerosis / Z. Gao, Z. Liu, R. Wang // *J Immunol Res.* – 2020. – № 2020. – C. 1.
46. Garvey, W. Effects of canagliflozin versus glimepiride on adipokines and inflammatory biomarkers in type 2 diabetes / W. Garvey, L. Van Gaal, L. Leiter // *Metabolism.* – 2018. – № 85. – C. 32.

47. Hao, Z. Dapagliflozin and Empagliflozin in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Retrospective Study / Z. Hao, Y. Zhang // *Int J Gen Med.* – 2022. – № 15. – C. 59.
48. Hattori, S. Anti-inflammatory effects of empagliflozin in patients with type 2 diabetes and insulin resistance / S. Hattori // *Diabetol Metab Syndrome.* – 2018. – № 10. – C. 7.
49. Heerspink, H. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease / H. Heerspink, B. Stefansson, R. Correa-Rotter // *N Engl J Med.* – 2020. – № 383. – C.1436.
50. Heerspink, H. Kidney outcomes associated with use of SGLT2 inhibitors in real-world clinical practice (CVD-REAL 3): a multinational observational cohort study / H. Heerspink, A. Karasik, M. Thuresson // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2020. – № 8. – C. 27.
51. Heerspink, H. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes / H. Heerspink, D. de Zeeuw, L. Wie // *Diabetes Obes Metab.* – 2013. – № 15. – C. 853.
52. Henning, R. Type-2 diabetes mellitus and cardiovascular disease / R.J. Henning // *R.J. Future Cardiology.* – 2018. – № 14(6). – C. 491.
53. Heerspink, H. Canagliflozin reduces inflammation and fibrosis biomarkers: a potential mechanism of action for beneficial effects of SGLT2 inhibitors in diabetic kidney disease / H. Heerspink, P. Perco, S. Mulder, // *Diabetologia.* – 2019. – № 62. – C. 1154.
54. Ho, J. Galectin-3, a marker of cardiac fibrosis, predicts incident heart failure in the community / J. Ho, C. Liu, A. Lyass // *J Am Coll Cardiol.* – 2012. – № 60. – C. 1249.
55. Hsu, J. Effect of Empagliflozin on Cardiac Function, Adiposity, and Diffuse Fibrosis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus / J. Hsu, C. Wang, M. Su // *Sci Rep.* – 2019. – № 9. – C. 1.

56. Hussain, M. Comparison Of Efficacy And Safety Profile Of Empagliflozin Versus Dapagliflozin As Add On Therapy In Type 2 Diabetic Patients / M. Hussain, M. Atif, M. Babar, L. Akhtar // *J Ayub Med Coll Abbottabad*. – 2021. – № 33. – C. 593.
57. Ihm, S. Serum carboxy-terminal propeptide of type I procollagen (PIP) is a marker of diastolic dysfunction in patients with early type 2 diabetes mellitus / S. Ihm, H. Youn, D. Shin // *Int J Cardiol*. – 2007. – № 122. – C. 36.
58. Inukai, T. Serum levels of carboxy-terminal propeptide of human type I procollagen are an indicator for the progression of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus / T. Inukai, Y. Fujiwara, K. Tayama // *Diabetes Res Clin Pract*. – 2000. – № 48. – C. 23.
59. Inzucchi, S. Cardiovascular Benefit of Empagliflozin Across the Spectrum of Cardiovascular Risk Factor Control in the EMPA-REG OUTCOME Trial / S. Inzucchi, K. Khunti, D. Fitchett // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2020. – № 105. – C. 3025.
60. Januzzi, J. Effects of Canagliflozin on Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide: Implications for Cardiovascular Risk Reduction / J. Januzzi, J. Xu, J. Li // *J Am Coll Cardiol*. – 2020. – № 76. – C. 2076.
61. Jensen, J. Twelve weeks of treatment with empagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction: A double-blinded, randomized, and placebo-controlled trial / J. Jensen, M. Omar, C. Kistorp // *Am Heart J*. – 2020. – № 228. – C. 47.
62. Jia, G. Diabetic cardiomyopathy: a hyperglycaemia and insulin-resistance-induced heart disease / G. Jia // *Diabetologia*. – 2018. – № 61. – C. 21.
63. Jia, G. Diabetic Cardiomyopathy: An Update of Mechanisms Contributing to This Clinical Entity / G. Jia, M. Hill, J. Sowers // *Circ Res*. – 2018. – № 122. – C. 624.
64. Kale, S. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus without established cardiovascular disease: Do they have a role in primary prevention / S. Kale, A. Tahrani // *Metabol Open*. – 2021. – № 10. – C. 1.

