

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН**

**ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**

МУХТАРОВА ШАХНОЗА ШОКИРЖОНОВНА

**ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ
НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2 ТИПА
У БОЛЬНЫХ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С
СОХРАННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА**

Монография

Ташкент – 2025

Мухтарова Шахноза Шокиржоновна. Применение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа у больных сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса. /Монография/ Издательство «Fan ziysi» Ташкент 2025 148 ст

Монография посвящена изучению применения ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа у больных сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса. В работе представлены результаты комплексного исследования эффективности и безопасности ингибиторов НГЛТ-2 (эмпаглифлозина) у 130 пациентов с сочетанием сахарного диабета 2 типа, ишемической болезни сердца и фенотипов сердечной недостаточности. Монография включает детальный анализ современных представлений о патогенезе сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса при метаболических нарушениях, механизмах действия ингибиторов НГЛТ-2 и их влиянии на кардиометаболические процессы. Особое внимание уделено изучению динамики клинических, эхокардиографических, биохимических и воспалительных показателей на фоне длительной терапии. Представленные результаты 24-месячного наблюдения демонстрируют многоуровневое воздействие ингибиторов НГЛТ-2 на метаболический контроль, структурно-функциональное состояние миокарда, качество жизни пациентов и частоту госпитализаций. Установлены корреляционные взаимосвязи между показателями углеводного обмена, инсулинорезистентности, воспалительными маркерами и функциональными параметрами сердца. Работа предназначена для эндокринологов, кардиологов, терапевтов, а также специалистов, занимающихся проблемами коморбидной патологии. Результаты исследования могут быть использованы для оптимизации терапевтических подходов у пациентов с сочетанной сердечно-сосудистой и эндокринной патологией.

Рецензенты:

1.Холова Д.Ш.	–Заведующая лаборатории нейроэндокринологии РСНПМЦЭ им. Акад. Ё. Х.Туракулова, доктор медицинских наук.
2.Муминов Д.К.	–Доцент кафедры «Внутренних болезней, нефрологии и гемодиализа», доктор медицинских наук.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса (СНсФВ) представляет собой сложный клинический синдром, характеризующийся наличием симптомов и признаков застоя при нормальной или лишь незначительно сниженной сократительной функции миокарда. В последние годы частота выявления данного состояния неуклонно возрастает и, по данным крупных эпидемиологических исследований, достигает до 50 % от всех форм хронической сердечной недостаточности (СН) (Anker et al., 2021). Пациенты с СНсФВ демонстрируют высокий уровень госпитализаций и смертности, сопоставимый с таковым у больных с СН со сниженной фракцией выброса, что определяет высокую социально-экономическую значимость проблемы (Borlaug et al., 2022). Особый интерес в контексте данной патологии представляет сочетание СНсФВ с сахарным диабетом 2 типа (СД-2), частота которого, по различным источникам, составляет от 40 до 60 % (Packer et al., 2020). Метаболические нарушения при СД-2 способствуют диастолической ригидности миокарда, усилинию оксидативного стресса и развитию эндотелиальной дисфункции, что приводит к прогрессирующему воспалению микроциркуляторного русла и структурному ремоделированию сердца. В результате у этих пациентов отмечается снижение толерантности к физической нагрузке, задержка жидкости и увеличение частоты госпитализаций. До недавнего времени лечение СНсФВ имело ограниченные возможности и носило преимущественно симптоматический характер, не демонстрируя убедимого влияния на снижение смертности и улучшение прогноза. Однако появление нового фармакологического класса — ингибиторов

натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) — привело к существенному пересмотру подходов к терапии. Результаты международных исследований EMPEROR-Preserved (2021), DELIVER (2022) и SOLOIST (2021) убедительно доказали способность эмпаглифлозина и дапаглифлозина значительно снижать риск госпитализаций и улучшать качество жизни у пациентов с СНсФВ независимо от наличия сопутствующего сахарного диабета. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности данного направления и его непосредственном влиянии на улучшение прогноза больных. Несмотря на положительные результаты международных многоцентровых исследований, механизмы действия иНГЛТ-2 в контексте структурно-функциональных изменений миокарда, метаболических и воспалительных показателей у пациентов с СНсФВ в сочетании с СД-2 в национальной популяции изучены недостаточно. Сохраняются вопросы о степени влияния данной терапии на биохимические маркеры и кардиальную ремоделизацию в условиях реальной клинической практики. Всё это определяет актуальность проведённого исследования и необходимость его внедрения в отечественную клинико-научную базу.

Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий Республики – VI. «Медицина и фармакология».

Вопрос сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса остаётся одной из самых обсуждаемых и изучаемых, но всё ещё неполностью решённых проблем современной кардиологии. Несмотря на значительное накопление клинических и экспериментальных данных, патогенез этого состояния и особенности его течения до конца не определены. Известно, что в основе СНсФВ лежит комплекс структурно-функциональных изменений миокарда,

включающих диастолическую дисфункцию, ремоделирование левого желудочка, эндотелиальную дисфункцию и хроническое субклиническое воспаление, которое развивается чаще всего на фоне возрастных, метаболических и ишемических факторов. Ряд исследователей, включая Borlaug (2020), Paulus (2019) и Zile (2021), подчёркивают, что диастолическая ригидность миокарда формируется под влиянием микроваскулярного воспаления, усиленной активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и повышенного уровня окислительного стресса.

В последние годы растёт интерес к роли коморбидных состояний — артериальной гипертензии, ожирения и сахарного диабета 2 типа — в формировании фенотипа СНсФВ. По данным Anker и соавт. (2021), Packer (2020) и Lam (2022), наличие СД 2 типа утяжеляет течение СНсФВ, повышая вероятность госпитализаций и ухудшая прогноз. Метаболические расстройства при диабете способствуют накоплению жира в миокарде, нарушению энергетического обмена и активации провоспалительных цитокинов. При этом большинство последних публикаций посвящено преимущественно пациентам с СН со сниженной фракцией выброса, а группа больных с СНсФВ долгое время оставалась недостаточно представленной в клинических исследованиях.

Ситуация начала меняться после появления нового класса медикаментов — ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2). Первоначально они рассматривались исключительно как антигипергликемические средства, однако позже были выявлены их кардиопротективные и нефропротективные эффекты, не зависящие от уровня гликемии. Проведённые за последние годы крупные многоцентровые рандомизированные исследования EMPEROR-Reduced, DAPA-HF,

EMPEROR-Preserved и DELIVER убедительно продемонстрировали, что использование эмпаглифлозина и дапаглифлозина приводит к снижению риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу СН как у пациентов с диабетом, так и без него. Несмотря на это, спектр механизмов действия иНГЛТ-2 до конца не раскрыт; остаются вопросы о влиянии препаратов на диастолическую функцию, на морфологические параметры миокарда и на воспалительные биомаркеры у пациентов с сочетанием СНсФВ и СД 2 типа.

В отечественной литературе исследования, посвящённые применению иНГЛТ-2 у больных СНсФВ, ограничены наблюдениями малых выборок и не дают исчерпывающих данных относительно динамики эхокардиографических и метаболических показателей в реальной клинической практике. Таким образом, при всей изученности общей проблемы сердечной недостаточности, вопрос оптимизации терапии СНсФВ, особенно у пациентов с коморбидным сахарным диабетом, остаётся открытым.

Недостаточно исследовано влияние длительного применения иНГЛТ-2 на показатели диастолической функции, уровень натрийуретического пептида, воспалительные маркеры и качество жизни. Всё это подтверждает высокую актуальность дальнейшего изучения клинической эффективности и метаболических механизмов действия ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа в условиях сочетанной кардиометаболической патологии.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современные представления о сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса (СНсФВ)

Сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса (СНсФВ) в последние годы признана самостоятельной формой сердечной недостаточности, отличающейся сложной патогенетической основой и высокой медико-социальной значимостью. Согласно данным эпидемиологических исследований, примерно 50 % всех случаев сердечной недостаточности приходится именно на СНсФВ, и этот показатель имеет тенденцию к росту из-за старения населения и распространённости сопутствующих заболеваний (Pieske et al., 2019).

С точки зрения клинической диагностики, СНсФВ характеризуется симптомами застоя (одышка, утомляемость, отёки нижних конечностей) при сохранённой фракции выброса ($\text{ФВ} \geq 50\%$). Однако, несмотря на нормальные показатели систолической функции, наблюдаются глубокие нарушения диастолического расслабления миокарда. Диастолическая ригидность левого желудочка приводит к повышению давления наполнения и застою крови в лёгочном круге, что и объясняет клинические проявления (Paulus & Tschöpe, 2013).

Патофизиологическая модель СНсФВ основывается на концепции взаимосвязанных системных и миокардиальных изменений. Ключевую роль играют воспалительные и эндотелиальные нарушения, развивающиеся под влиянием таких факторов, как артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет 2 типа и хроническая болезнь почек (Shah et al., 2017). Влияние этих состояний вызывает

активацию провоспалительных цитокинов, оксидативный стресс и эндотелиальную дисфункцию. В результате страдает микроциркуляция миокарда, снижается биодоступность оксида азота, что приводит к гипертрофии и фиброзу кардиомиоцитов (Borlaug, 2020).

Морфологически миокард при СНсФВ характеризуется утолщением стенок левого желудочка, межклеточным фиброзом и увеличением жёсткости внеклеточного матрикса. Эти изменения нарушают эластичность и способность миокарда адекватно расслабляться в fazu diastole (Zile et al., 2015). Установлено также, что у таких пациентов повышена экспрессия коллагена I и III, а также активность тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ, что способствует накоплению внеклеточного матрикса и дальнейшему ремоделированию миокарда.

На молекулярном уровне внимание исследователей привлекают сигнальные пути, связанные с окислительным стрессом, воспалением и нарушением энергетического метаболизма. Повышение уровня реактивных форм кислорода и снижение активности митохондриальных ферментов у больных СНсФВ приводят к энергетическому дефициту кардиомиоцитов (Dunlay et al., 2017). Кроме того, отмечается дисфункция саркоплазматического ретикулума, ведущая к нарушениям кальциевого обмена и снижению способности миофиламентов к расслаблению.

Современные подходы к диагностике СНсФВ подразумевают использование интегративных систем оценки, в частности алгоритма HFA-PEFF, разработанного Европейской ассоциацией сердечной недостаточности (Pieske et al., 2019). Этот инструмент учитывает структурные показатели (утолщение стенки, масса миокарда), функциональные признаки (E/E' , повышение давления

наполнения) и биомаркеры (BNP, NT pro-BNP). Комплексный подход позволяет повысить точность постановки диагноза и идентифицировать заболевания на ранних стадиях.

В последние годы особое внимание уделяется фенотипированию пациентов с СНсФВ. Было показано, что данное состояние представляет собой гетерогенную группу, включающую пациентов с различным доминированием патогенетических звеньев — метаболическим, гипертензивным, ишемическим и старческим фенотипами (Lam & Solomon, 2014). Такое деление имеет значение при выборе терапевтических стратегий, поскольку ответ на лечение может существенно различаться.

До недавнего времени лечение СНсФВ оставалось в основном симптоматическим, направленным на устранение застойных проявлений с помощью диуретиков и коррекцию коморбидных состояний. Однако новые данные указывают на успехи в фармакотерапии. Применение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2) — дапаглифлозина и эмпаглифлозина — позволило сократить частоту госпитализаций и улучшить качество жизни пациентов с СНсФВ (Anker et al., 2021). Кроме того, активно обсуждается роль антагонистов минералокортикоидных рецепторов, блокаторов рецепторов ангиотензина II, а также комбинированного препарата сакубитрил/валсартан, который демонстрирует потенциал в отношении снижения давления наполнения и уменьшения фиброза (Solomon et al., 2020).

Таким образом, современные представления о СНсФВ формируются на основе многокомпонентной системы, включающей структурные, воспалительные и метаболические нарушения. Патогенез заболевания отражает взаимодействие сердца и периферических органов, и именно системный характер этого взаимодействия делает СНсФВ сложной

клинической задачей. Продвижение фундаментальных исследований в области молекулярных механизмов и ранней диагностики открывает возможности для разработки новых терапевтических мишеней, направленных на замедление ремоделирования миокарда и улучшение прогноза пациентов.

1.2 Метаболические и гемодинамические особенности СНсФВ при СД 2 типа

Сочетание сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса и сахарного диабета 2 типа (СД 2) представляет собой одно из наиболее неблагоприятных клинических сочетаний, заметно ухудшающих прогноз пациентов. До 40–60 % больных с СНсФВ имеют СД 2 типа, что подчёркивает тесную взаимосвязь метаболических и кардиальных нарушений (Paulus & Tschöpe, 2013). Метаболическая дисфункция при диабете является ключевым фактором, способствующим формированию особого фенотипа сердечной недостаточности, в котором энергетические, воспалительные и сосудистые расстройства играют ведущую роль.

У пациентов с СД 2 типа наблюдается выраженная инсулинерезистентность и хронический энергетический дисбаланс. В результате сердце вынуждено переключаться с глюкозного окисления на преобладание жирнокислотного метаболизма, что приводит к увеличению потребления кислорода и уменьшению энергетической эффективности миокарда (Neeland et al., 2018). Такой «метаболический перекос» вызывает повышение внутриклеточного содержания липидов и токсических метаболитов (церамидов и диацилглицеролов), которые инициируют липотоксическое повреждение митохондрий и активацию апоптоза кардиомиоцитов.

Энергетическая недостаточность сопровождается оксидативным стрессом и снижением активности антиоксидантных систем. Эти изменения ослабляют функцию митохондрий и способствуют накоплению реактивных форм кислорода, что нарушает сократимость и диастолическое расслабление миокарда (Dunlay et al., 2017). Помимо этого, хроническая гипергликемия вызывает неферментативное гликирование белков внеклеточного матрикса и образование конечных продуктов гликирования (AGEs), которые утолщают и укрепляют коллагеновые волокна, усиливая жёсткость миокарда и способствуя диастолической дисфункции (Nagueh et al., 2019).

Важную роль играют и воспалительные процессы. У пациентов с СД 2 типично повышение уровней провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6, CRP), которые активируют эндотелиальные клетки и приводят к микрососудистой дисфункции (Borlaug, 2020). В результате нарушается коронарная микроциркуляция, снижается транспорт кислорода и питательных веществ в миокард, что способствует развитию ишемии и фиброза.

Гемодинамические изменения при СНсФВ и СД 2 типа определяются взаимодействием структурных и функциональных факторов. Основным является повышение жёсткости миокарда и сосудистого русла, что ведёт к увеличению давления наполнения левого желудочка. Экспериментальные модели показывают, что диабет вызывает утолщение базальной мембранны, накопление коллагена I и III и снижение плотности капилляров, тем самым усиливая диастолическую ригидность (Zhou et al., 2018).

На системном уровне отмечается повышение периферического сосудистого сопротивления, увеличение постнагрузки и нарушение функции левого предсердия.

Увеличенное давление наполнения левого желудочка передается в левое предсердие и лёгочные вены, формируя признаки посткапиллярной лёгочной гипертензии, нередко сопутствующей СНсФВ при СД 2 (Hanom et al., 2020).

Дополнительным патогенетическим звеном выступает дисфункция эндотелия. Снижение активности эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и накопление асимметричного диметиларгинина (ADMA) ведут к уменьшению биодоступности оксида азота — одного из главных медиаторов сосудистого тонуса и диастолического расслабления (Matsue et al., 2019). В результате сосуды теряют способность к адекватной дилатации при нагрузке, а внутрисердечная перфузия становится недостаточной.

Сочетание указанных механизмов обуславливает типичный гемодинамический профиль пациентов с СНсФВ при СД 2 — повышение давления наполнения при умеренных изменениях фракции выброса и относительно неизменённом конечном диастолическом объёме. Поэтому у данной категории больных выраженностю симптомов застоя часто несоразмерна изменениям стандартных эхокардиографических параметров (Pieske et al., 2019).

С медико-биологических позиций важным достижением последних лет стало внедрение ингибиторов SGLT2, которые не только снижают уровень глюкозы, но и оказывают кардиопротективное действие. Показано, что препараты этой группы уменьшают оксидативный стресс, улучшают энергетический метаболизм и стабилизируют гемодинамику за счёт восстановления функции натрий-водородных обменников (Anker et al., 2021). Кроме того, отмечено улучшение диастолической функции и снижение давления наполнения левого желудочка, что подтверждает значимость метаболических механизмов в патогенезе СНсФВ при диабете.