65. Katsiki, N. Leptin, cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus / N. Katsiki, D. Mikhailidis, M. Banach // *Acta Pharmacol Sin.* – 2018. – № 39. – C. 1176.
66. Kawada, T. Serum adiponectin and cardiovascular disease: mechanism of the association. *Br J Pharmacol.* – 2018. – № 175. – C. 3184.
67. Laakso, M. Insulin resistance and hyperglycaemia in cardiovascular disease development / M. Laakso // *Nature Reviews Endocrinology.* – 2014. – № 10. – C. 293.
68. Kang, S. Direct Effects of Empagliflozin on Extracellular Matrix Remodelling in Human Cardiac Myofibroblasts: Novel Translational Clues to Explain EMPA-REG OUTCOME Results / S. Kang, S. Verma, A. Hassanabad // *Can J Cardiol.* – 2020. – № 36. – C. 543.
69. Kaufman, B. Procollagen type III amino-terminal propeptide: a serum biomarker of left ventricular remodelling in paediatric dilated cardiomyopathy / B. Kaufman, N. Videon, X. Zhang // *Cardiol Young.* – 2015. – № 25. – C. 228.
70. Kelly, D. Plasma tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and matrix metalloproteinase-9: novel indicators of left ventricular remodelling and prognosis after acute myocardial infarction / D. Kelly, S. Khan, M. Thompson // *Eur Heart J.* – 2008. – № 29. – C. 2116.
71. Kim-Mitsuyama, S. Total adiponectin is associated with incident cardiovascular and renal events in treated hypertensive patients: subanalysis of the ATTEMPT-CVD randomized trial / S. Kim-Mitsuyama, H. Soejima, O. Yasuda // *Sci Rep.* – 2013. – № 9. – C. 1.
72. Kiuchi, S. Long-term use of ipragliflozin improved cardiac sympathetic nerve activity in a patient with heart failure: a case report / S. Kiuchi, S. Hisatake, T. Kabuki // *Drug Discov Ther.* – 2018. – № 12. – C. 51.
73. Kosiborod, M. Cardiovascular Events Associated With SGLT-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL 2 Study / M. Kosiborod, C. Lam, S. Kohsaka // *J Am Coll Cardiol.* – 2018. – № 71. – C. 2628.
74. Krum, H. Relation of peripheral collagen markers to death and hospitalization in patients with heart failure and preserved ejection fraction: results of

the I-PRESERVE collagen substudy / H. Krum, M. Elvik, H. Schneider // *Circ Heart Fail.* – 2011. – № 4. – C. 561.

75. Ku, E. Empagliflozin versus dapagliflozin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin, glimepiride and dipeptidyl peptide 4 inhibitors: A 52-week prospective observational study / E. Ku, D. Lee, H. Jeon // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2019. – № 151. – C. 65.

76. Ku, E. Long-term effectiveness and safety of quadruple combination therapy with empagliflozin versus dapagliflozin in patients with type 2 diabetes: 3-year prospective observational study / E. Ku, D. Lee, H. Jeon, // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2021. – № 182. – C. 109.

77. Lan, N. The effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on left ventricular function: current evidence and future directions / N. Lan, P. Fegan, B. Yeap // *ESC Heart Fail.* – 2019. – № 6. – C. 927.

78. La Sala, L. The link between diabetes and atherosclerosis / L. La Sala, F. Prattichizzo, A. Ceriello // *Eur J Prev Cardiol.* – 2019. – № 26. – C. 15.

79. Lee, M. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Volumes in Patients With Type 2 Diabetes, or Prediabetes, and Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (SUGAR-DM-HF) / M. Lee, K. Brooksbank, K. Wetherall // *Circulation.* – 2021. – № 143. – C. 516.

80. Lee, T. Dapagliflozin, a selective SGLT2 Inhibitor, attenuated cardiac fibrosis by regulating the macrophage polarization via STAT3 signaling in infarcted rat hearts / T. Lee, N. Chang, S. Lin // *Free Radic Biol Med.* – 2017. – № 104. – C. 298.