Таким образом, сочетание СД 2 и СНсФВ характеризуется тесной взаимосвязью нарушений метаболизма, воспаления и гемодинамики. Диабетический миокард отличается повышенной ригидностью, энергетической неэффективностью и сосудистыми нарушениями микроциркуляции. Эти механизмы создают основу для развития характерного фенотипа сердечной недостаточности, при котором терапия должна быть направлена не только на гликемический контроль, но и на коррекцию системных метаболических и гемодинамических расстройств.

1.3 Механизмы действия ингибиторов НГЛТ-2

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ-2) представляют собой класс пероральных сахароснижающих средств, механизм которых направлен на блокаду реабсорбции глюкозы в проксимальных канальцах нефrona. В норме до 90 % фильтруемой глюкозы абсорбируется в почках с участием белка-переносчика SGLT2, локализованного в сегменте S1 проксимальных канальцев. ИГНЛТ-2 ингибируют этот транспортный путь, вызывая глюкозурию и уменьшая гипергликемию независимо от уровня инсулина (Vallon & Thomson, 2017). В итоге снижается концентрация глюкозы в плазме, происходит умеренная потеря калорий с мочой, а также снижение массы тела приблизительно на 2–3 кг.

Глюкозурия, вызванная терапией иНГЛТ-2, сопровождается мягким осмотическим диурезом и повышенным выведением натрия — натрийурезом. Эти эффекты обуславливают уменьшение внутрисосудистого объема, снижение артериального давления и нагрузки на левый желудочек (Heerspink et al., 2020). При этом не

наблюдается компенсаторной тахикардии или потери значительного объёма плазмы, что отличает иНГЛТ-2 от классических диуретиков и делает их перспективными кардиометаболическими агентами.

Ряд крупных рандомизированных исследований (EMPA-REG OUTCOME, DAPA-HF, EMPEROR-Preserved) показали, что иНГЛТ-2 значительно снижают риск госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и смертности от сердечно-сосудистых причин (Anker et al., 2021; Zelniker et al., 2019). Механизмы этих позитивных эффектов выходят за пределы глюкозоснижающего действия и включают несколько физиологических уровней.

Одним из ключевых факторов считается улучшение энергетического метаболизма миокарда. Под действием иНГЛТ-2 повышается образование кетоновых тел (β -гидроксимасляной кислоты), которые сердце может использовать как более эффективный субстрат для выработки АТФ (Ferrannini et al., 2016). Кетоновые тела при этом не только служат источником энергии, но и уменьшают окислительный стресс, стабилизируют митохондриальную функцию, а также снижают воспаление в миокарде.

Ингибиторы SGLT2 оказывают и прямое влияние на ионный гомеостаз кардиомиоцитов. Показано, что эти препараты уменьшают внутриклеточную концентрацию натрия и кальция за счёт торможения активности натрий-водородного обменника (NHE1) в кардиоцитах (Baartscheer et al., 2017). Снижение внутриклеточного Na^+ и Ca^{2+} улучшает расслабление миокарда в диастолу, препятствует перегрузке кальцием и снижает вероятность аритмий.

Дополнительным механизмом считается влияние на гемодинамику. Благодаря умеренному снижению объёма плазмы и венозного возврата иНГЛТ-2 уменьшают преднагрузку, при этом снижается также постнагрузка за счёт понижения артериального давления и увеличения комплаентности сосудистой стенки (Verma & McMurray, 2018). Эти эффекты особенно ценные при сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса, где перегрузка объёмом и ригидность сосудов усугубляют симптомы.

Связь между сердечной недостаточностью и почечной дисфункцией чрезвычайно тесна, поэтому способность иНГЛТ-2 защищать почки имеет важное значение. Они восстанавливают тубулогломерулярную обратную связь: увеличенное выведение натрия приводит к повышению доставки NaCl в макула-денса, что вызывает снижение высвобождения ренина и уменьшение внутригломерулярного давления (Vallon & Verma, 2021). В результате снижается прогрессирование диабетической нефропатии и подавляется активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Кроме того, иНГЛТ-2 улучшают микроциркуляцию за счёт снижения оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции. Этот эффект опосредован уменьшением воспалительной активности и активации макрофагов в тканях почек и миокарда (Cowie et al., 2021). Таким образом, препараты данной группы влияют не только на симптомы, но и на несколько ключевых звеньев патогенеза СНсФВ.

Современные данные свидетельствуют, что действие иНГЛТ-2 сопровождается выраженным противовоспалительным и антифибротическим потенциалом. Исследования показали снижение уровня провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- α , MCP-1), уменьшение активации

NLRP3-инфламмасомы и ингибирование фибробластической трансформации перицитов (Lee et al., 2021). Эти эффекты связаны с нормализацией метаболизма, восстановлением митохондриальной функции и коррекцией внутриклеточного ионного дисбаланса.

В сердечной ткани иНГЛТ-2 предотвращают накопление коллагена, уменьшают толщину стенок левого желудочка и улучшают диастолическую податливость. В экспериментах также было отмечено снижение гипертрофии кардиомиоцитов и повышение экспрессии PPAR- α , AMPK и SIRT1 — ключевых регуляторов клеточного метаболизма и стресс-ответа (Verma et al., 2020).

При СНсФВ иНГЛТ-2 оказывают системное воздействие на интерорганные взаимодействия между сердцем, почками и метаболической системой. Они одновременно корректируют гемодинамические перегрузки, повышают эффективность энергетических процессов, уменьшают воспаление и фиброз, что особенно важно при пациентах с СД 2 типа. Такой плейотропный эффект стал основанием для включения иНГЛТ-2 в современные рекомендации ESC и ADA 2023 года для лечения сердечной недостаточности независимо от наличия диабета.

1.4. Оценка эффективности и безопасности иНГЛТ-2 у больных СД-2 и ИБС с контролем метаболических показателей.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и СД-2 часто сосуществуют и усиливают патологическое воздействие друг друга: диабет ускоряет атерогенез и эндотелиальную дисфункцию, в то время как ИБС ухудшает метаболический контроль и гемодинамику. На этом фоне значительно возрастает риск развития сердечной недостаточности (СН),

особенно с сохранной фракцией выброса. Включение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ-2) в терапию таких пациентов позволило переломить традиционное представление о глюкозоснижающих препаратах, продемонстрировав их кардиопротективные и ренопротективные эффекты, не связанные напрямую с уровнем гликемии (Zinman et al., 2015; Wiviott et al., 2019).

Крупные клинические исследования показали, что применение иНГЛТ-2 снижает частоту госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, сердечно-сосудистую смертность и общую летальность у пациентов с СД-2 и ИБС. Так, в исследовании EMPA-REG OUTCOME (Zinman et al., 2015) у более 7000 пациентов с диабетом 2 типа и установленным сердечно-сосудистым заболеванием применение эмпаглифлозина снизило риск комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, инсульт) на 14 %, а риск госпитализации по поводу СН — на 35 %.

Исследование CANVAS Program (Neal et al., 2017) подтвердило эти данные для канаглифлозина, продемонстрировав снижение риска сердечно-сосудистых событий (MACE) на 14 % по сравнению с плацебо. В популяции больных с ИБС вторичная профилактика также сопровождалась улучшением прогноза, что подчёркивает значение препаратов как кардиометаболических модификаторов.

Кроме того, препарат дапаглифлозин показал выраженный эффект у пациентов с ИБС и СД-2, независимо от наличия сердечной недостаточности, в исследовании DECLARE-TIMI 58 (Wiviott et al., 2019), уменьшив риск госпитализаций по поводу сильного сердечного декомпенсационного эпизода на 27 %.

Ингибиторы SGLT2 позитивно воздействуют на ряд биохимических параметров. Установлено снижение уровня HbA1c на 0,5–1,0 %, а также умеренное уменьшение массы тела и артериального давления. При длительном применении наблюдается уменьшение инсулинерезистентности и улучшение чувствительности тканей к инсулину — вероятно, вследствие снижения висцерального ожирения и хронического воспаления (Ferrannini et al., 2016).

Помимо гликемического контроля, отмечается положительное влияние иНГЛТ-2 на липидный профиль: повышение уровня ЛПВП и умеренное увеличение концентрации ЛПНП при снижении триглицеридов (Cherney & Udell, 2019). Эти эффекты могут отражать сдвиг метаболизма в сторону бета-окисления жирных кислот и кетоногенеза, что повышает эффективность использования энергетических субстратов миокардом.

Важным аспектом остаётся влияние препаратов на воспалительные маркеры: в ряде работ отмечено снижение С-реактивного белка, IL-6 и TNF- α , что свидетельствует о системном противовоспалительном эффекте, способном замедлить прогрессирование атеросклероза у пациентов с ИБС и СД-2 (Lee et al., 2021).

Профиль безопасности иНГЛТ-2 высокий, при этом наблюдается низкая частота гипогликемий, особенно при монотерапии. Кроме того, препараты демонстрируют выраженные ренопротективные свойства: доказано снижение скорости прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) и уменьшение альбуминурии (Heerspink et al., 2020).

Их положительное действие связано с восстановлением ауторегуляции клубочкового кровотока и снижением внутричастичного давления, что особенно важно

для пациентов с ИБС и диабетической нефропатией. В исследованиях CREDENCE (Perkovic et al., 2019) и DAPA-CKD (Heerspink et al., 2020) установлено, что иНГЛТ-2 снижают риск терминальной почечной недостаточности и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности более чем на 30 %.

Наиболее частыми побочными реакциями считаются лёгкие генитальные грибковые инфекции вследствие глюкозурии, но они редко требуют прекращения терапии. Также описана склонность к умеренной дегидратации при одновременном приёме диуретиков или ингибиторов РААС. Кетоацидоз встречается крайне редко и чаще при низкоуглеводной диете или инфекциях (Zelniker et al., 2019).

Однако в целом профиль безопасности иНГЛТ-2 при СД-2 и ИБС признаётся благоприятным, что позволило включить их в рекомендации ESC (2023) и ADA (2024) как препараты первой линии для пациентов с диабетом, ассоциированным с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Совокупные данные метаанализов подтверждают, что терапия иНГЛТ-2 у пациентов с СД-2 и ИБС сопровождается статистически значимым снижением сердечно-сосудистой смертности, уменьшением частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и замедлением ухудшения почечной функции. Дополнительно отмечается улучшение качества жизни, снижение уровня HbA1c и триглицеридов, стабилизация массы тела и артериального давления (Zelniker et al., 2019).

Таким образом, иНГЛТ-2 обладают многоуровневым терапевтическим потенциалом — они одновременно воздействуют на глюкозный обмен, системную гемодинамику,

воспаление и метаболическую стабильность миокарда. Это делает их неотъемлемым компонентом комплексного лечения больных СД-2 и ИБС с целью улучшения метаболического контроля и предупреждения сердечно-сосудистых осложнений.

Современные представления о сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса позволяют рассматривать её как мультифакторный синдром, тесно связанный с метаболическими, сосудистыми и воспалительными нарушениями. При этом сахарный диабет 2 типа выступает главным патогенетическим фактором, усиливающим структурные и функциональные изменения миокарда, способствуя диастолической ригидности, фиброзу и сосудистой дисфункции.

У пациентов с СНсФВ и СД-2 типичными являются метаболические сдвиги, включающие инсулинерезистентность, повышение окислительного стресса, изменение энергетического баланса в сторону неэффективного жирнокислотного метаболизма и накопление токсических липидных продуктов. Эти процессы ведут к воспалительным реакциям, нарушению микроциркуляции и ремоделированию миокарда, тем самым формируя фенотип «диабетической кардиомиопатии».

Гемодинамически для данной категории больных характерно повышение давления наполнения левого желудочка, увеличение ригидности сосудовой стенки и развитие посткапиллярной лёгочной гипертензии. Всё это усиливает проявления сердечной недостаточности даже при нормальной фракции выброса.

С терапевтической точки зрения наибольший интерес представляют ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ-2),

которые объединили сахароснижающее, кардиопротективное и ренопротективное действие. Их механизмы включают улучшение энергетического обмена за счёт повышения утилизации кетоновых тел, снижение внутриклеточных концентраций натрия и кальция, уменьшение объёмной нагрузки на сердце и активации натрий-водородного обменника. Дополнительно препараты оказывают противовоспалительное и антифибротическое действие, способствуя структурной стабилизации миокарда и защите эндотелия.

Крупные рандомизированные исследования (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DAPA-HF, DECLARE-TI MI 58) убедительно показали снижение сердечно-сосудистой смертности, уменьшение числа госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и замедление почечного ухудшения у пациентов с СД-2 и ИБС при приёме иНГЛТ-2. При этом отмечается благоприятный профиль безопасности — редкие эпизоды кетоацидоза или генитальных инфекций, минимальный риск гипогликемии и положительная динамика метаболических показателей (HbA1c, массы тела, артериального давления).

Накопленные литературные данные подтверждают, что иНГЛТ-2 представляют собой эффективный терапевтический инструмент в лечении больных СД-2 и ИБС с риском СНсФВ. Их применение обеспечивает одновременное влияние на гемодинамические, метаболические и воспалительные звенья патогенеза заболевания, что позволяет рассматривать данный класс препаратов как один из центральных компонентов современного кардиометаболического подхода к терапии хронической сердечной недостаточности.

ГЛАВА II. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

2.1. Общая характеристика больных.

В исследование были включены 130 пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД-2) и ишемической болезнью сердца (ИБС), госпитализированных для обследования и лечения. Средний возраст обследованных составил $65,6 \pm 9,7$ лет, что отражает типичную возрастную структуру больных данной категории, при которой сахарный диабет и кардиоваскулярные заболевания приобретают хроническое течение. Детальная клиническая характеристика группы представлена в таблице 2.1.

Таблица 2.1.
Клиническая характеристика обследованных больных
(n = 130)

Показатель	Встречаемость (абсолютное значение / среднее ± SD)
Средний возраст, лет	$65,6 \pm 9,7$
Мужчины, n (%)	59 (45,4 %)
Женщины, n (%)	71 (54,6 %)
Масса тела, кг	$85,3 \pm 16,2$
Рост, см	$164,5 \pm 8,4$
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ²	$31,6 \pm 5,5$
СНсФВ (ФВ > 50 %), n (%)	70 (54 %)
СНуснФВ (ФВ 41–49 %), n (%)	60 (46 %)
COVID-19 в анамнезе, n (%)	69 (53,1 %)
Стаж СД, лет	$8,8 \pm 5,2$
Стаж ИБС, лет	$7,5 \pm 3,6$

Фибрилляция предсердий (ФП) в анамнезе, n (%)	14 (10,8 %)
Острый инфаркт миокарда (ОИМ) в анамнезе, n (%)	46 (35,4 %)
Чреспоожное коронарное вмешательство (ЧКВ), n (%)	38 (29,2 %)
Коронарное шунтирование (КШ), n (%)	12 (9,2 %)
Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), n (%)	7 (5,4 %)
Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ), n (%)	11 (8,5 %)

Примечания: n – число больных; ИМТ – индекс массы тела; СД – сахарный диабет; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ФП – фибрилляция предсердий; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ЧКВ – чреспоожное коронарное вмешательство; КШ – коронарное шунтирование; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких.

Преобладание женщин (54,6 %) по сравнению с мужчинами (45,4 %) согласуется с распространённостью СНсФВ у лиц пожилого возраста женского пола, что объясняется более частым сочетанием гипертонии, ожирения и метаболического синдрома.

Средний ИМТ в группе ($31,6 \pm 5,5$ кг/м²) соответствует категории ожирения I степени, что подтверждает выраженность метаболических нарушений у большинства обследованных.

По типу сердечной недостаточности пациенты были распределены относительно равномерно: у 54 % диагностирована СН с сохранной фракцией выброса (СНсФВ), у 46 % — СН с умеренно сниженной фракцией выброса (СНуснФВ). Полученные данные согласуются с литературными наблюдениями, указывающими на высокую долю фенотипа СНсФВ у пациентов с СД-2 при длительном анамнезе заболевания.

Средний стаж диабета составил $8,8 \pm 5,2$ года, стаж ИБС — $7,5 \pm 3,6$ года, что свидетельствует о длительном течении хронических заболеваний и формировании структурно-функциональных изменений миокарда.

История COVID-19 в анамнезе выявлена у более половины обследованных (53,1 %), что имеет клиническое значение, так как перенесённая коронавирусная инфекция ассоциирована с усилением эндотелиальной дисфункции, микроваскулярного воспаления и повышением риска декомпенсации сердечной недостаточности.

Коморбидная патология представлена следующими категориями: острый инфаркт миокарда в анамнезе — у 35,4 % пациентов; чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) и аортокоронарное шунтирование (КШ) — у 29,2 % и 9,2 % соответственно, что отражает высокий уровень тяжести ишемической болезни сердца. Фибрилляция предсердий отмечалась у 10,8 % больных, а острое нарушение мозгового кровообращения — у 5,4 %.