81. Leon, B. Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research / B.M. Leon // *World J Diabetes.* – 2015. – № 6(13). – C. 1246.

82. Ljunggren O. Dapagliflozin has no effect on markers of bone formation and resorption or bone mineral density in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus on metformin / O. Ljunggren, J. Bolinder, L. Johansson // *Diabetes Obes Metab.* – 2012. – № 14. – C. 990.

83. Li, N. SGLT2 Inhibitors: A Novel Player in the Treatment and Prevention of Diabetic Cardiomyopathy / N. Li, H. Zhou // *Drug Des Devel Ther.* – 2020. – № 14. – C. 4775.
84. Libby, P. Targeting Inflammatory Pathways in Cardiovascular Disease: The Inflammasome, Interleukin-1, Interleukin-6 and Beyond / P. Libby // *Cells.* – 2021. – № 10. – C. 951.
85. Lieb, W. Plasma leptin levels and incidence of heart failure, cardiovascular disease, and total mortality in elderly individuals / W. Lieb, L. Sullivan, T. Harris // *Diabetes Care.* – 2009. – № 32. – C. 612.
86. Lin, Y. The relation of amino-terminal propeptide of type III procollagen and severity of coronary artery disease in patients without myocardial infarction or hibernation / Y. Lin, Y. Ho, T. Wang // *Clin Biochem.* – 2006. – № 39. – C. 861.
87. Lyngbakken, M. Novel biomarkers of cardiovascular disease: Applications in clinical practice / M.N. Lyngbakken // *Crit Rev Clin Lab Sci.* – 2019. – №56. – C. 33.
88. Mado, H. Adiponectin in heart failure / H. Mado, W. Szczurek, M. Gasior, B. Szygła-Jurkiewicz // *Future Cardiol.* – 2021. – № 17. – C. 757.
89. Madrigal-Matute, J. Galectin-3, a biomarker linking oxidative stress and inflammation with the clinical outcomes of patients with atherothrombosis / J. Madrigal-Matute, J. Lindholt, C. Fernandez-Garcia // *J Am Heart Assoc.* – 2014. – № 3. – C. 1.
90. Maiolino, G. Galectin-3 predicts long-term cardiovascular death in high-risk patients with coronary artery disease / G. Maiolino, G. Rossitto, L. Pedon // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2015. – № 35. – C. 725.
91. Mahaffey, K. Canagliflozin for primary and secondary prevention of cardiovascular events: results from the CANVAS program (canagliflozin cardiovascular assessment study) / K. Mahaffey, B. Neal, V. Perkovic // *Circulation.* – 2018. – № 137. – C. 323.
92. Mansour, I. Circulating Procollagen Type III N-Terminal Peptide and Mortality Risk in African Americans With Heart Failure / I. Mansour, A. Bress, V. Groo // *J Card Fail.* – 2016. – № 22. – C. 692.

93. Maries, L. Diagnostic and prognostic values of B-type natriuretic peptides (BNP) and N-terminal fragment brain natriuretic peptides (NT-pro-BNP) / L. Maries, I. Manitiu // *Cardiovasc J Afr.* – 2013. – № 24. – C. 286.
94. Mason, T. Empagliflozin Reduces Myocardial Extracellular Volume in Patients With Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease / T. Mason, O. Coelho-Filho, S. Verma // *JACC Cardiovasc Imaging.* – 2021. – № 14. – C. 1164.
95. Matheus, A.S. Impact of diabetes on cardiovascular disease: an update / A.S. Matheus // *Int J Hypertens.* – 2013. – №2013. – C.653.
96. Matsutani, D. Effect of canagliflozin on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes / D. Matsutani, M. Sakamoto, Y. Kayama // *Cardiovasc Diabetol.* – 2018. – № 17. – C. 73.
97. Mayer, O. High leptin status indicates an increased risk of mortality and heart failure in stable coronary artery disease / O. Mayer, J. Bruthans, J. Seidlerova // *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases.* – 2022. – № 32. – C. 2137.
98. Mazzone, T. Cardiovascular disease risk in type 2 diabetes mellitus: insights from mechanistic studies / T. Mazzone, A. Chait, J. Plutzky // *Lancet.* – 2008. – № 371. – C.1800.
99. McCarthy, C. Soluble ST2 in Heart Failure / C. McCarthy, J. Januzzi // *Heart Fail Clin.* – 2018. – № 14. – C. 41.
100. McMurray J. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction / J. McMurray, S. Solomon, S. Inzucchi // *N Engl J Med.* – 2019. – № 381. – C. 1995.
101. Meijers, W. Elevated plasma galectin-3 is associated with near-term rehospitalization in heart failure: a pooled analysis of 3 clinical trials / W. Meijers, J. Januzzi, C. deFilippi // *American heart journal.* – 2014. – № 67. – C. 853.
102. Menzaghi, C, Trischitta V. The adiponectin paradox for all-cause and cardiovascular mortality / C. Menzaghi, V. Trischitta // *Diabetes.* – 2018. – № 67. – C. 12.

103. Mizunom, M. Empagliflozin normalizes the size and number of mitochondria and prevents reduction in mitochondrial size after myocardial infarction in diabetic hearts / M. Mizuno, A. Kuno, T. Yano // *Physiol Rep.* – 2018. – № 6. – C.13.
104. Morishita, T. Association between matrix metalloproteinase-9 and worsening heart failure events in patients with chronic heart failure / T. Morishita, H. Uzui, Y. Mitsuke // *ESC Heart Failure.* – 2017. – № 4. – C. 321.
105. Murphy, S.P. Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Review / S.P Murphy // *JAMA.* – 2020. – T. 324. – № 5. – C. 488.
106. Nakagaito, M. Comparison of Canagliflozin, Dapagliflozin and Empagliflozin Added to Heart Failure Treatment in Decompensated Heart Failure Patients With Type 2 Diabetes Mellitus / M. Nakagaito, S. Joho, R. Ushijima // *Circ Rep.* – 2019. – № 1. – C. 405.
107. Nagasu, H. Kidney Outcomes Associated With SGLT2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs in Real-world Clinical Practice: The Japan Chronic Kidney Disease Database / H. Nagasu, Y. Yano, H. Kanegae // *Diabetes Care.* – 2021. – № 44. – C. 2542.
108. Nahmias, A. Glycemia and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Exploring the Gap Between Risk Marker and Risk Factor / A. Nahmias, P. Stahel, C. Xiao // *Front Cardiovasc Med.* – 2020. – № 7. – C. 100.
109. Nasiri-Ansari, N. Canagliflozin attenuates the progression of atherosclerosis and inflammation process in APOE knockout mice / N. Nasiri-Ansari, G. Dimitriadis, G. Agrogiannis // *Cardiovasc Diabetol.* – 2018. – № 17. – C. 106.
110. Nassif, M. Dapagliflozin Effects on Biomarkers, Symptoms, and Functional Status in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The DEFINE-HF Trial / M. Nassif, S. Windsor, F. Tang // *Circulation.* – 2019. – № 140. – C. 1463.
111. Neal, B. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes / B. Neal, V. Perkovic, K. Mahaffey // *N Engl J Med.* – 2017. – 377. – C. 644.

112. Neuen, B. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis / B. Neuen, T. Young, H. Heerspink // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2019. – № 7. – C. 845.
113. Nguyen, M. Mechanisms responsible for increased circulating levels of galectin-3 in cardiomyopathy and heart failure / M. Nguyen, Y. Su, D. Vizi // *Sci Rep.* – 2018. – № 8. – C. 1.
114. Noda, T. Concurrent use of teneligliptin and canagliflozin improves glycemic control with beneficial effects on plasma glucagon and glucagon-like peptide-1: a single-arm study / T. Noda, E. Ebihara, H. Ueno // *Diab Therap.* – 2019. – № 10. – C. 1835.
115. Obokata, M. Evidence Supporting the Existence of a Distinct Obese Phenotype of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction / M. Obokata // *Circulation.* – 2017. – №136. – C. 6.
116. Oikonomou, E. Biomarkers in Atrial Fibrillation and Heart Failure / E. Oikonomou, T. Zografos, G. Papamikroulis // *Curr Med Chem.* – 2019. – № 26. – C. 873.
117. Ohkuma, T. Cardiac Stress and Inflammatory Markers as Predictors of Heart Failure in Patients With Type 2 Diabetes: The ADVANCE Trial / T. Ohkuma, M. Jun, M. Woodward // *Diabetes Care.* – 2017. – № 40. – C. 1203.
118. Onal, I. Serum levels of MMP-9 and TIMP-1 in primary hypertension and effect of antihypertensive treatment / I. Onal, B. Altun, E. Onal // *Eur J Intern Med.* – 2009. – № 20. – C. 369.
119. Ormazabal, V. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease / V. Ormazabal S. Nair, O. Elfeky // *Cardiovascular Diabetology.* – 2018. – № 17. – C. 122.
120. Otagaki M. Effect of Tofogliflozin on Systolic and Diastolic Cardiac Function in Type 2 Diabetic Patients / M. Otagaki, K. Matsumura, H. Kin // *Cardiovasc Drugs Ther.* – 2019. – №33. – C. 435.