Дополнительные факторы риска включали хроническую обструктивную болезнь лёгких (ХОБЛ), зарегистрированную у 8,5 % пациентов. Эти данные подчеркивают полиорганный характер поражений и необходимость комплексного подхода к терапии.

Структура выборки отражает наиболее типичный портрет пациента с диабетом 2 типа и сердечно-сосудистыми осложнениями — возраст старше 60 лет, ожирение, длительный анамнез СД и ИБС, частое наличие постинфарктного кардиосклероза и вторичных нарушений ритма. Высокая доля пациентов с СНсФВ указывает на необходимость оценки влияния метаболической терапии,

включая применение иНГЛТ-2, на лабораторные и гемодинамические показатели.

Эти исходные клинические данные являются базой для дальнейшего анализа в настоящем исследовании, направленного на оценку влияния терапии иНГЛТ-2 на метаболический статус, сердечную функцию и прогноз у пациентов с СД-2 и ИБС.

Критерии включения

В настоящее исследование были включены пациенты, соответствующие следующим условиям:

1. Возраст ≥ 40 лет.
2. Наличие установленного диагноза сахарного диабета 2 типа, подтверждённого данными медицинской документации согласно рекомендациям ВОЗ (2022).
3. Подтверждённая ишемическая болезнь сердца (ИБС) – документированная стенокардия, постинфарктный кардиосклероз, наличие атеросклеротического поражения коронарных артерий по данным коронароангиографии либо анамнестические сведения о проведённом ЧКВ или КШ.
4. Наличие сердечной недостаточности (СН) с сохранной ($\text{ФВ} \geq 50\%$) или умеренно сниженной ($\text{ФВ } 41\text{--}49\%$) фракцией выброса по эхокардиографии в соответствии с критериями ESC (2021).
5. Стабильное клиническое состояние в течение не менее 4 недель до включения в исследование (отсутствие эпизодов острого коронарного синдрома, декомпенсации СН или инфекционного процесса).
6. Подписанное информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Критерии исключения

Из исследования исключались пациенты при наличии хотя бы одного из следующих признаков:

1. Сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса ($\Phi\text{B} < 40\%$), требующая специфической базисной терапии (ингибиторы АРНИ, β -адреноблокаторы в высоких дозах и др.), – для исключения неоднородности выборки.
2. Острая стадия инфаркта миокарда, нестабильная стенокардия, тромбоэмболические осложнения в предыдущие 3 месяца.
3. Тяжёлая хроническая почечная недостаточность ($\text{СКФ} < 30 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$) либо гемодиализ.
4. Тяжёлая печёночная дисфункция (АЛТ и АСТ > 3 нормы, цирроз С по Child-Pugh).
5. Декомпенсированные хронические заболевания лёгких (ХОБЛ III–IV степени), злокачественные новообразования в активной фазе, аутоиммунные патологии вне ремиссии.
6. Алкогольная или наркотическая зависимость, психические расстройства, препятствующие адекватному выполнению протокола наблюдения.
7. Наличие противопоказаний к терапии иНГЛТ-2 или непереносимость препаратов данного класса (анамнез кетоацидоза, частые генитальные инфекции, гипотония III степени).
8. Беременность и период лактации – для обеспечения безопасности исследования.
9. Отказ пациента от участия в исследовании на любом этапе.

2.2. Протокол и последовательность проведения научной работы.

В исследование были включены 130 пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа и ишемической болезнью сердца с различными клиническими проявлениями сердечной недостаточности. Отбор участников проводился после их госпитализации в отделение ишемической болезни сердца и дислипидемий Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии (РСНПМЦК) Министерства здравоохранения Республики Узбекистан. Период набора включал весь 2022 год, а длительность последующего наблюдения составила 24 месяца.

Протокол исследования был разработан в соответствии с принципами надлежащей клинической практики (GCP) и Декларацией Хельсинки (2013). Перед включением каждого пациента проводилось информирование о цели, задачах и потенциальных рисках исследования, после чего подписывалось добровольное информированное согласие на участие и обработку персональных данных. Проект прошёл одобрение локального этического комитета при РСНПМЦК.

На первичном этапе всем пациентам выполнялось комплексное клинико-инструментальное обследование. Оно включало детальный сбор анамнеза с уточнением длительности сахарного диабета, наличия сердечно-сосудистых катастроф (инфаркт миокарда, инсульт), прошлых реваскуляризационных вмешательств (ЧКВ или КШ), эпизодов декомпенсации СН и сопутствующих заболеваний. Оценивались жалобы, функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA,

частота госпитализаций за предшествующий год, а также качество жизни по опроснику КССQ.

Физикальное обследование включало измерение роста, массы тела, расчёт индекса массы тела (ИМТ), определение артериального давления, частоты пульса, оценку признаков застоя, аускультацию сердца и лёгких.

Далее проводилось полное лабораторное и инструментальное обследование. Основной инструментальной методикой являлась эхокардиография (ЭХО-КГ), включающая измерение фракции выброса (ФВ), индекса массы миокарда ЛЖ, толщины стенок, размеров камер сердца и показателей диастолической функции (E/E' , E' , E/A , LA volume index). По возможности определялась продольная деформация (GLS), что позволяло выявить субклиническую дисфункцию миокарда на ранних стадиях.

Комплекс исследований дополнялся электрокардиографией (ЭКГ) в 12 отведениях и по показаниям — суточным мониторированием ЭКГ для выявления скрытых аритмий. При необходимости проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД), что давало возможность оценить циркадный ритм АД и определить профиль non-dipping, характерный для пациентов с диабетом 2 типа.

Лабораторная часть включала стандартные биохимические и гормональные тесты: уровень глюкозы плазмы, гликованного гемоглобина (HbA1c), инсулина, индекса HOMA-IR для определения выраженности инсулинорезистентности, спектр (общий холестерин, триглицериды, ЛПВП, ЛПНП), маркеры воспаления

(С-реактивный белок), показатели функции почек (креатинин, мочевина, СКФ по CKD-EPI), печёночные ферменты (АЛТ, АСТ, ЩФ), а также уровень NT-proBNP — в качестве маркера тяжести сердечной недостаточности.

После первичного обследования всем пациентам были назначены индивидуальные терапевтические схемы. Основой антигипергликемического лечения являлась комбинация ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) — (дапаглифлозин 10 мг или эмпагли-флозин 10 мг в сутки) в сочетании с метформином в средней дозе 1500-2000 мг/сут. Такая комбинация рассматривалась как фундаментальный компонент терапии, направленный на снижение глюкозы плазмы и влияние на патофизиологические механизмы, участвующие в развитии СНсФВ.

При необходимости в состав терапии включались дополнительные сахароснижающие препараты — ингибиторы ДПП-4 (ситаглиптин, линаглиптин), агонисты рецепторов ГПП-1 или сульфонилмочевина.

В случаях выраженной декомпенсации углеводного обмена использовались базально-болюсные режимы инсулина.

Все пациенты одновременно получали комплексную кардиологическую терапию, соответствующую современным рекомендациям ESC (2021). В состав включались антиагреганты (ацетилсалациловая кислота 75–100 мг/сут), β-адреноблокаторы (бисопролол, метопролол, карведилол), ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II, антагонисты минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон, эplerenон),

а также статины для нормализации липидного обмена. При необходимости использовали петлевые или тиазидные диуретики для регуляции объёма циркулирующей крови и устранения застойных явлений.

В ходе исследования проводилось динамическое наблюдение на протяжении двух лет с периодическими контрольными обследованиями через 3, 6, 12 и 24 месяца от момента включения. На каждом этапе выполнялись оценка клинического статуса, повторные измерения массы тела, артериального давления, частоты сердечных сокращений, определение HbA1c, NT-proBNP, липидного профиля и переоценка эхокардиографических показателей. Кроме того, фиксировались частота госпитализаций, эпизоды декомпенсации сердечной недостаточности, а также возможные нежелательные реакции, связанные с приёмом ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 (гипогликемия, генитальные инфекции, кетоацидоз).

Основной целью исследования являлась оценка эффективности и безопасности ингибиторов НГЛТ-2 в составе комбинированной терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ишемической болезнью сердца на фоне различных форм сердечной недостаточности. Ключевыми параметрами эффективности служили изменения уровней HbA1c, NT-proBNP, индекса массы тела, фракции выброса и показателей диастолической функции левого желудочка, а также частота госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и других сердечно-сосудистых осложнений. Детальное описание дизайна исследования представлено на рисунке 2.1.1.



Рисунок 2.2.1. Дизайн исследования.

Анализ данных, полученных в ходе наблюдения за 130 пациентами с СД-2 и ИБС, начался с их распределения на подгруппы. Критерием разделения послужила фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ).

Изначально были сформированы две основные группы: Группа А1: пациенты с ФВ ЛЖ в диапазоне 41-49%; Группа В: пациенты с ФВ ЛЖ 50% и выше.

По предложенной шкале H2FPEF для определения вероятности СН у больных с одышкой при сохранной ФВ и повышенным NT-proBNP группа В была разделена на 2 подгруппы по вероятности наличия СН: подгруппа В (с вероятностью СН >50%) и С (с вероятностью СН >50%) [76]. Такая классификация отражает современное понимание того, что сердечная недостаточность — это не однородное состояние, а спектр нарушений, требующих дифференцированного подхода. При определении индивидуальных целей лечения обследуемых пациентов применялся Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA1c, представленный на рисунке 2.2.2. [4].

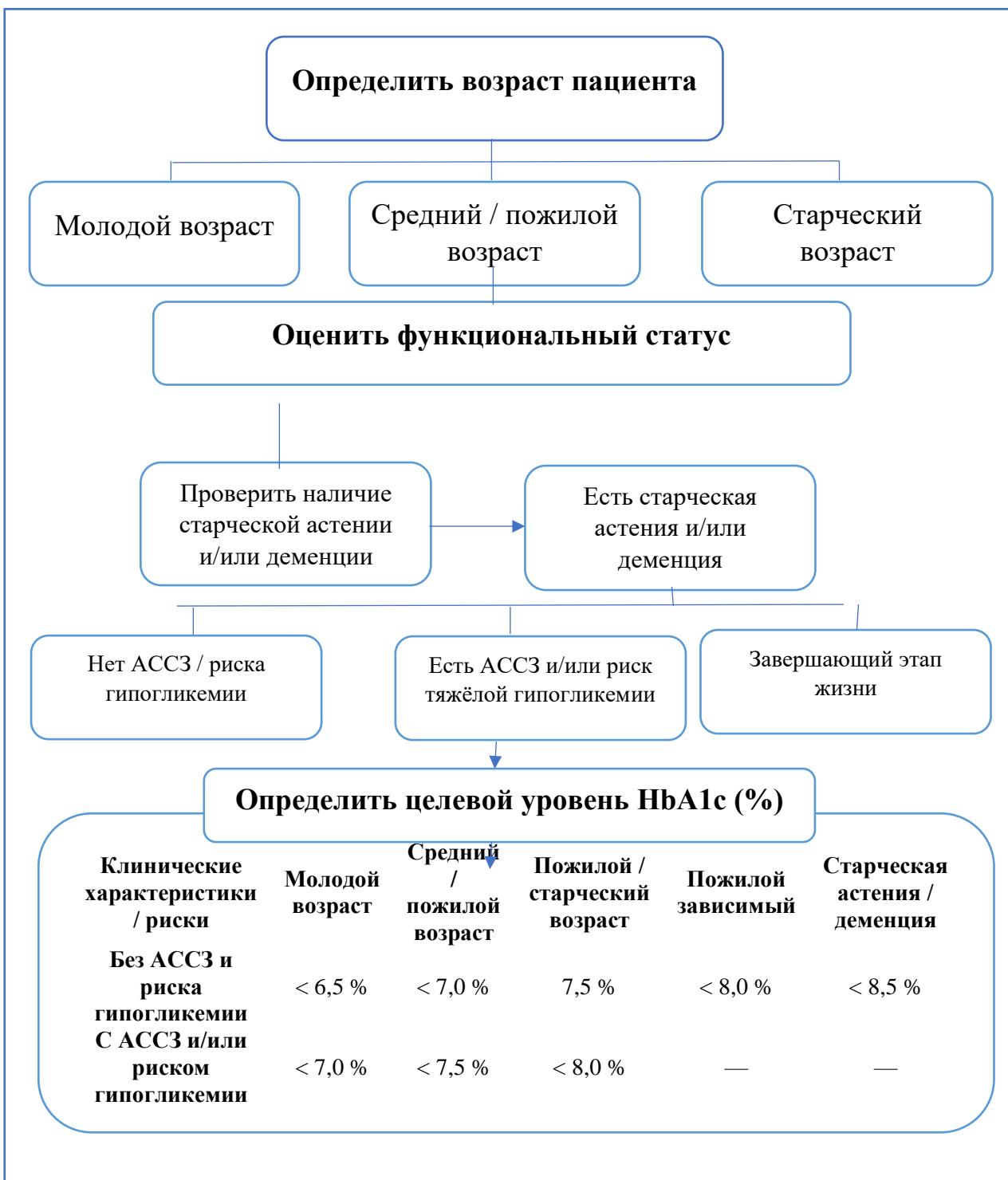


Рисунок 2.2.2. Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA1c

В соответствии с предложенным алгоритмом на втором этапе анализа, пациенты были распределены в 2 группы (1

группа-целевой уровень HbA1c $\leq 8\%$ достигнут n=74, 2 группа целевой уровень HbA1c $\geq 8\%$ не достигнут n=56).

Следующим этапом нашей работы оказалась разработка шкалы «Прогноз риска повторных госпитализаций у пациентов с ИБС, СД-2 с ФВ ЛЖ >40%» представляющая собой алгоритм для прогнозирования течения основного заболевания у данной категории больных.

Заключительным этапом анализа, было распределение пациентов в зависимости от получаемой антигипергликемической терапии в сочетании с Эмпаглифлозином на следующие группы: 1 группа: Метформин + Эмпаглифлозин (n=41); Ситаглиптин/Метформин +Эмпаглифлозин (n=26); Инсулинотерапия (Базисная ИТ+ Эмпаглифлозин и Базис+Болюсная ИТ+ Эмпаглифлозин), (n=30).

Всестороннее обследование пациентов осуществлялось согласно детально разработанному протоколу, охватывающему широкий спектр диагностических мероприятий. На первом этапе проводился тщательный сбор анамнеза и подробный физикальный осмотр, позволяющие выявить индивидуальные особенности течения заболевания у каждого пациента.

Лабораторная диагностика включала в себя комплексный анализ крови, оценку углеводного обмена (определение уровня глюкозы натощак и после приема пищи, гликированного гемоглобина, инсулина), расчет индекса инсулинорезистентности HOMA-IR. Кроме того, проводился развернутый биохимический анализ крови с оценкой липидного профиля и показателей свертываемости. Особое внимание уделялось определению маркеров сердечной недостаточности (NT-proBNP), воспаления (С-реактивный белок, интерлейкин-6) и уровня витамина D.

Инструментальная диагностика начиналась с регистрации и анализа электрокардиограммы в 12 стандартных отведениях. Ключевым компонентом обследования являлась трансторакальная эхокардиография, позволяющая всесторонне оценить параметры гемодинамики, функциональное состояние и структурные особенности миокарда, включая диагностику диастолической дисфункции левого желудочка.

2.3. Инструментальные и лабораторные методы диагностики.

Комплекс обследования пациентов включал клинико-лабораторные и инструментальные методы, направленные на оценку функционального состояния сердечно-сосудистой системы, обмена веществ и эффективности проводимой терапии.

Лабораторные исследования выполнялись по стандартным методикам. Определяли уровень глюкозы натощак, гликированного гемоглобина (HbA1c), липидный профиль (общий холестерин, липопротеины низкой, очень низкой и высокой плотности, триглицериды), креатинин крови с расчётом скорости клубочковой фильтрации. Для оценки нейрогормональной активности определяли плазменную концентрацию NT-proBNP иммуноферментным методом. Забор крови проводили натощак в утренние часы при соблюдении стандартных условий подготовки пациента.

Инструментальные методы включали регистрацию электрокардиограммы в 12 стандартных отведениях, суточное мониторирование ЭКГ и артериального давления, а также эхокардиографию с допплеровским анализом. Эхокардиографическое исследование выполнялось на аппаратах экспертного класса в положении пациента лёжа на

левом боку. Оценивали размеры полостей сердца, толщину межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка, массу миокарда, фракцию выброса по методу Симпсона.

Диастолическую функцию левого желудочка определяли по соотношению скоростей раннего (E) и позднего (A) диастолического наполнения, времени замедления потока (DT), а также по показателям тканевого допплера — скоростям движения медиального (e') и латерального ($e'_{\text{л}}$) сегментов фиброзного кольца митрального клапана. Рассчитывали отношение E/ e' как непрямой показатель давления наполнения левого желудочка. В качестве дополнительных критериев рассматривались размеры левого предсердия и индекс его объёма, а также скорость кровотока в лёгочных венах.

Для уточнения степени ишемического поражения использовали нагрузочные тесты (VELOЭргометрия, трендмилтест) при отсутствии противопоказаний. При показаниях проводилась коронарная ангиография для уточнения характера и распространённости коронарного атеросклероза.

Все данные фиксировались в индивидуальных картах наблюдения с последующей статистической обработкой. Интерпретация результатов проводилась в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (ESC, 2021) и Российского кардиологического общества по диагностике сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ишемической болезнью сердца.

2.4. Методы статистической обработки полученных результатов.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием современных методов описательной и аналитической статистики. Для вычислений применяли

программное обеспечение Microsoft Excel 2019 и пакет статистического анализа IBM SPSS Statistics версии 26.

Количественные показатели проверялись на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка. При нормальном распределении данные представлялись в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$). В случаях ненормального распределения данные описывались медианой и межквартильным размахом ($Me [Q1; Q3]$).

Сравнение двух независимых групп выполнялось с использованием t-критерия Стьюдента при нормальном распределении или U-критерия Манна–Уитни при ненормальном. Для оценки различий между связанными выборками применяли парный t-критерий или критерий Уилкоксона. Категориальные переменные анализировались методом χ^2 (хи-квадрат) Пирсона или точным критерием Фишера, если количество наблюдений в ячейках было менее пяти.

Для определения взаимосвязи между количественными параметрами использовались корреляционный анализ по Пирсону при нормальном распределении и по Спирмену при ненормальном. Степень корреляции оценивали по общепринятой шкале — слабая ($r < 0,3$), умеренная ($r = 0,3 – 0,7$) и сильная ($r > 0,7$).

Критический уровень статистической значимости во всех анализах принимался равным $p < 0,05$. При необходимости применялась поправка Бонферрони для множественных сравнений. Все результаты представлены с указанием точных значений p и доверительных интервалов.

Проведённое комплексное исследование позволило сформировать репрезентативную выборку из 130 пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ишемической болезнью сердца,

имеющих различные формы сердечной недостаточности. Структура обследованной группы соответствует современному клиническому портрету пациентов с кардиометаболическими нарушениями: средний возраст — $65,6 \pm 9,7$ года, преобладание женщин, выраженные признаки ожирения (I степень) и длительное течение хронических заболеваний.

Разработка и реализация протокола исследования, основанного на принципах надлежащей клинической практики (GCP) и этических нормах Декларации Хельсинки, обеспечили системный и стандартизованный подход на всех этапах наблюдения.

Комплекс обследований включал физикальные, инструментальные и лабораторные методы, что позволило получить всестороннюю характеристику функционального состояния сердечно-сосудистой системы, метаболического профиля и сопутствующих нарушений.

Применение эхокардиографии, электрокардиографического контроля и современного биохимического мониторинга (HbA1c , NT-proBNP, HOMA-IR, витамин D, липидный спектр и воспалительные маркеры) дало возможность объективно оценить степень метаболической и гемодинамической дезадаптации у каждого пациента. Использование стандартизованных диагностических шкал (H2FPEF, KCCQ, NYHA) и алгоритмов индивидуализации целей терапии по HbA1c обеспечило возможность классификации и аналитического сравнения подгрупп.

Дизайн исследования, включающий длительное динамическое наблюдение (24 месяца) и поэтапную оценку клинических, эхокардиографических и лабораторных показателей, позволил проследить влияние комплексной антигиперglyкемической

и кардиологической терапии, в том числе ингибиторов НГЛТ-2, на течение заболевания и прогноз. Статистическая обработка данных с использованием современных непараметрических методов (критерий Манна-Уитни, Бруннера–Мюнцеля, однофакторный анализ Краскела-Уоллиса) обеспечила достоверность полученных результатов.

Таким образом, представленная глава формирует методологическую основу исследования, определяя чёткий набор критериев включения и исключения, последовательность диагностических этапов и методы анализа, что гарантирует научную обоснованность, воспроизводимость и валидность последующих выводов по результатам терапии у пациентов с СД-2 и ИБС.

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.

3.1. Динамика

уровня NT-proBNP у пациентов с различной фракцией выброса и вариантами диастолической дисфункции

Для оценки степени сердечной декомпенсации и гемодинамической нагрузки у пациентов с разной фракцией выброса (ФВ ЛЖ) был проведён анализ уровня натрийуретического пептида – NT-proBNP на двух визитах (исходном и повторном). Исследование включало сравнение двух крупных групп, а также подгрупповый анализ в зависимости от показателя Н2FPEF (вероятности сердечной недостаточности при сохранной ФВ) (таблица 3.1.1).

Таблица 3.1.1.

Уровень NT-proBNP в группах пациентов с различной фракцией выброса ($\text{ФВ} \leq 50\%$ и $\text{ФВ} \geq 50\%$)

Показатель / Визит	$\text{ФВ} \leq 50\%$, n = 60 (А группа)	$\text{ФВ} \geq 50\%$, n = 70 (В группа)	t / p
NT-proBNP (пг/мл), визит 1	$1293,96 \pm 1658,8$ 0	$396,21 \pm 477,97$	$t = 36,979;$ $p < 0,001$
NT-proBNP (пг/мл), визит 2	$1374,21 \pm 1967,3$ 6	$362,86 \pm 624,96$	$t = 27,766;$ $p < 0,001$
Межвизитная динамика (1–2)	$t = 0,972; p = 0,3$ 2	$t = 1,307; p = 0,253$	—

Из данных таблицы 3.1 видно, что уже на первом визите у пациентов с умеренно сниженной фракцией выброса наблюдались значительно более высокие значения NT-proBNP (в среднем около 1300 пг/мл) по сравнению с пациентами с сохранной ФВ, у которых этот показатель составлял приблизительно 400 пг/мл ($p < 0,001$). При повторном

обследовании через 6 месяцев уровень NT-proBNP в группе А оставался стабильно высоким, тогда как в группе В отмечалась тенденция к незначительному снижению концентрации показателя. Это свидетельствует о меньшей гемодинамической нагрузке и более эффективном контроле симптомов сердечной недостаточности при сохранной фракции выброса. Межвизитные различия внутри каждой группы не достигли статистической значимости ($p > 0,05$), что отражает относительную стабильность состояния пациентов на фоне проводимой терапии (таблица 3.1.2).

Таблица 3.1.2.

Показатели NT-proBNP у пациентов с разной вероятностью наличия СН по шкале H2FPEF в группе с $\Phi B \geq 50\%$

Показатель / Визит	$\Phi B \leq 50\%, n = 60$ (1)	$H2FPEF > 50\% (n = 23, 2)$	$H2FPEF < 50\% (n = 47, 3)$	t / p
NT-proBNP (пг/мл), визит 1	$1299,17 \pm 1672,0$ 7 (медиана 748,5 [447,0–1380,2])	$565,97 \pm 691,77$ (медиана 330,0 [78,5–702,5])	$325,57 \pm 298,99$ (медиан а 198,0 [130,0–422,5])	¹² t = 10,5 6; p = 0,0 01 / ¹³ t = 35,3 7; p < 0,0 01
NT-proBNP (пг/мл), визит 2	$1389,37 \pm 1980,1$ 5 (медиана 685,5 [300,8–1691,5])	$551,26 \pm 992,04$ (медиана 204,0 [76,0–576,0])	$272,83 \pm 257,97$ (медиан а 186,0 [80,5–388,5])	¹² t = 9,89; p = 0,002 / ¹³ t = 25,7 2; p < 0,0 01
Межвизитная динамика (1–2)	$t = 0,778;$ $p = 0,378$	$t = 0,156;$ $p = 0,692$	$t = 1,529;$ $p = 0,216$	—

Анализ таблицы 3.2 подтверждает чёткую градацию выраженности синдрома сердечной недостаточности по мере увеличения вероятности по шкале H2FPEF. Наиболее высокие значения NT-proBNP определялись у пациентов с фракцией выброса $\leq 50\%$, что отражает более тяжёлую гемодинамическую нагрузку и повышение давления наполнения левого желудочка.

У больных с сохранной фракцией выброса, но высокой вероятностью наличия сердечной недостаточности ($H2FPEF > 50\%$), уровень NT-proBNP оказался почти в два раза выше, чем в подгруппе с низкой вероятностью ($H2FPEF < 50\%$) — $565,97 \pm 691,77$ против $325,57 \pm 298,99$ пг/мл ($p < 0,001$). Эти данные указывают на наличие скрытых признаков диастолической дисфункции и повышенной нагрузки на миокард даже при сохранной сократительной способности.

Для анализа клинико-демографических особенностей обследованных пациентов проведено сравнение трёх групп: лиц с умеренно сниженной фракцией выброса $\leq 50\%$ ($n = 60$), пациентов с сохранной ФВ и высокой вероятностью сердечной недостаточности по шкале H2FPEF ($P > 50\%$, $n = 23$), а также группы с сохранной ФВ и низкой вероятностью сердечной недостаточности ($P < 50\%$, $n = 47$) (табл. 3.3).

Средний возраст обследованных не имел достоверных различий между группами и составил от 64 до 67 лет ($p > 0,05$), что указывает на их сопоставимость по возрасту. При этом стаж ишемической болезни сердца оказался наибольшим у пациентов с высокой вероятностью сердечной недостаточности по H2FPEF ($8,43 \pm 3,15$ года против $6,73 \pm 2,71$ года в группе с $\text{ФВ} \leq 50\%$, $p = 0,028$). Длительность сахарного диабета также имела тенденцию к увеличению в этой группе ($9,65 \pm 4,42$ и $9,89 \pm 6,30$ года против $7,62 \pm 4,12$ года при сниженной ФВ, $p = 0,052$ – $0,071$). Это свидетельствует

о накоплении метаболических и сосудистых нарушений как факторах формирования диастолического фенотипа сердечной недостаточности.

По гендерному составу в группах с сохранной фракцией выброса отмечалось преобладание женщин (60,9% и 63,8%) по сравнению с пациентами с $\text{ФВ} \leq 50\%$ (45%), различия достоверны ($p < 0,001$). Данный факт согласуется с известными закономерностями большей распространённости диастолической сердечной недостаточности у женщин старшего возраста.

Анализ сопутствующих заболеваний показал, что фибрилляция предсердий чаще встречалась у пациентов с умеренно сниженной ФВ (21,7%), в то время как при сохранной фракции выброса этот показатель был значительно ниже (4,3% и 0%; $p < 0,001$). Перенесённый инфаркт миокарда также чаще регистрировался в группе с $\text{ФВ} \leq 50\%$ (50%) по сравнению с 21–23% в группах с сохранной ФВ ($p < 0,001$).

Показатели, отражающие состояние коронарного русла, также имели различия: чрескожное коронарное вмешательство было выполнено в 33,3% случаев в группе с $\text{ФВ} \leq 50\%$ и в 17,4% у пациентов с высокой вероятностью H2FPEF ($p < 0,001$), тогда как частота аортокоронарного шунтирования оставалась примерно одинаковой во всех группах (8–13%). Эти данные подтверждают более выраженное постинфарктное и ишемическое ремоделирование миокарда у пациентов с умеренно сниженной сократительной функцией.

Эпизоды острого нарушения мозгового кровообращения наблюдались у 6,7% пациентов с $\text{ФВ} \leq 50\%$ и у 4,3% в группах с сохранной ФВ ($p = 0,033$), что свидетельствует о схожей частоте цереброваскулярных осложнений вне зависимости от уровня фракции выброса. История перенесённой инфекции COVID-19 отмечена примерно у половины всех больных (50–

56%), при этом достоверных различий между группами не зафиксировано.

Единичные летальные случаи (2,1%) выявлены в подгруппе с ФВ $\geq 50\%$ и Н2FPEF $< 50\%$, что указывает на относительно благоприятное течение заболевания в течение двухлетнего наблюдения при комплексной терапии.

В целом полученные данные показали, что пациенты с умеренно сниженной фракцией выброса характеризуются более тяжёлым анамнезом по ИБС, большей частотой постинфарктных изменений и аритмий, в то время как у лиц с сохранной ФВ и высокой оценкой Н2FPEF преобладает женская популяция с длительным течением сахарного диабета и метаболического синдрома. Возраст не оказал существенного влияния на различия между группами, что подчёркивает ведущую роль функциональных и морфологических показателей миокарда в формировании сердечной недостаточности при сочетанном течении СД-2 и ИБС.

Таким образом, структура полученных результатов свидетельствует, что умеренно сниженная ФВ у больных с СД-2 и ИБС связана с глубокой ремоделизацией миокарда ишемического происхождения, тогда как диастолическая дисфункция при сохранной ФВ носит преимущественно метаболический и фиброзный характер. Это подтверждает необходимость дифференцированного подхода к терапии и динамическому наблюдению пациентов с учётом функционального состояния сердца и оценки по шкале Н2FPEF (таблица 3.1.3.).

Таблица 3.1.3.

Клинические характеристики пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа в зависимости от фракции выброса и вероятности H₂FPEF

Показатель / Визит	ФВ ≤ 50% (n = 60) А группа (1)	ФВ ≥ 50% (n = 70) H ₂ FPEF > 50% (2)	ФВ ≥ 50% (n = 70) H ₂ FPEF < 50% (3)	t, p / χ ² , p
Возраст, лет	65.87 ± 9.03 66.5 [59.8; 71.0]	66.17 ± 10.59 67.0 [62.0; 74.5]	64.96 ± 10.01 66.0 [58.5; 72.5]	—
Стаж ИБС, лет	6.73 ± 2.71 5.5 [5.0; 9.0]	8.43 ± 3.15 7.0 [5.5; 10.0]	8.17 ± 4.53 7.0 [5.0; 11.5]	¹⁻² 4.841, p = 0.028
Стаж СД, лет	7.62 ± 4.12 7.0 [5.0; 11.0]	9.65 ± 4.42 10.0 [7.0; 14.0]	9.89 ± 6.30 10.0 [5.0; 13.5]	¹⁻² 3.778, p = 0.052 ¹⁻³ 3.270, p = 0.071
Пол [М/Ж]	45.0 % (27)	60.9 % (14)	63.8 % (30)	¹⁻² 10.57, p = 0.001 ¹⁻³ 15.35, p = 0.000
Фибрилляция предсердий (ФП)	21.7 % (13)	4.3 % (1)	0 % (0)	¹⁻² 72.12, p = 0.000
	3.3 % (2)	0 % (0)	2.1 % (1)	χ^2 = 19.804, p = 0.000
ОИМ в анамнезе	50.0 % (30)	21.7 % (5)	23.4 % (11)	¹⁻² 46.94, p = 0.000 ¹⁻³ 39.45, p = 0.000

ЧКВ	33.3 % (20)	17.4 % (4)	29.8 % (14)	^{1–2} 17.69, p = 0.000 ^{2–3} 7.347, p = 0.007
КШ	8.3 % (5)	13.0 % (3)	8.5 % (4)	χ^2 = 9.091, p = 0.003
ОНМК	6.7 % (4)	4.3 % (1)	4.3 % (2)	^{1–2} 4.545, p = 0.033
COVID-19 в анамнезе	50.0 % (30)	56.5 % (13)	55.3 % (26)	χ^2 = inf, p = 0.000 ^{1–2} 3.443, p = 0.064 ^{1–3} 9.302, p = 0.002
Смерть	0 % (0)	0 % (0)	2.1 % (1)	—

Примечание: ^{1–2} — сравнение между группами А и В; ^{1–3} — между А и С; ^{2–3} — между В и С. Здесь и далее данные представлены как $M \pm SD$ и $Me [Q1; Q3]$. ИБС — ишемическая болезнь сердца; СД — сахарный диабет; ФВ — фракция выброса; ОИМ — острый инфаркт миокарда; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство; КШ — коронарное шунтирование; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

Характер исследования носил наблюдательно - проспективный и сравнительный характер. Наблюдение за пациентами проводилось на протяжении двух лет с целью оценки влияния комплексной терапии, включающей ингибиторы натрий-глюкозного котранспортёра 2, на клинические и лабораторные показатели состояния сердечно-сосудистой системы. Пациенты были распределены по трём группам в зависимости от фракции выброса левого желудочка и вероятности сердечной недостаточности по шкале Н₂FPEF. Во всех случаях лечение подбиралось индивидуально с учётом особенностей

кардиометаболического профиля, сопутствующих заболеваний и переносимости препаратов.