121. Packer, M. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure / M. Packer, S. Anker, J. Butler // *N Engl J Med.* – 2020. – № 383. – C. 1413.
122. Packer, M. Cardioprotective Effects of Sirtuin-1 and Its Downstream Effectors: Potential Role in Mediating the Heart Failure Benefits of SGLT2 / M. Packer // *Circ Heart Fail.* – 2020. – № 13. – C. 1.
123. Paolillo, S. Diabetic Cardiomyopathy: Definition, Diagnosis, and Therapeutic Implications / S. Paolillo, F. Marsico, M. Prastaro // *Heart Fail Clin.* – 2019. – № 15. – C. 341.
124. Perkovic, V. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy / V. Perkovic, M. Jardine, B. Neal // *N Engl J Med.* – 2019. – № 380. – C. 2295.
125. Poetsch, M. Role of Leptin in Cardiovascular Diseases / M. Poetsch, A. Strano, K. Guan // *Front Endocrinol.* – 2020. – № 11. – C. 354.
126. Ponikowski, P. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / P. Ponikowski, A. Voors, S. Anker // *Eur Heart J.* – 2016. – № 37. – C. 2129.
127. Powell-Wiley, T. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association / T. Powell-Wiley, P. Poirier, L. Burke // *Circulation.* – 2021. – № 143. – C. 1.
128. Pretorius, L. Platelet activity and hypercoagulation in type 2 diabetes / L. Pretorius, G. Thomson, R. Adams // *Cardiovascular Diabetology* – 2018. – № 17. – C. 141.
129. Puurunen, V. High plasma leptin levels are associated with impaired diastolic function in patients with coronary artery disease / V. Puurunen, E. Lepojärvi, O. Piira // *Peptides.* – 2016. – № 84. – C. 17.

130. Puurunen, V. Leptin predicts short-term major adverse cardiac events in patients with coronary artery disease / V. Puurunen, A. Kiviniemi, S. Lepojarvi // *Ann Med.* – 2017. – № 49. – C. 448.
131. Quagliariello, V. The SGLT-2 inhibitor empagliflozin improves myocardial strain, reduces cardiac fibrosis and pro-inflammatory cytokines in non-diabetic mice treated with doxorubicin / V. Quagliariello, M. De Laurentiis, D. Rea // *Cardiovasc Diabetol.* – 2021. – № 20. – C. 150.
132. Querejeta, R. Increased collagen type I synthesis in patients with heart failure of hypertensive origin: relation to myocardial fibrosis / R. Querejeta, B. Lopez, A. Gonzalez // *Circulation.* – 2004. – № 110. – C. 1263.
133. Rasalam, R. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor effects on heart failure hospitalization and cardiac function: systematic review / R. Rasalam, J. Atherton, G. Deed // *ESC Heart Fail.* – 2021. – № 8. – C. 4093.
134. Rehman, K. Mechanism of Generation of Oxidative Stress and Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus: How Are They Interlinked / K. Rehman, M. Akash // *J Cell Biochem.* – 2017. – № 118. – C. 3577.
135. Ritchie, R. Basic Mechanisms of Diabetic Heart Disease / R. Ritchie, E. Abel // *Circ Res.* – 2020. – № 126. – C. 1501.
136. Robertson R. Pancreatic islet beta-cell and oxidative stress: the importance of glutathione peroxidase / R. Robertson, J. Harmon // *FEBS Lett.* – 2007. – № 581. – C. 3743.
137. Robson, R. Oxidative stress biomarkers in type 2 diabetes mellitus for assessment of cardiovascular disease risk / R. Robson, A. Kundur, I. Singh // *Diabetes Metab Syndr.* – 2018. – № 12. – C. 455.
138. Russo, I. Diabetes-associated cardiac fibrosis: Cellular effectors, molecular mechanisms and therapeutic opportunities / I. Russo // *J Mol Cell Cardiol.* – 2016. – № 90. – C. 94.
139. Salah, H.M. Effects of sodium-glucose cotransporter 1 and 2 inhibitors on cardiovascular and kidney outcomes in type 2 diabetes: A meta-analysis update / H.M. Salah // *Am Heart J.* – 2021. – № 233. – C. 86.