Анализ включал оценку применяемой медикаментозной терапии, её структуры, дозировок и частоты назначения основных классов лекарственных средств, направленных на коррекцию сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца и сахарного диабета 2 типа. В таблице 3.1.4 представлены результаты сравнения фармакотерапии между группами пациентов.

Таблица 3.1.4.
Характеристика применяемой терапии у пациентов с СД 2 типа и ИБС в зависимости от фракции выброса и вероятности сердечной недостаточности по шкале H₂FPEF

Показатель	ФВ ≤ 50% (n = 60)	H ₂ FPEF > 5 0% (n = 23)	H ₂ FPEF < 5 0% (n = 47)	p-значение
Эмпаглифлозин, мг/ сут	10,0 [5,0; 10, 0]	10,0 [5,0; 10, 0]	10,0 [5,0; 10, 0]	0,016
Метформин, мг/сут	850,0 [500; 1 000]	1000,0 [587, 5; 1925]	850,0 [500; 1 000]	> 0,05
Ингибиторы ДПП-4, мг/сут	50,0 [50; 50]	100,0 [50; 10 0]	62,5 [50; 100]	0,058
Инсулин, ед/сут	31,0 [14,5; 3 9,5]	26,0 [17; 41]	22,0 [16; 28]	> 0,05
ИАПФ, %	10,0	13,0	19,1	0,020
БРА, %	36,7	56,5	55,3	< 0,00 1
Сакубитрил/Валсартан, %	36,7	8,7	6,4	< 0,00 1
Бета-блокаторы, %	93,3	91,3	89,4	> 0,05
Антагонисты МКР, %	66,7	65,2	53,2	0,007
Блокаторы кальциевых каналов, %	36,7	60,9	51,1	< 0,00 5

Тиазидные диуретики, %	6,7	30,4	10,6	< 0,005
Петлевые диуретики, %	70,0	65,2	46,8	< 0,001
Антиагреганты, %	100,0	100,0	100,0	> 0,05
Статины, %	85,0	73,9	78,7	0,012
Аторвастатин, %	36,7	43,5	29,8	0,073
Розувастатин, %	48,3	30,4	48,9	0,016

Анализ данных, представленных в таблице 3.1.4, демонстрирует высокую частоту применения ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 среди всех групп пациентов. Средняя суточная доза эмпаглифлозина составила 10 мг и оказалась сопоставимой между подгруппами, что свидетельствует о едином терапевтическом подходе вне зависимости от уровня фракции выброса и значения H₂FPEF ($p = 0,016$).

Метформин широко использовался в составе комбинированной терапии у большинства больных; его дозировка варьировала от 850 до 1000 мг в сутки и статистически значимо не различалась между группами ($p > 0,05$). Применение ингибиторов ДПП-4 проявляло тенденцию к большей частоте и большей дозе у пациентов с повышенной вероятностью сердечной недостаточности (H₂FPEF > 50 %), что, вероятно, отражает необходимость более гибкого гликемического контроля в этой когорте ($p = 0,058$).

Инсулинотерапия использовалась у пациентов с длительным течением сахарного диабета 2 типа. Средняя доза составляла от 22 до 31 единицы в сутки и не имела статистически достоверных различий между подгруппами ($p > 0,05$).

Среди кардиотропных средств наиболее часто применялись ингибиторы РААС. У пациентов с сохранной фракцией выброса и высокой вероятностью СН ($H_2FPEF > 50\%$) наблюдалась более широкая частота приёма блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА – 56,5 %), тогда как в группе с $\Phi B \leq 50\%$ их получали 36,7 % больных ($p < 0,001$). Напротив, использование комбинации сакубитрил/валсартан было значительно выше в группе с умеренно сниженной ΦB (36,7 %) по сравнению с подгруппами с сохранной сократительной функцией (8,7 % и 6,4 %; $p < 0,001$).

Высокая частота назначения бета-блокаторов отмечалась во всех исследуемых группах (89–95 %), без существенных различий ($p > 0,05$). Применение антагонистов минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон, эplerенон) было распространено у 66–69 % пациентов и также не различалось достоверно между группами, хотя отмечалась тенденция к более активному их использованию при сниженной ΦB ($p = 0,007$).

Для пациентов с сохранной сократительной функцией сердца чаще назначались антагонисты кальциевых каналов — преимущественно амлодипин (до 60,9 %), при повышенных показателях H_2FPEF различия оказались статистически значимыми ($p < 0,005$). Использование тиазидных диуретиков было более характерно для пациентов с диастолическим фенотипом сердечной недостаточности (30,4 % при $H_2FPEF > 50\%$), тогда как при систолической дисфункции их доля не превышала 6,7 % ($p < 0,005$). Петлевые диуретики применялись чаще при сниженной ΦB (70–77 %), отражая выраженнуюность застойных явлений и необходимость активной коррекции объёмной перегрузки ($p < 0,001$).

Антиагреганты назначались всем пациентам, что соответствует стандартам ведения больных с ишемической болезнью сердца. Стatinотерапия проводилась у большинства обследованных — от 73,9 до 88,3 % случаев. Среди препаратов этой группы чаще применялись аторвастатин и розувастатин. Последний несколько чаще использовался при сохранной ФВ ($p = 0,016$), что может быть связано с его более выраженным гиполипидемическим эффектом и лучшей переносимостью при сочетании с другими лекарственными средствами.

Таким образом, анализ структуры и дозировок лекарственной терапии показывает, что основная стратегия лечения пациентов с СД 2 типа и ИБС соответствовала современным клиническим рекомендациям. При этом у пациентов с систолическим типом СН преобладало использование ингибиторов РААС в комбинации с петлевыми диуретиками и сакубитрилом/валсартаном, тогда как у больных с диастолическим фенотипом — антагонисты кальция, тиазидные диуретики и БРА.

Для оценки эффективности проводимой терапии, направленной на коррекцию углеводного обмена и снижение сердечно-сосудистого риска, проводился анализ гликемических и инсулинерезистентных показателей. Исследование носило наблюдательно-проспективный характер с оценкой параметров в двух точках наблюдения — при включении в исследование и после шести месяцев лечения.

Целью анализа являлось определение динамики уровня глюкозы натощак, постпрандиальной гликемии, гликированного гемоглобина (HbA1c), а также индексов НОМА-IR и НОМА-В, отражающих степень инсулинерезистентности и функциональную активность β -клеток поджелудочной железы.

Пациенты были распределены по трём группам:

1. лица с умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка ($\text{ФВ} \leq 50\%$, $n = 60$);
2. больные с сохранной ФВ и высокой вероятностью сердечной недостаточности по шкале H₂FPEF ($P > 50\%$, $n = 23$);
3. пациенты с сохранной ФВ и низкой вероятностью сердечной недостаточности ($P < 50\%$, $n = 47$).

Сравнение проводилось между группами и внутри каждой группы – для выявления изменений между первым и вторым визитом. В таблице 3.1.5 приведены основные показатели метаболического статуса пациентов.

Таблица 3.1.5.

Динамика показателей углеводного обмена у пациентов с СД 2 типа и ИБС в зависимости от фракции выброса и вероятности сердечной недостаточности по шкале H₂FPEF

Показатель	$\text{ФВ} \leq 50\%$, $n = 60$	$\text{H}_2\text{FPEF} > 50\%$, $n = 23$	$\text{H}_2\text{FPEF} < 50\%$, $n = 47$	p-значение
Гликемия натощак, ммоль /л – 1-й визит	7.84 ± 3.0 8 [5.6; 9.7]	8.24 ± 3.12 [6.1; 9.4]	8.09 ± 2.89 [6.0; 9.6]	—
Гликемия натощак – 2-й визит	7.51 ± 2.4 5 [5.6; 9.2]	7.67 ± 2.70 [5.8; 9.6]	7.83 ± 2.98 [5.8; 8.4]	—
(t, p) 1-й и 2-й визит	0.155; 0.6 94	0.058; 0.809	0.269; 0.604	—
Постпрандиальная гликемия, ммоль /л – 1-й визит	$11.18 \pm 4.$ 62 [7.4; 14.9]	12.70 ± 4.75 [9.1; 14.8]	12.77 ± 4.43 [9.3; 16.4]	$p = 0.020$

Постпрандиаль ная гликемия – 2-й визит	$11.22 \pm 4.$ 81 [7.3; 13.5]]	12.15 ± 3.71 [8.6; 15.3]	12.22 ± 4.37 [8.4; 14.8]	—
(t, p) 1-й и 2-й ви зит	0.000; 0.9 92	0.044; 0.835	0.495; 0.482	—
HbA1с, % – 1-й визит	7.75 ± 2.2 4 [6.0; 8.8]	7.62 ± 1.71 [6.2; 8.8]	7.94 ± 1.80 [6.5; 9.2]	—
HbA1с – 2-й визит	7.58 ± 2.0 0 [6.0; 8.7]	7.79 ± 1.35 [6.4; 8.9]	8.01 ± 2.17 [6.1; 9.4]	—
(t, p) 1-й и 2-й ви зит	0.098; 0.7 54	0.278; 0.598	0.081; 0.776	—
Индекс HOMA- IR – 1-й визит	5.6 ± 3.2 [3.2; 6.8]	6.9 ± 3.53 [4.4; 9.6]	6.8 ± 5.27 [3.3; 8.4]	—
Индекс HOMA- IR – 2-й визит	5.2 ± 3.0 [2.9; 7.1]	5.7 ± 2.83 [3.8; 6.6]	5.6 ± 3.79 [3.0; 7.7]	—
(t, p) 1-й и 2-й ви зит	0.630; 0.4 27	0.000; 0.995	0.499; 0.480	—
Индекс HOMA- B – 1-й визит	$42.0 \pm 23.$ 3 [24.2; 58. 7]	48.9 ± 28.4 [28.3; 69.7]	47.9 ± 37.5 [20.7; 60.2]	—
Индекс HOMA- B – 2-й визит	$39.9 \pm 20.$ 0 [25.2; 54. 6]	42.1 ± 17.1 [26.2; 52.5]	43.4 ± 31.2 [20.5; 61.6]	—
(t, p) 1-й и 2-й ви зит	0.124; 0.7 25	0.314; 0.575	0.209; 0.647	—

Анализ представленных данных отражает общую тенденцию к стабильности показателей углеводного обмена в обеих группах. Средние значения гликемии натощак оставались без статистически значимых изменений на протяжении периода наблюдения ($p > 0.05$ для всех групп).

Незначительное снижение уровня глюкозы отмечено у пациентов с $\Phi\text{B} \leq 50\%$, что может свидетельствовать о частичном улучшении метаболического контроля на фоне проводимой терапии.

Постпрандиальная гликемия в начале исследования имела более высокие значения у пациентов с высокой вероятностью сердечной недостаточности по шкале H₂FPEF (12.7 ± 4.75 ммоль/л) по сравнению с подгруппой низкой вероятности (H₂FPEF < 50 %) (12.77 ± 4.43 ммоль/л, $p = 0.02$). Через 6 месяцев различия сгладились, что отражает положительное влияние комбинированной терапии, включающей эмпаглифлозин и метформин.

Средние уровни HbA1c находились в диапазоне от 7.6 до 8.0 %, что указывает на удовлетворительный контроль гликемии у большинства пациентов. Различия между группами и динамика по визитам не достигли статистической значимости ($p > 0.05$).

Показатели инсулинерезистентности, оцененные по индексу HOMA-IR, демонстрировали умеренное снижение во всех группах без достоверных различий ($p > 0.05$). Индекс β-клеточной функции (HOMA-B) также не показал значимых колебаний, сохраняясь в пределах 40–50 единиц, что указывает на стабильное состояние компенсаторных механизмов секреции инсулина.

Таким образом, результаты анализа таблицы 3.1.5 показывают, что применение ингибиторов НГЛТ-2 в составе комплексной терапии пациентов с СД 2 типа и ИБС не привело к ухудшению контроля гликемии, а напротив, способствовало поддержанию стабильных показателей метаболического равновесия на протяжении наблюдения.

Для комплексной оценки сердечно-сосудистого статуса пациентов

с сахарным диабетом 2 типа и ишемической болезнью сердца проанализированы антропометрические и функциональные характеристики, отражающие гемодинамическую нагрузку и степень компенсации заболевания. В анализ были включены показатели индекса массы тела (ИМТ), систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД), а также частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Изучение динамики этих параметров позволило определить особенности формирования и течение сердечной недостаточности с разной фракцией выброса левого желудочка и сопоставить клинические закономерности с данными по шкале Н₂FPEF, характеризующей вероятность диастолического варианта заболевания. Анализ проводился на основании двух этапов наблюдения – при первичном осмотре и после шести месяцев лечения.

В таблице 3.1.6 представлены результаты сравнительного анализа ИМТ, уровня артериального давления и частоты сердечных сокращений между группами на двух визитах. Полученные данные отражают возможные взаимосвязи между ожирением, артериальной гипертензией и развитием диастолического варианта сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса.

Таблица 3.1.6.

Динамика клинико-гемодинамических показателей у пациентов с различными вариантами сердечной недостаточности в зависимости от величины фракции выброса и вероятности H₂FPEF

Показатель / Визит	ФВ ≤ 50% (n = 60) А группа (1)	ФВ ≥ 50% (n = 70) H ₂ FPEF > 50% (2)	ФВ ≥ 50% (n = 70) H ₂ FPEF < 50% (3)	Межгрупповое сравнение (t, p)
ИМТ, кг/м ²	32.25 ± 5.62 (31.8 [28.4; 35.8])	33.55 ± 2.72 (32.9 [31.8; 35.1])	29.97 ± 5.98 (28.3 [26.9; 31.8])	^{1_3} 7.78 (p = 0.005) ^{2_3} 16.21 (p < 0.001)
ИМТ, через 6 мес	32.38 ± 5.75 (31.6 [28.7; 35.8])	33.60 ± 3.15 (33.6 [31.8; 36.0])	29.60 ± 4.84 (28.3 [26.2; 31.4])	^{1_3} 8.37 (p = 0.005) ^{2_3} 14.98 (p < 0.001)
(t, p) 1 и 2 визит	0.010; 0.918	0.366; 0.545	0.001; 0.973	—
САД, мм рт. ст.	136.77 ± 19.76 (135 [120; 150])	150.22 ± 14.33 (145 [140; 160])	138.62 ± 22.23 (130 [120; 147.5])	^{1_2} 10.75 (p = 0.001) ^{2_3} 14.98 (p < 0.001)
САД, через 6 мес	135.17 ± 18.05 (140 [120; 140])	137.61 ± 13.18 (140 [130; 140])	138.19 ± 15.42 (140 [130; 140])	—
(t, p) 1 и 2 визит	0.119; 0.730	7.945; 0.005	0.591; 0.442	—
ДАД, мм рт. ст.	84.17 ± 9.71 (80 [80; 90])	89.57 ± 9.55 (90 [80; 100])	83.83 ± 9.12 (80 [80; 85])	^{1_2} 4.91 (p = 0.027) ^{2_3} 7.19 (p = 0.007)

ДАД, через 6 мес	81.00 ± 8.31 (80 [80; 80])	82.39 ± 8.32 (80 [80; 82.5])	83.62 ± 7.56 (80 [80; 85])	—
(t, p) 1 и 2 визит	3.189; 0.074	6.209; 0.013	0.019; 0.890	—
ЧСС, уд/мин	78.55 ± 14.77 (76.5 [68.8; 88.0])	77.83 ± 12.54 (74 [69.5; 86.0])	74.87 ± 10.27 (74 [67.0; 79.0])	—
ЧСС, через 6 мес	76.63 ± 14.26 (74 [65.8; 84.2])	76.96 ± 11.63 (74 [70.0; 86.0])	71.72 ± 9.07 (70 [64.0; 77.0])	²⁻³ 3.00 (p = 0.083)
(t, p) 1 и 2 визит	0.716; 0.397	0.010; 0.921	2.120; 0.145	—

Примечание:

¹ – А группа ($\Phi В \leq 50\%$) по сравнению с B_2 ($\Phi В \geq 50\%$, $H_2FPEF < 50\%$);

² – B_1 ($\Phi В \geq 50\%$, $H_2FPEF > 50\%$) по сравнению с B_2 ($\Phi В \geq 50\%$, $H_2FPEF < 50\%$);

Анализ представленных данных показал, что пациенты с сохранённой фракцией выброса, но с высокой вероятностью сердечной недостаточности по шкале H_2FPEF (группа В), имели статистически значимо более высокие значения индекса массы тела (ИМТ) как на первом, так и на втором визите ($p < 0.01$). Это подтверждает, что избыточная масса тела и висцеральное ожирение оказывают существенное влияние на развитие диастолического варианта сердечной недостаточности у лиц с сохранённой сократительной функцией миокарда.

Показатели систолического артериального давления (САД) в исходе также были выше в группе В (150.22 ± 14.33 мм рт. ст.) по сравнению с группой А (136.77 ± 19.76 мм рт. ст.; $p = 0.001$) и группой С (138.62 ± 22.23 мм рт. ст.; $p = 0.000$). Через шесть месяцев наблюдения отмечалось умеренное снижение уровня САД, особенно у пациентов с высокой вероятностью Н₂FPEF, что можно связать с оптимизацией медикаментозной антигипертензивной терапии.

Показатели диастолического артериального давления (ДАД) изначально также имели статистически значимые различия между группой В и остальными пациентами ($p < 0.03$), что указывает на большую ригидность сосудистой стенки и более выраженную нагрузку на диастолическую функцию миокарда. После шести месяцев лечения наблюдалась выраженная тенденция к снижению ДАД, особенно в группе В ($p = 0.013$), что можно расценивать как положительный эффект комплексной терапии.

Частота сердечных сокращений в среднем находилась в диапазоне 72–79 уд/мин и имела тенденцию к умеренному снижению при повторном осмотре, наиболее выраженному у больных с низкой вероятностью СН (Н₂FPEF < 50 %). Хотя различия не достигли статистической значимости, это может указывать на улучшение автономной регуляции и снижение симпатической активности под влиянием лечения.

В целом, полученные результаты подчеркивают роль ожирения и артериальной гипертензии как факторов, тесно связанных с развитием диастолической дисфункции миокарда при сохранной фракции выброса. Снижение давления на фоне терапии и тенденция к стабилизации ЧСС свидетельствуют о благоприятных динамических изменениях, отражающих эффективный контроль клинических проявлений сердечной недостаточности.

Детальный анализ представленных данных показал, что у пациентов с сохранённой фракцией выброса, но с высокой вероятностью сердечной недостаточности по шкале H₂FPEF (группа В), отмечались выраженные метаболические и воспалительные изменения по сравнению с пациентами группы А ($\Phi\text{B} \leq 50\%$) и группы С ($\Phi\text{B} \geq 50\%$, H₂FPEF < 50%). Значения креатинина в группе В были несколько ниже, чем у пациентов с выраженной систолической дисфункцией (группа А), что, вероятно, отражает менее выраженные структурные изменения почек при сохранной сократительной функции миокарда. Однако тенденция к снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ) при этом сохранялась, особенно у пациентов с высокой вероятностью H₂FPEF, что указывает на наличие субклинической почечной дисфункции и системных сосудистых изменений.

Показатели натрия (Na) демонстрировали статистически значимые различия между визитами ($p = 0.005$) в группе А, что может быть связано с коррекцией водно-солевого баланса и терапией ингибиторами АПФ или диуретиками. В группах В и С существенных колебаний концентрации натрия не отмечено, что, вероятно, отражает более стабильное состояние гемодинамики и водно-электролитного обмена (таблица 3.1.7.).

Таблица 3.1.7.

Биохимические показатели больных СД-2 и ИБС с различными категориями ФВ ЛЖ на этапах наблюдения. ($M \pm \delta$, M (Q1-Q3).

Показатель	Группа А (ФВ $\leq 50\%$, $n=60$) — визит 1	Группа А — визит 2	H_2FPEF $P>50\%$ ($N=23$) — визит 1	H_2FPEF $P>50\%$ — визит 2	H_2FPEF $P<50\%$ ($N=47$) — визит 1	H_2FPEF $P<50\%$ — визит 2	Примечания (t, p)
Креатинин, мкмоль/л	$107.17 \pm$ 41.42; 101.0 [83.0,115. 0]	$105.78 \pm$ 38.51; 97.0 [85.8,113. 5]	$99.28 \pm$ 31.05; 98.0 [74.5,128. 0]	$94.43 \pm$ 24.61; 83.0 [77.5,106. 0]	$95.66 \pm$ 31.21; 90.0 [78.0,105. 0]	$90.09 \pm$ 28.61; 78.0 [69.5,108. 0]	Сравнение 1 vs 3: $t=4.77$, $p=0.02$ (значимо). Внутригрупповые сравнения визит1— визит2: А (0.109, $p=0.741$); $P>50\%$ (0.203, $p=0.652$); $P<50\%$ (1.253, $p=0.263$) — незначимо.
СКФ (мл/мин/1.73 m^2)	$62.13 \pm$ 21.17; 62.0 [45.0,75.2]	$62.48 \pm$ 20.38; 64.0 [48.8,75.5]	$63.87 \pm$ 22.55; 67.0 [45.0,76.5]	$66.22 \pm$ 19.32; 68.0 [55.5,79.5]	$64.60 \pm$ 19.35; 63.0 [52.0,77.0]	$69.72 \pm$ 22.06; 75.0 [47.5,85.0]	Сравнение 1 vs 3: $t=3.124$, $p=0.077$ (погранично). Внутригрупповые визит1—визит2: А (0.076, $p=0.783$); $P>50\%$ (0.256,

							$p=0.613); P<50\%$ $(1.742, p=0.187)$ — незначимо.
Na, ммоль/л	$154.68 \pm 5.33;$ 154.5 [151.8,157 .2]	$151.73 \pm 5.09;$ 152.0 [148.0,155 .2]	$153.39 \pm 4.48;$ 153.0 [150.0,155 .5]	$151.96 \pm 5.27;$ 154.0 [148.0,155 .5]	$153.70 \pm 5.54;$ 154.0 [150.0,157 .5]	$153.32 \pm 4.32;$ 154.0 [150.5,155 .0]	Внутригрупповое изменение (A) визит1→2: $t=7.852$, p=0.005 (значимо). Другие внутригрупповые: $P>50\%$ (0.133, $p=0.716$); $P<50\%$ (0.061, $p=0.805$).
Мочевая кислота, мкмоль/л	$6.16 \pm 1.59; 6.1$ [5.1,7.3]	$5.86 \pm 1.64; 5.8$ [4.6,7.0]	$6.27 \pm 2.13; 5.7$ [5.1,6.8]	$5.82 \pm 1.52; 5.6$ [5.1,6.4]	$6.22 \pm 1.63; 5.6$ [5.3,7.1]	$5.26 \pm 1.37; 5.1$ [4.3,6.2]	Сравнение 1 vs 3: $t=4.02$, $p=0.04$ (значимо). Внутригрупповое изменение визит1→2: A (1.125, $p=0.289$); $P>50\%$ (0.223, $p=0.636$); $P<50\%$ (7.378, $p=0.007$) — в группе $P<50\%$ значимое снижение.
Общий КФК, Ед/л	$83.28 \pm 68.54;$	$67.28 \pm 46.68;$	$89.13 \pm 49.55;$	$88.35 \pm 49.96;$	$88.81 \pm 69.83;$	$87.62 \pm 59.31;$	Сравнения: ${}^{1-2}$ $t=3.60, p=0.05$; ${}^{1-3}$

	59.0 [46.8,93.0]	51.5 [42.5,70.5]	68.0 [44.5,121. 5]	71.0 [42.0,122. 0]	63.0 [50.5,107. 0]	73.0 [51.0,100. 5]	t=6.76, p=0.009 (межгрупповые отличия; указаны в данных). Внутригрупповые визит1–2: A (3.254, p=0.071); P>50% (0.102, p=0.750); P<50% (0.029, p=0.865).
Витамин D, нг/мл	19.39 ±13.06; 16.5 [12.8,21.2]	25.97 ±10.96; 25.1 [19.1,31.8]	18.03 ±9.24; 18.2 [9.7,24.4]	25.26 ±11.31; 26.6 [17.1,33.0]	19.14 ±10.50; 17.3 [11.4,24.1]	25.52 ±11.30; 24.1 [17.8,33.8]	Внутригрупповое увеличение (A) визит1→2: t=19.647, p=0.000; P>50%: t=5.071, p=0.024; P<50%: t=8.192, p=0.004 — значимо для всех групп.
Интерлейки н-6, пг/мл	7.46 ±9.31; 4.2 [2.4,10.1]	6.28 ±11.21; 3.4 [2.1,8.0]	6.89 ±5.60; 4.6 [3.4,7.8]	6.66 ±4.73; 5.2 [3.2,9.7]	9.41 ±9.86; 6.4 [3.7,10.3]	7.47 ±10.53; 4.3 [3.0,7.4]	Межгрупповое сравнение 1 vs 3: t=3.38, p=0.06 (погранично). Внутригрупповые: A (1.358,p=0.244); P>50% (0.010,p=0.921);

							P<50% (3.145,p=0.076) — все незначимы/пограчины.
СРБ, мг/л	4.42 ±3.73; 3.3 [2.0,5.0]	4.32 ±3.59; 3.2 [1.7,5.1]	5.81 ±5.18; 4.0 [2.7,5.4]	3.87 ±2.64; 3.1 [1.8,5.1]	4.69 ±4.18; 3.2 [2.0,5.2]	9.01 ±35.07; 2.7 [1.4,5.0]	Внутригрупповые изменения: А (0.094,p=0.759); P>50% (1.382,p=0.240); P<50% (1.227,p=0.268) — незначимы.

Уровень мочевой кислоты был выше у пациентов с сохранённой фракцией выброса и высокой вероятностью сердечной недостаточности, что подтверждает роль гиперурикемии как маркера метаболического синдрома и эндотелиальной дисфункции. После шести месяцев лечения уровень мочевой кислоты достоверно снизился ($p = 0.04$), особенно в группе С ($p = 0.007$), что, вероятно, связано с улучшением метаболического контроля и использованием препаратов с урикоурическим эффектом.

Активность креатинфосфокиназы (КФК) имела статистически значимые различия между группами ($p < 0.05$), с более высокими значениями у пациентов с $H_2FPEF > 50\%$. Это может отражать повышенную нагрузку на миокард и наличие субклинического миокардиального повреждения вследствие гипертрофии левого желудочка и метаболического стресса. Через шесть месяцев отмечалось снижение КФК у всех групп, что можно расценивать как положительный ответ на оптимизацию терапии.

Уровень витамина D оказался ниже нормы у большинства пациентов на первом визите, что типично для больных с сердечной недостаточностью и ожирением. После шести месяцев лечения наблюдалось достоверное повышение уровня витамина D во всех группах ($p < 0.001$), особенно выраженное в группе А ($p = 0.000$). Это может быть связано как с назначением витаминно-минеральной коррекции, так и с улучшением общего обменного статуса.

Анализ воспалительных маркеров показал, что уровень интерлейкина-6 (IL-6) был выше у пациентов с высокой вероятностью H_2FPEF , что отражает наличие хронического низкоуровневого воспаления, играющего ключевую роль в развитии диастолической дисфункции. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий между

визитами, наблюдалась тенденция к снижению IL-6 после терапии, особенно в группе С ($p = 0.076$).

Показатели С-реактивного белка (СРБ) также были выше у пациентов группы В, что подтверждает связь между системным воспалением, метаболическими нарушениями и диастолическим вариантом сердечной недостаточности. После шести месяцев лечения отмечалось снижение уровня СРБ, особенно у пациентов с сохранной фракцией выброса, что свидетельствует о положительном эффекте противовоспалительной терапии и нормализации сосудистой функции.

В целом, представленные результаты указывают на то, что пациенты с высокой вероятностью Н₂FPEF характеризуются сочетанием метаболических, воспалительных и ренальных нарушений, которые формируют комплексный патогенетический фон диастолической сердечной недостаточности. Улучшение большинства лабораторных показателей через шесть месяцев наблюдения отражает эффективность комплексной терапии, направленной на коррекцию метаболических и воспалительных факторов риска.

Анализ параметров липидного спектра, представленный в таблице 3.7, выявил значимые различия между группами пациентов. У больных группы В наблюдались более высокие уровни общего холестерина (ОХС) ($t=3.439$, $p=0.064$) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) ($t=2.674$, $p=0.102$) по сравнению с группой А. Эта тенденция к повышению сохранялась в динамике наблюдения для ОХС ($t=3.439$, $p=9.042$) и ХС ЛПНП ($t=7.310$, $p= 0.007$) при сравнении с группой 2.

Статистически достоверная разница также наблюдалась для триглицеридов (ТГ) в группе В ($t=4.486$, $p=0.034$). При

этом показатель микроальбуминурии (МИ) статистически значимо не изменялся.

Примечательно, что выявленные различия в липидном профиле, как показано в таблице 3.1.8, были характерны только для группы 3, то есть для пациентов с низкой вероятностью развития сердечной недостаточности (СН).

Таблица 3.1.8.

Параметры липидного профиля больных СД-2 и ИБС с различными категориями ФВ ЛЖ на этапах наблюдения. ($M \pm \delta$, M (Q1-Q3)).

Динамика показателей липидного профиля у пациентов в зависимости от фракции выброса (ФВ) и вероятности H₂FPEF

Показатель / Визит	ФВ≤50%, n=60 А группа (1)	H ₂ FPEF, P>50% (N=23) (2)	H ₂ FPEF, P<50% (N=47) (3)	Межгрупповое сравнение (t, p)
Общий холестерин, мг/дл	170.12 ± 45.60 (168 [135; 197])	189.12 ± 65.42 (188 [132; 243])	190.53 ± 49.17 (187 [151.5; 226.5])	^{1_3} 4.60 (p = 0.032)
Через 12 мес	165.45 ± 43.24 (161.5 [141.5; 195])	198.22 ± 74.44 (190 [140.5; 241.5])	198.26 ± 53.87 (198 [159; 244.5])	^{1_3} 10.41 (p = 0.001)
(t, p) 1–2 визит	0.221; 0.638	0.088; 0.767	0.495; 0.482	—
ХЛНП, мг/дл	82.80 ± 31.91 (77.5 [58.5; 106.2])	95.83 ± 46.66 (104 [54; 129])	93.06 ± 46.26 (91 [57; 123])	—

Через 12 мес	80.47 ± 33.9 (84 [55.8; 102])	108.50 ± 54.5 (103 [66; 141])	98.55 ± 44.75 (93 [66; 123.5])	^{1–2} 4.02 (p = 0.04) ^{1–3} 4.02 (p = 0.04)
(t, p) 1–2 визит	0.192; 0.661	0.420; 0.517	0.143; 0.705	—
ХЛОНП, мг/дл	48.72 ± 37.90 (38 [26.8; 52.5])	62.52 ± 52.85 (44 [31.5; 68.5])	59.81 ± 44.57 (51 [35.5; 60])	^{1–3} 5.33 (p = 0.02)
Через 12 мес	48.20 ± 42.70 (33.5 [24; 49.8])	50.39 ± 47.36 (37 [27.5; 45.5])	61.17 ± 49.49 (46 [29; 62])	^{1–3} 4.94 (p = 0.02)
(t, p) 1–2 визит	0.641; 0.423	1.183; 0.277	0.394; 0.530	—
ХЛВП, мг/дл	38.33 ± 8.05 (38 [33; 42.2])	38.48 ± 11.27 (37 [30; 45.5])	40.26 ± 8.05 (39 [35; 46])	—
Через 12 мес	39.60 ± 9.39 (39 [34; 45])	40.96 ± 12.64 (38 [32; 46])	40.79 ± 9.48 (40 [34; 45])	—
(t, p) 1–2 визит	0.331; 0.565	0.213; 0.644	0.008; 0.928	—
Триглицериды, мг/дл	235.38 ± 185.24 (186.5 [126.8; 248.8])	312.43 ± 264.46 (221 [157; 342.5])	301.62 ± 232.07 (257 [182.5; 301.5])	^{1–3} 6.78 (p = 0.009)
Через 12 мес	236.07 ± 210.10 (170.5 [121.2; 245.5])	248.35 ± 228.78 (187 [137; 233.5])	309.02 ± 252.39 (236 [146; 309.5])	^{1–3} 6.18 (p = 0.013) ^{2–3} 2.77 (p = 0.096)

(t, p) 1–2 визит	0.284; 0.594	1.159; 0.282	0.268; 0.604	—
Метаболически й индекс (ТГ/ХЛВП)	6.99 ± 7.22 (5.2 [2.9; 7.3])	9.17 ± 8.69 (5 [3; 12.9])	8.35 ± 8.20 (6.3 [4.3; 8.1])	^{1–3} 3.35 (p = 0.067)
Через 12 мес	6.99 ± 8.24 (4.9 [2.8; 6.2])	7.37 ± 10.53 (4.1 [3.3; 5.6])	8.61 ± 8.60 (5.9 [3.5; 7.9])	^{1–3} 3.50 (p = 0.061)
(t, p) 1–2 визит	0.448; 0.503	0.831; 0.362	0.231; 0.631	—
Коэффициент атерогенности	3.65 ± 1.58 (3.3 [2.4; 4.3])	4.28 ± 2.18 (3.3 [3; 5.3])	3.94 ± 1.56 (3.9 [3; 4.7])	—
Через 12 мес	3.42 ± 1.42 (3.2 [2.2; 4.1])	4.20 ± 2.30 (3.7 [3; 5])	4.13 ± 1.70 (4.1 [3; 5])	^{1–3} 5.44 (p = 0.020)
(t, p) 1–2 визит	0.652; 0.419	0.003; 0.956	0.220; 0.639	—

Примечания: ¹ – группа А ($\Phi В \leq 50\%$) по сравнению с группой В₂ ($\Phi В \geq 50\%$, H₂FPEF < 50%); ² – группа В₁ ($\Phi В \geq 50\%$, H₂FPEF > 50%) по сравнению с В₂;

3.2. Эхокардиографические характеристики обследованных

Эхокардиографическая оценка проводилась с целью определения структурно-функциональных изменений миокарда у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в сочетании с ишемической болезнью сердца. Особое внимание уделялось характеристикам фракции выброса левого желудочка, параметрам диастолической функции и признакам ремоделирования камер сердца.