140. Santos-Gallego, C. Randomized Trial of Empagliflozin in Nondiabetic Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction / C. Santos-Gallego, A. Vargas-Delgado, J. Requena-Ibanez // *J Am Coll Cardiol.* – 2021. – № 77. – C. 243.
141. Sato, T. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume / T. Sato, Y. Aizawa, S. Yuasa // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2018. – № 17. – C. 1.
142. Scirica, B. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus / B. Scirica, D. Bhatt, E. Braunwald // *N Engl J Med.* – 2013. – № 369. – C. 1317.
143. Scheen, A. Sodium–glucose cotransporter type 2 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus / A. Scheen // *Nat Rev Endocrinol.* – 2020. – № 16. – C. 556.
144. Scheen, A. Effect of SGLT2 inhibitors on the sympathetic nervous system and blood pressure / A. Scheen // *Curr Cardiol Rep.* – 2019. – № 21. – C. 70.
145. Schernthaner, G. SGLT2 inhibitors in T2D and associated comorbidities — differentiating within the class / G. Schernthaner, H. Drexel, E. Moshkovich // *BMC Endocr Disord.* – 2019. – № 19. – C. 64.
146. Schofield, J. Diabetes Dyslipidemia / J. Schofield, Y. Liu, P. Rao-Balakrishna // *Diabetes Ther.* – 2016. – № 7. – C. 203.
147. Schulze, M. Adiponectin and future coronary heart disease events among men with type 2 diabetes / M. Schulze, I. Shai, E. Rimm // *Diabetes.* – 2005. – № 54. – C. 534.
148. Schulze, P. Elevated serum levels of leptin and soluble leptin receptor in patients with advanced chronic heart failure / P. Schulze, J. Kratzsch, A. Linke // *Eur J Heart Fail.* – 2003. – № 5. – C. 33.
149. Sezai, A. Canagliflozin for Japanese patients with chronic heart failure and type II diabetes/ A. Sezai, H. Sekino, S. Unosawa // *Cardiovasc Diabetol.* – 2019. – № 18. – C. 13.
150. Shu, X. Effect of pravastatin treatment on circulating adiponectin: a meta-analysis of randomized controlled trials / X. Shu, L. Chi // *Drug. Des. Devel. Ther.* – 2019. – № 13. – C. 1633.

151. Signorelli S. Oxidative Stress and Inflammation: Their Role in the Pathogenesis of Peripheral Artery Disease with or Without Type 2 Diabetes Mellitus / S. Signorelli, N. Katsiki // *Curr Vasc Pharmacol.* – 2018. – № 16. – C. 547.
152. Silva Dos Santos, D. Cardioprotection conferred by sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: a renal proximal tubule perspective / D. Silva Dos Santos, J. Polidoro, F. Borges-Junior // *Am J Physiol Cell Physiol.* – 2020. – № 318. – C. 328.
153. Shyangdan D. SGLT-2 receptor inhibitors for treating patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis / D. Shyangdan, O. Uthman, N. Waugh // *BMJ Open.* – 2016. – № 6. – C. 1.
154. Skriverhaug, T. Long-term mortality in a nationwide cohort of childhood-onset type 1 diabetic patients in Norway/ T. Skriverhaug // *Diabetologia.* –2006. – 2006. – №49. – C. 298.
155. Soga, F. Impact of dapagliflozin on left ventricular diastolic function of patients with type 2 diabetic mellitus with chronic heart failure / F. Soga, H. Tanaka, K. Tatsumi // *Cardiovasc Diabetol.* – 2018. – № 17. – C. 132.
156. Sotomi, Y. Sex Differences in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction / Y. Sotomi, S. Hikoso, D. Nakatani // *J Am Heart Assoc.* – 2021. – № 10. – C. 2.
157. Suthahar, N. Galectin-3 Activation and Inhibition in Heart Failure and Cardiovascular Disease: An Update / N. Suthahar, W. Meijers, H. Silljé // *Theranostics.* – 2018. – № 8. – C. 593.
158. Swirski, F. Leukocyte behavior in atherosclerosis, myocardial infarction, and heart failure / F. Swirski, M. Nahrendorf // *Science.* – 2013. – № 339. – C. 161.
159. Tan, K. Galectin-3 and risk of cardiovascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes / K. Tan, C. Cheung, A. Lee // *Diabetes Metab Res Rev.* – 2019. – № 35. – C. 1.
160. Tan, S. Empagliflozin and canagliflozin attenuate inflammatory cytokines interferon- λ , tumor necrosis factor- α , interleukin-6: possible mechanism of decreasing cardiovascular risk in diabetes mellitus / S. Tan, L. Tan // *J Am Coll Cardiol.* – 2018. – № 71. – C. 1.

161. Tentolouris, A. SGLT2 Inhibitors: A Review of Their Antidiabetic and Cardioprotective Effects / A. Tentolouris, P. Vlachakis, E. Tzeravini // *Int J Environ Res Public Health*. – 2019. – № 16. – C. 2965.
162. Teo, Y. Comparing the clinical outcomes across different sodium/glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors in heart failure patients: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials / Y. Teo, C. Yoong, N. Syn // *Eur J Clin Pharmacol*. – 2021. – № 77. – C. 1453.
163. Trippel, T. The diagnostic and prognostic value of galectin-3 in patients at risk for heart failure with preserved ejection fraction: results from the DIAST-CHF study / T. Trippel, M. Mende, H. Dungen // *ESC Heart Fail*. – 2021. – № 8. – C. 829.
164. Tuleta, I. Diabetic fibrosis / I. Tuleta, N. Frangogiannis // *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. – 2021. – № 1867. – C. 166.
165. Turkmen, K. Inflammation, oxidative stress, apoptosis, and autophagy in diabetes mellitus and diabetic kidney disease: the Four Horsemen of the Apocalypse / K. Turkmen // *Int Urol Nephrol*. – 2017. – № 49. – C. 837.
166. Unamuno, X. Adipokine dysregulation and adipose tissue inflammation in human obesity / X. Unamuno, J. Gomez-Ambrosi, A. Rodriguez // *Eur J Clin Invest*. – 2018. – № 48. – C. 1.
167. Vaduganathan, M. Stress Cardiac Biomarkers, Cardiovascular and Renal Outcomes, and Response to Canagliflozin / M. Vaduganathan, N. Sattar, J. Xu // *J Am Coll Cardiol*. – 2022. – № 79. – C. 432.
168. Valente, F. Plasma levels of matrix metalloproteinase-9 are elevated in individuals with hypertensive crisis / F. Valente, D. de Andrade, L. Cosenso-Martin // *BMC Cardiovasc Disord*. – 2020. – № 20. – C. 132.
169. Verma, S. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Mass in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease: The EMPA-HEART CardioLink-6 Randomized Clinical Trial / S. Verma, C. Mazer, Yan A. Yan // *Circulation*. – 2019. – № 140. – C. 1693.

170. Wanner, C. Empagliflozin and Clinical Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, Established Cardiovascular Disease, and Chronic Kidney Disease / C. Wanner, J. Lachin, S. Inzucchi // *Circulation*. – 2018. – № 137. – С. 119.

171. Wang, C. Insulin affects vascular smooth muscle cell phenotype and migration via distinct signaling pathways / C. Wang, I. Gurevich, B. Draznin // *Diabetes*. – 2003. – № 52. – С. 256.

172. Wang, Z. Diabetic cardiomyopathy: catabolism driving metabolism / Z. Wang, J. Hill // *Circulation*. – 2015. – № 131. – С. 771.

173. Wiviott, S. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes / S.D. Wiviott // *N Engl J Med*. – 2019. – № 380(4). – С.347.

174. Wolsk, E. Role of B-Type Natriuretic Peptide and N-Terminal Prohormone BNP as Predictors of Cardiovascular Morbidity and Mortality in Patients With a Recent Coronary Event and Type 2 Diabetes Mellitus / E. Wolsk, B. Claggett, M. Pfeffer // *J Am Heart Assoc*. – 2017. – № 6. – С. 1.