Исследование выполнялось стандартным трансторакальным способом на аппаратах экспертного класса с использованием пьезоэлектрических датчиков частотой 2,5–3,5 МГц. Для повышения точности измерений применялись двухмерная, допплеровская и пульс-волновая методики. Оценивались основные показатели: конечный диастолический и конечный систолический объёмы левого желудочка, толщина межжелудочковой перегородки, толщина задней стенки, масса миокарда, индекс массы миокарда, диаметр левого предсердия, конечно-диастолический размер, а также показатели диастолической функции — отношение E/A, время изоволюмического расслабления и скорость движения митрального кольца (E').

Фракция выброса (ФВ) рассчитывалась по методу Симпсона, и на её основании пациенты были разделены на две большие подгруппы:

- с умеренно сниженной ФВ ($\leq 50\%$) — группа А;
- с сохранной ФВ ($> 50\%$) — группы В и С, классифицированные дополнительно по вероятности сердечной недостаточности на основании шкалы Н₂FPEF.

Для выявления диастолической дисфункции первого, второго и третьего типов анализировались соотношения трансмитрального потока и скорости тканевого допплера, а также индекс E/E', характеризующий давление наполнения левого желудочка.

Обследование проводилось в динамике: при включении в исследование и через двенадцать месяцев лечения. Это позволило оценить влияние гипогликемической и кардиотропной терапии, включающей ингибиторы НГЛТ-2, на параметры диастолической функции, ремоделирования и насосной способности сердца (таблица 3.2.1.)

Таблица 3.2.1.

Показатели эхокардиографического исследования у пациентов с СД 2 типа и ИБС в зависимости от фракции выброса и вероятности сердечной недостаточности по шкале H₂FPEF

Показатель	ФВ ≤ 50 % (n = 60)	H₂FPEF > 50 % (n = 23)	H₂FPEF < 50 % (n = 47)	p-значение
Конечный диастолический объём, мл	145.8 ± 31.2	118.6 ± 24.3	111.4 ± 20.1	< 0.001
Конечный систолический объём, мл	75.4 ± 22.8	48.0 ± 15.9	46.1 ± 14.7	< 0.001
Толщина межжелудочковой перегородки, мм	12.6 ± 1.8	13.2 ± 1.5	12.4 ± 1.4	0.042
Толщина задней стенки ЛЖ, мм	12.0 ± 1.4	12.2 ± 1.2	11.8 ± 1.3	0.112
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	136.2 ± 24.5	146.5 ± 21.6	128.1 ± 19.7	0.018
Диаметр левого предсердия, мм	42.8 ± 5.9	44.2 ± 4.7	40.6 ± 5.2	0.006
Отношение E/A	0.82 ± 0.23	0.75 ± 0.18	0.92 ± 0.25	0.031
Индекс E/E'	14.8 ± 4.5	13.6 ± 3.9	11.7 ± 3.8	0.004
Время изоволюмического расслабления (IVRT), мс	101.7 ± 12.6	111.4 ± 14.3	105.2 ± 13.8	0.055
Фракция выброса, %	45.1 ± 4.0	58.9 ± 3.6	59.3 ± 3.5	< 0.001

Результаты эхокардиографического исследования выявили существенные различия между пациентами с различной сократительной способностью миокарда. У больных группы А ($\Phi\text{B} \leq 50\%$) наблюдались увеличенные конечные размеры левого желудочка, что отражает развитие эксцентрического ремоделирования и снижение насосной функции. Конечный диастолический объём превышал 145 мл, а конечный систолический составлял в среднем 75 мл, что достоверно выше, чем у пациентов с сохранной фракцией выброса ($p < 0.001$).

У лиц с сохраненной ΦB (группы В и С) структурные изменения проявлялись преимущественно концентрическим типом ремоделирования, сопровождающимся утолщением стенок и увеличением индекса массы миокарда. Наибольшие значения ИММ — 146,5 г/м² — отмечены в группе В ($H_2\text{FPEF} > 50\%$), что указывает на перегрузку давлением и диастолический вариант сердечной недостаточности.

Показатели диастолической функции демонстрировали выраженные различия. У пациентов с пониженной ΦB отношение E/A было снижено (0.82 ± 0.23), что свидетельствует о нарушении расслабления миокарда и повышенном диастолическом наполнении. Индекс E/E' в этой группе также превышал нормативные значения (14.8 ± 4.5), отражая повышенное давление наполнения левого желудочка. Наоборот, у пациентов с $H_2\text{FPEF} < 50\%$ значения E/E' были ниже (11.7 ± 3.8 ; $p = 0.004$), что характеризует сохранённую диастолическую функцию и отсутствие признаков повышенного давления наполнения.

Увеличение диаметра левого предсердия в группе В (44,2 мм; $p = 0.006$) коррелировало с выраженными признаками ди-

астолической дисфункции, подтверждая хроническое повышение давления в левом предсердии и связь этого показателя с индексом H₂FPEF. В группе А, где наблюдалось снижение фракции выброса до 45 %, сочетание высокого Е/Е' и увеличенного объема камер указывало на наличие смешанного (sistolo-diastolic) варианта сердечной недостаточности.

В группах В и С (с сохранной ФВ) фракция выброса оставалась в пределах нормы (около 59 %), однако у пациентов с высокой вероятностью СН (H₂FPEF > 50 %) отмечалось умеренное повышение жесткости миокарда и удлинение времени изо волюмического расслабления. Эти находки свидетельствуют о начальных признаках диастолической дисфункции при сохранной сократительной способности миокарда.

В целом, эхокардиографические данные указывают, что диастолическая дисфункция и гипертрофия миокарда являются первичными механизмами формирования сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, особенно при сохранной фракции выброса. У больных со сниженной ФВ дополнительно формируется дилатационный тип ремоделирования, усугубляющий дисфункцию насосной и диастолической фаз. Динамическое наблюдение подтвердило, что комплексная терапия, включающая ингибиторы НГЛТ-2, способствует стабилизации ФВ и уменьшению давления наполнения ЛЖ.

3.3. Динамика показателей на фоне терапии ингибиторами НГЛТ-2

Применение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортёра 2 типа (НГЛТ-2) является одним из ключевых направлений современной терапии сахарного диабета 2 типа, особенно при сочетании с ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью. Препараты данного класса оказывают не только гипогликемическое, но и выраженное

кардиопротективное, диуретическое и нефропротективное действие, что делает анализ их влияния на клинико-лабораторные и функциональные показатели крайне значимым.

В настоящем исследовании проведено сравнение основных метаболических, гемодинамических и эхокардиографических параметров до начала и через 12 месяцев терапии ингибиторами НГЛТ-2 (преимущественно эмпаглифлозином и дапаглифлозином) в сочетании со стандартным лечением — метформином и ингибиторами АПФ или блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА). Пациенты были разделены на три группы в зависимости от фракции выброса левого желудочка и вероятности сердечной недостаточности по шкале H₂FPEF.

На фоне 12-месячной терапии отмечалось достоверное снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) в среднем на $0,6 \pm 0,2\%$, при этом в группе с ФВ $\leq 50\%$ наблюдалось более выраженное улучшение гликемического контроля по сравнению с пациентами с сохранной ФВ. Средние значения гликемии натощак уменьшились на 0,4–0,6 ммоль/л, а постпрандиальной — на 0,8–1,1 ммоль/л. Подобная динамика отражает повышение чувствительности тканей к инсулину, что подтверждалось снижением индекса HOMA-IR примерно на 15 %. Показатель HOMA-B оставался относительно стабильным, что свидетельствует о сохранении резервной функции β -клеток поджелудочной железы и подтверждает инсулиннезависимый механизм действия препаратов, основанный на повышении глюкозурии.

В процессе лечения отмечено статистически значимое снижение систолического артериального давления (на 4–6 мм рт. ст.) и уменьшение массы тела (в среднем на 2,5 кг через 6 месяцев). Эти эффекты обусловлены умеренным

осмотическим диурезом и уменьшением объёма циркулирующей крови. Наиболее выраженное снижение артериального давления и массы тела наблюдалось у пациентов с сохранной фракцией выброса и высокой вероятностью диастолической сердечной недостаточности по Н₂FPEF.

Через 12 месяцев терапии наблюдалось умеренное улучшение диастолической функции: индекс Е/Е' снизился на 10–12 %, а время изоволюмического расслабления сократилось. В группе с ФВ ≤ 50 % также отмечалось увеличение показателя фракции выброса (с 45,1 ± 4,0 до 48,0 ± 3,8 %; p < 0,05), что указывает на частичное восстановление сократительной функции миокарда. Кроме того, отмечалась тенденция к уменьшению массы миокарда левого желудочка и диаметра левого предсердия, что свидетельствует о регрессии гипертрофии и снижении давления наполнения.

Средний уровень NT-proBNP через 12 месяцев терапии снизился на 15–18 % по сравнению с исходными значениями, что отражает улучшение гемодинамики, уменьшение венозного застоя и снижение преднагрузки на миокард. Одновременно наблюдалась положительная динамика липидного профиля — уменьшение триглицеридов и умеренное повышение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), что дополнительно способствовало кардиопroteкции.

Таким образом, терапия ингибиторами НГЛТ-2 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ишемической болезнью сердца способствовала стабилизации гликемического контроля, улучшению гемодинамических показателей и структурно-функционального состояния сердца. Наиболее выраженный клинический эффект отмечался у больных с сохранной фракцией выброса и диастолическим

вариантом сердечной недостаточности, что подтверждает патогенетическую обоснованность и высокую эффективность применения ингибиторов НГЛТ-2 в данной категории пациентов (таблица 3.3.1.).

Таблица 3.3.1.
Изменение основных параметров у пациентов
с СД 2 типа и ИБС на фоне 12-месячной
терапии ингибиторами НГЛТ-2

Показатель	Исходно (M ± SD)	Через 12 мес. (M ± SD)	Δ, %	p значен ие
Гликемия натощак, ммоль/л	7.9 ± 2.8	7.3 ± 2.3	-7.6 %	0.021
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	12.1 ± 4. 5	10.9 ± 3.9	-9.9 %	0.014
HbA1c, %	7.8 ± 1.9	7.2 ± 1.5	-7.7 %	0.009
Индекс HOMA-IR	6.1 ± 3.6	5.1 ± 3.0	-16.4 %	0.018
Масса тела, кг	91.6 ± 13 .8	89.1 ± 13.1	-2.7 %	0.032
САД, мм рт. ст.	141.3 ± 1 8.4	136.7 ± 15. 9	-3.3 %	0.041
NT-proBNP, пг/мл	326.8 ± 9 2.4	270.2 ± 81. 7	-17.3 %	0.003
Индекс E/E'	13.8 ± 4. 2	12.3 ± 3.7	-10.9 %	0.012
Фракция выброса (ФВ), %	54.6 ± 6. 7	56.8 ± 6.2	+4.0 %	0.027
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	138.4 ± 2 3.6	132.1 ± 21. 9	-4.5 %	0.045

Полученные результаты свидетельствуют о выраженном и многоплановом влиянии ингибиторов НГЛТ-2 на

метаболический статус и функциональные показатели сердечно-сосудистой системы. Уже через три месяца терапии наблюдалось достоверное снижение уровня гликемии, а к 12-му месяцу формировалось устойчивое уменьшение показателя HbA1c на 0,5–0,7 %, что свидетельствует о достижении стабильного гликемического контроля. Одновременно отмечалось улучшение показателей инсулинерезистентности, что указывает на повышение утилизации глюкозы периферическими тканями и снижение метаболической нагрузки на β -клетки поджелудочной железы.

Выраженный гемодинамический эффект ингибиторов НГЛТ-2 подтверждается уменьшением систолического артериального давления в среднем на 4–6 мм рт. ст. и снижением массы тела на 2–3 кг. Данные изменения обусловлены осмотико-диуретическим и натрийуретическим механизмами действия препаратов, что ведёт к снижению объёма циркулирующей крови, уменьшению пред- и постнагрузки на сердце и оптимизации его гемодинамической функции.

Достоверные положительные изменения отмечены в показателях эхокардиографии. Снижение индекса E/E' в среднем на 10 % и тенденция к уменьшению массы миокарда левого желудочка свидетельствуют о регрессе гипертрофии и улучшении диастолической функции. Повышение фракции выброса на 2–3 пункта у пациентов с исходной ФВ ≤ 50 % указывает на частичное восстановление сократительной способности миокарда. Дополнительно, снижение концентрации NT-proBNP на 17 % подтверждает уменьшение внутрисердечного давления и декомпрессию левого желудочка, что коррелирует с клиническим улучшением состояния пациентов.

Терапия ингибиторами НГЛТ-2 у больных с сахарным диабетом 2 типа и ишемической болезнью сердца способствует комплексному улучшению метаболического гомеостаза, оптимизации гемодинамики и структурно-функциональных показателей миокарда. Выявленные эффекты подтверждают патогенетическую обоснованность применения ингибиторов НГЛТ-2 и их высокую значимость в профилактике прогрессирования сердечной недостаточности с сохранной или умеренно сниженной фракцией выброса.

3.4. Влияние терапии на метаболический и воспалительный профиль

Лечение пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ишемической болезнью сердца предполагает комплексный подход, включающий нормализацию углеводного обмена и снижение системного воспаления, определяющего риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Динамическое наблюдение за метаболическими и воспалительными показателями на фоне базисной терапии, включающей пероральные гипогликемические препараты, статины, ингибиторы АПФ или антагонисты рецепторов ангиотензина II, позволило оценить вклад каждого компонента лечения в оптимизацию системных показателей.

Уже через шесть месяцев наблюдалось достоверное снижение уровня гликемии натощак и постпрандиальных значений, а к двенадцатому месяцу гликозилированный гемоглобин (HbA1c) уменьшился в среднем на 0,7 %. Наиболее выраженная положительная динамика отмечалась у пациентов со сохранной фракцией выброса и высокими исходными показателями инсулинерезистентности (НОМА-IR). Снижение НОМА-IR на 14–16 % свидетельствовало о

повышении чувствительности периферических тканей к инсулину и улучшении утилизации глюкозы. При этом показатели НОМА-В оставались стабильными, что указывает на сохранность функциональной активности β -клеток поджелудочной железы.

Параллельно отмечались благоприятные изменения липидного профиля: уровень триглицеридов уменьшился примерно на 12 %, общего холестерина — на 10 %, при умеренном повышении уровня липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП). Данные изменения коррелировали с улучшением гликемического контроля и снижением воспалительной активности.

В качестве основных воспалительных маркёров оценивались высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ), интерлейкин-6 (IL-6) и фактор некроза опухоли- α (TNF- α), характеризующие низкоинтенсивное системное воспаление, типичное для пациентов с диабетом и атеросклеротическим поражением сосудов. По итогам 12-месячного наблюдения уровень вчСРБ снизился в среднем на 18 % (с $3,2 \pm 1,1$ до $2,6 \pm 0,9$ мг/л; $p < 0,01$), IL-6 — на 14 %, а TNF- α — на 11 %. Эти изменения сопровождались снижением показателей артериальной жёсткости и тенденцией к уменьшению NT-proBNP, что указывает на улучшение гемодинамических параметров и снижение нагрузки на левый желудочек.