175. Wu, L. Diabetic dyslipidemia. *Metabolism* / L. Wu, K. Parhofer // *Metabolism*. – 2014. – № 63. – С. 1469.

176. Xu, L. Empagliflozin reverses obesity and insulin resistance through fat browning and alternative macrophage activation in mice fed a high-fat diet / L. Xu, N. Nagata, G. Chen // *BMJ Open Diabetes Res Care*. – 2019. – № 7. – С. 1.

177. Yabluchanskiy, A. Matrix metalloproteinase-9: Many shades of function in cardiovascular disease / A. Yabluchanskiy, Y. Ma, R. Iyer // *Physiology (Bethesda)*. – 2013. – № 28. – С. 391.

178. Yancy, C. ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines / C. Yancy, M. Jessup и др. // *Circulation*. – 2013. – № 128. – С. 1.

179. Yancy, C. ACC/AHA/HFSA Focused update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines

and the Heart Failure Society of America / C. Yancy, M. Jessup, B. Bozkurt // *J Am Coll Cardiol.* – 2017. – № 70. – C. 776.

180. Yaribeygi H. Molecular Mechanisms Linking Oxidative Stress and Diabetes Mellitus / H. Yaribeygi, T. Sathyapalan, S. Atkin // *Oxid Med Cell Longev.* – 2020. – № 2020. – C. 86.

181. Ye, Y. SGLT-2 Inhibition with Dapagliflozin Reduces the Activation of the Nlrp3/ASC Inflammasome and Attenuates the Development of Diabetic Cardiomyopathy in Mice with Type 2 Diabetes. Further Augmentation of the Effects with Saxagliptin, a DPP4 Inhibitor / Y. Ye, M. Bajaj, H. Yang // *Cardiovasc Drugs Ther.* – 2017. – № 31. – C. 119.

182. Yu, Y. Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on cardiac structure and function in type 2 diabetes mellitus patients with or without chronic heart failure: a meta-analysis / Y. Yu, X. Zhao, Y. Wang // *Cardiovasc Diabetol.* – 2021. – № 20. – C. 25.

183. Zaccardi, F. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis / F. Zaccardi, D. Webb, Z. Htike // *Diabetes Obes Metab.* – 2016. – № 18. – C. 783.

184. Zelniker, T. Mechanisms of Cardiorenal Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: JACC State-of-the-Art Review / T. Zelniker, E. Braunwald // *J Am Coll Cardiol.* – 2020. – № 75. – C. 422.

185. Zelniker, T. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials / T. Zelniker, S. Wiviott, I. Raz // *Lancet.* – 2019. – № 393. – C. 31.

186. Zelniker, T. Relationship between baseline cardiac biomarkers and cardiovascular death or hospitalization for heart failure with and without sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor therapy in DECLARE-TIMI 58 / T. Zelniker, D. Morrow // *Eur J Heart Fail.* – 2021. – № 23. – C. 1026.

187. Zeng, R. Association of leptin levels with pathogenetic risk of coronary heart disease and stroke: a meta-analysis / R. Zeng, C. Xu, Y. Xu, // *Arq Bras Endocrinol Metabol.* – 2014. – № 58. – C. 817.
188. Zinman, B. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes / B. Zinman, C. Wanner, J. Lachin // *N Engl J Med.* – 2015. – № 373. – C. 2117.
189. Zhao, S. Adiponectin, Leptin and Cardiovascular Disorders / S. Zhao, C. Kusminski, P. Scherer // *Circ Res.* – 2021. – № 128. – C. 136.
190. Zhao, Y. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: a meta-analysis of randomized controlled trials / Y. Zhao // *Diabetes Obes Metab.* – 2018. – № 20. – C. 458.
191. Zhang, T. Diagnostic Value of sST2 in Cardiovascular Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis / T. Zhang, C. Xu, R. Zhao // *Front Cardiovasc Med.* – 2021. – № 8. – C. 697.
192. Zhong, C. Tissue inhibitor metalloproteinase-1 and clinical outcomes after acute ischemic stroke / C. Zhong, G. Wang, T. Xu // *Neurology.* – 2019. – № 93. – C. 1675.