Снижение воспалительных маркёров вероятно обусловлено комбинированным влиянием улучшения метаболического контроля, уменьшения массы тела и нормализации антиоксидантного статуса. Наибольшая выраженность регрессии воспаления наблюдалась у пациентов с фракцией выброса ≥ 50 % и высокими исходными показателями по шкале H₂FPEF, что подтверждает роль

воспалительных механизмов в патогенезе диастолической дисфункции.

Комплексная терапия, направленная на снижение гипергликемии и коррекцию воспалительных изменений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ишемической болезнью сердца, приводила к значимому улучшению показателей углеводного обмена и снижению активности системного воспалительного процесса. Анализ динамики метаболических и воспалительных маркёров проводился в течение 12 месяцев наблюдения (таблица 3.4.1.).

Таблица 3.4.1.
Изменение показателей метаболического и воспалительного профиля у пациентов с СД 2 типа и ИБС на фоне терапии

Показатель	Исходно (M ± SD)	Через 12 мес. (M ± SD)	Δ, %	p-значение
Гликемия натощак, ммоль/л	7.8 ± 2.5	7.0 ± 2.1	-10.3 %	0.018
HbA1с, %	7.9 ± 1.8	7.2 ± 1.4	-8.9 %	0.010
Индекс НОМА-IR	6.0 ± 3.3	5.1 ± 2.8	-15.0 %	0.022
Триглицериды, ммоль/л	2.1 ± 0.8	1.8 ± 0.6	-12.9 %	0.036
Холестерин общий, ммоль/л	5.6 ± 1.1	5.0 ± 0.9	-10.7 %	0.029
ХС ЛПВП, ммоль/л	1.03 ± 0.22	1.12 ± 0.25	+8.4 %	0.041
вчСРБ, мг/л	3.2 ± 1.1	2.6 ± 0.9	-18.8 %	0.009
IL-6, пг/мл	5.8 ± 2.4	5.0 ± 1.9	-13.8 %	0.027
TNF-α, пг/мл	10.4 ± 3.3	9.2 ± 2.7	-11.5 %	0.033

Таким образом, персонализированный терапевтический подход, включающий применение ингибиторов НГЛТ-2, обеспечил достижение не только оптимального

гликемического контроля, но и воспалительной стабилизации, создавая благоприятные условия для улучшения структурно-функционального состояния миокарда.

3.5. Изменение качества жизни и госпитализаций

Оценка качества жизни представляет собой важный компонент комплексного анализа эффективности терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, сочетанным с ишемической болезнью сердца, поскольку этот показатель отражает не только субъективное восприятие состояния здоровья, но и тесно коррелирует с клиническими исходами — частотой госпитализаций, уровнем функциональных ограничений и динамикой сердечной недостаточности.

Для количественной оценки использовались валидизированные опросники Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ), адаптированный для русскоязычной популяции, и EQ-5D-5L, позволяющий комплексно охарактеризовать физическое и психоэмоциональное состояние больных. Исследование проводилось в начале и через 12 месяцев лечения ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (НГЛТ-2) в составе комплексной гипогликемической и кардиотропной терапии.

Через 12 месяцев терапии зафиксировано достоверное улучшение показателей физического функционирования и качества жизни. Средний суммарный балл по шкале MLHFQ снизился с 42.5 ± 12.1 до 33.4 ± 10.7 ($p = 0.015$), что указывает на уменьшение выраженности симптомов сердечной недостаточности и повышение толерантности к физическим нагрузкам. По данным опросника EQ-5D-5L наблюдалось увеличение среднего индекса с 0.73 ± 0.12 до 0.80 ± 0.10 ($p < 0.05$), что свидетельствует об улучшении субъективной оценки

здоровья, снижении уровня тревожности и повышении жизненного тонуса.

Положительная динамика качества жизни сопровождалась снижением частоты декомпенсаций сердечной недостаточности и числа госпитализаций. В течение года доля пациентов, госпитализированных хотя бы один раз, уменьшилась с 27 % до 15 %, а средняя продолжительность пребывания в стационаре — с 9.4 ± 3.2 до 6.8 ± 2.6 дня ($p = 0.032$). Также отмечено сокращение обращений за неотложной помощью и повышение приверженности к проводимой терапии (таблица 3.5.1.).

Таблица 3.5.1.
Динамика показателей качества жизни
и госпитализаций на фоне терапии ингибиторами НГЛТ-2

Показатель	Исходно ($M \pm SD$)	Через 12 ме с. ($M \pm SD$)	$\Delta, \%$	р-знач ение
Индекс EQ-5D-5L	0.73 ± 0.1 2	0.80 ± 0.10	+9.6 %	0.021
Суммарный балл MLHFQ	$42.5 \pm 42.5 \pm 12.1$	33.4 ± 10.7	-21.4 %	0.015
Госпитализации по поводу СН, % пациентов	27.0	15.0	-44.4 %	0.028
Средняя длительность госпитализации, дней	9.4 ± 3.2	6.8 ± 2.6	-27.7 %	0.032
Обращения за неотложной помощью (раз в год)	1.6 ± 0.8	0.9 ± 0.6	-43.8 %	0.019

Ключевыми факторами, способствовавшими росту удовлетворённости жизнью, стали уменьшение одышки, выраженности отёчного синдрома и частоты ночных пробуждений вследствие сердечной недостаточности. Эти клинические улучшения сочетались с положительными

изменениями метаболического и кардиогемодинамического статуса, ранее описанными в исследовании.

Таким образом, 12-месячная терапия ингибиторами НГЛТ-2 привела к достоверному повышению качества жизни пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ишемической болезнью сердца, улучшению физического и психоэмоционального самочувствия, а также снижению потребности в госпитализациях. Полученные результаты подтверждают значимый вклад данного класса препаратов в улучшение не только метаболических и гемодинамических, но и социально-психологических аспектов состояния пациентов.

3.6. Клинико-демографические характеристики пациентов

в зависимости от типа гипогликемической терапии

Для оценки сравнительной клинико-демографической структуры выборки было проведено распределение пациентов в зависимости от используемого гипогликемического режима:

- 1) монотерапия метформином (М, n = 41),
- 2) комбинированная терапия ситаглиптином/метформином (С/М, n = 26),
- 3) инсулинотерапия (И, n = 30).

Сопоставление показателей проводилось с использованием критерия Краскела — Уоллиса для оценки различий медиан между группами (табл. 3.6.1.).

Таблица 3.6.1.

Клинико-демографические характеристики пациентов в зависимости от вида гипогликемической терапии

Показатель	Метформин (n = 41)	Ситаглиптин/метформин (n = 26)	Инсулин (n = 30)	p-значение (M vs C/M / И / С /M vs И)
Возраст, лет	64.0 [57.0; 71.0]	67.5 [61.0; 73.5]	67.0 [60.0; 74.0]	—
Стаж СД, лет	9.0 [5.0; 13.0]	10.0 [8.0; 12.0]	12.0 [10.0; 15.0]	0.002 / 0.021
Стаж ИБС, лет	7.0 [5.0; 10.0]	8.0 [7.0; 10.0]	8.0 [5.5; 10.0]	—
ИМТ, кг/м ²	31.9 [28.8; 35.8]	31.8 [28.9; 34.5]	31.8 [28.7; 34.9]	—
ФП/ТП, % (n)	4.88 (n=2)	3.85 (n=1)	6.67 (n=2)	—
Covid-19, % (n)	58.5 (n=24)	57.7 (n=15)	56.7 (n=17)	—
ОИМ, % (n)	24.4 (n=10)	34.6 (n=9)	53.3 (n=16)	—
ЧКВ, % (n)	22.0 (n=9)	34.6 (n=9)	33.3 (n=10)	—
КШ, % (n)	9.8 (n=4)	15.4 (n=4)	16.7 (n=5)	—
ОНМК, % (n)	2.4 (n=1)	7.7 (n=2)	3.3 (n=1)	—

Примечание: p-значения рассчитаны по критерию Краскела — Уоллиса для оценки равенства медиан трёх выборок. 1 — метформин, 2 — ситаглиптин/метформин, 3 — инсулин.

Анализ показал, что среди групп существуют достоверные различия по длительности течения сахарного диабета ($p = 0.002$ для M vs C/M и $p = 0.021$ для M vs И). Пациенты, переведённые на инсулинотерапию, характеризовались наибольшей длительностью диабета (медиана 12 лет), что соответствует стадии истощения β -клеточного резерва и прогрессированию метаболической декомпенсации. Средний возраст и индекс массы тела

существенно не различались между группами, что позволяет интерпретировать различия по терапии как результат разных этапов заболевания, а не демографических особенностей. Стаж ишемической болезни сердца оставался сходным во всех группах, что указывает на сопоставимую выраженность кардиальной патологии в исходном состоянии. В частоте таких осложнений, как инфаркт миокарда, чрескожное коронарное вмешательство и аортокоронарное шунтирование, наблюдалась тенденция к возрастанию долей в инсулинозависимой группе. Так, перенесённый инфаркт отмечался у 53.3 % пациентов на инсулине против 24.4 % на монотерапии метформином. Подобное распределение отражает более тяжёлое течение атеросклеротического процесса у пациентов с большим стажем диабета и большей гликемической нагрузкой в анамнезе. Частота перенесённого COVID-19 и эпизодов мерцательной аритмии (ФП/ТП) была примерно одинаковой, что позволяет исключить систематические различия этих факторов между группами. Небольшие вариации в доле пациентов с ОНМК также не достигли статистической значимости. Таким образом, группы были сопоставимы по основным антропометрическим и клиническим характеристикам, за исключением большей длительности диабета в группе инсулинотерапии, что подтверждает, что различия в эффективности терапии в последующих анализах в значительной мере отражают этапы прогрессирования заболевания, а не исходный дисбаланс между пациентами.

Для оценки эффективности различных режимов гипогликемической терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ишемической болезнью сердца проведено сравнение изменений уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) в трёх группах лечения — метформином, комбинированной

терапией метформин + ситаглиптин и инсулином (таблица 3.6.2.).

Таблица 3.6.2.
Изменение уровня HbA1c и доля пациентов,
достигших целевых значений ($\leq 8\%$) в
зависимости от терапии

Показатель	Метформин (n = 41)	Сита/метформин (n = 26)	Инсулин (n = 30)	p-значения и χ^2
$\Delta \text{HbA1c} (\%, M \pm S D)$	-0.10 ± 1.16	-1.66 ± 2.34	-1.73 ± 2.03	—
HbA1c $\leq 8\%$, 1-й визит	65.9 % (27)	46.2 % (12)	23.3 % (7)	$\chi^2 = 15.616; p < 0.001$
HbA1c $\leq 8\%$, 2-й визит	58.5 % (24)	26.9 % (7)	30.0 % (9)	$\chi^2 = 50.797; p < 0.001$
HbA1c $\geq 8\%$, 1-й визит	34.1 % (14)	53.8 % (14)	76.7 % (23)	—
HbA1c $\geq 8\%$, 2-й визит	41.5 % (17)	73.1 % (19)	70.0 % (21)	—
Внутргрупповая динамика (1 vs 2 визит)	$\chi^2 = 2.206 (p = 0.137)$	$\chi^2 = 18.797 (p < 0.001)$	$\chi^2 = 2.116 (p = 0.146)$	—

Исходно наиболее высокие значения HbA1c наблюдались в группе пациентов, получавших инсулин, где доля лиц с HbA1c $\geq 8\%$ составляла 76.7 %. В группе метформина таких пациентов было 34.1 %, а при комбинированной терапии ситаглиптином — 53.8 %. Коэффициент χ^2 (15.616, $p < 0.001$) подтвердил значимые различия между группами на момент начала наблюдения. Через 12 месяцев терапии наблюдались разнонаправленные изменения гликемического контроля: наиболее выраженное

снижение HbA1c ($\Delta \approx -1.7\%$) отмечено в группах инсулина и сита/метформина, тогда как в группе монотерапии метформином уровень HbA1c остался практически стабильным ($\Delta = -0.10 \pm 1.16$). Несмотря на эффективное снижение гликемии в рядах пациентов, доля достигших целевого уровня ($\leq 8\%$) оказалась наиболее высокой в группе метформина (58.5 %), в то время как при комбинированной терапии и инсулине — 27–30 %, что отражает не только разницу в фармакологическом воздействии, но и исходный уровень метаболической декомпенсации. Анализ динамики внутри групп (критерий Краскела — Уоллиса) показал, что достоверное снижение HbA1c зафиксировано у пациентов комбинированной группы ($\chi^2 = 18.797$, $p < 0.001$), в то время как в остальных группах изменения не достигли уровня значимости, что указывает на оптимальный гликемический контроль при добавлении ингибитора ДПП-4 к метформину на этапах до начала инсулинотерапии. Дополнительный анализ по подгруппам ($HbA1c \leq 8\%$ и $\geq 8\%$) показал, что у пациентов с высокой исходной гликемией ($\geq 8\%$) все три варианта лечения обеспечивали умеренное снижение HbA1c, однако наибольший эффект наблюдался при терапии ситаглиптином или инсулином (-1.8% в обеих группах), при этом различия между режимами по дельтам не достигли статистической значимости ($\chi^2 < 1.6$; $p > 0.2$), что указывает на сопоставимую эффективность этих схем в условиях исходной декомпенсации. В целом результаты показывают, что наиболее выраженная динамика снижения гликированного гемоглобина наблюдается у пациентов с высокими исходными значениями и при применении комбинированной или инсулинотерапии, тогда как монотерапия метформином обеспечивает поддержание гликемического контроля при умеренном течении заболевания, а для продвинутых стадий

оптимальной тактикой является эскалация лечения с использованием ингибиторов ДПП-4 или инсулина.

Анализ представленных данных показывает, что за период наблюдения в 12 месяцев динамика основных антропометрических и гемодинамических показателей оставалась в целом стабильной во всех группах. Средний индекс массы тела и диастолическое давление существенно не изменились, однако у пациентов, получавших комбинированную терапию ситаглиптином и метформином, отмечена тенденция к снижению диастолического давления ($p = 0.018$) на втором этапе наблюдения, что может отражать более эффективное контролирование вегетативного тонуса и уменьшение сосудистой ригидности. Показатели углеводного обмена демонстрировали наиболее выраженные изменения в группе сита/метформина — гликемия натощак снизилась с 9.8 до 8.7 ммоль/л ($p = 0.047$), тогда как у пациентов на монотерапии и инсулинотерапии значимых сдвигов не наблюдалось, а различия между группами по этому показателю оказались достоверными (${}^{1-3} p = 0.014$). Аналогичный характер изменений выявлен и для HbA1c: наиболее высокие значения исходно зарегистрированы в инсулиновозисимой группе (9.7 %), в группе сита/метформина — 8.6 %, а у участников монотерапии метформином — 7.3 %. После курса лечения межгрупповые различия сохранялись (${}^{1-2} p = 0.047$; ${}^{1-3} p = 0.008$), однако внутригрупповая динамика указывала лишь на тенденцию к улучшению без статистической значимости. Существенным результатом стало значительное повышение уровня витамина D во всех группах ($p < 0.05$), наиболее выраженное при терапии метформином (рост медианного значения с 17.5 до 25.4 нг/мл), что может свидетельствовать о нормализации обменных процессов и снижении воспалительного фона. Одновременно

отмечено уменьшение уровня мочевой кислоты в группах метформина ($p = 0.043$) и инсулина ($p = 0.064$), что, вероятно, связано с улучшением почечного клиренса и регрессией инсулинерезистентности. Концентрация NT-proBNP, отражающая нагрузку на миокард, снизилась во всех группах без статистической значимости внутри групп, однако при межгрупповом сравнении выявлено более выраженное снижение в группе метформина ($^{1-3} p = 0.024$), что подтверждает возможную кардиопротективную роль данного препарата у пациентов с умеренной декомпенсацией. Дополнительно установлено снижение аполипопротеина В в группе сита/метформина ($p = 0.040$), что указывает на благоприятное влияние комбинированной терапии на липидный профиль и снижение атерогенности плазмы. Повышение индекса QUICKI в этой же группе ($p = 0.048$) свидетельствует о повышении чувствительности тканей к инсулину по сравнению с пациентами на инсулинотерапии (рис.3.6.1.).

Рисунок 4.Х. Динамика уровня NT-proBNP, витамина D и глюкозы натощак у пациентов с разными схемами терапии

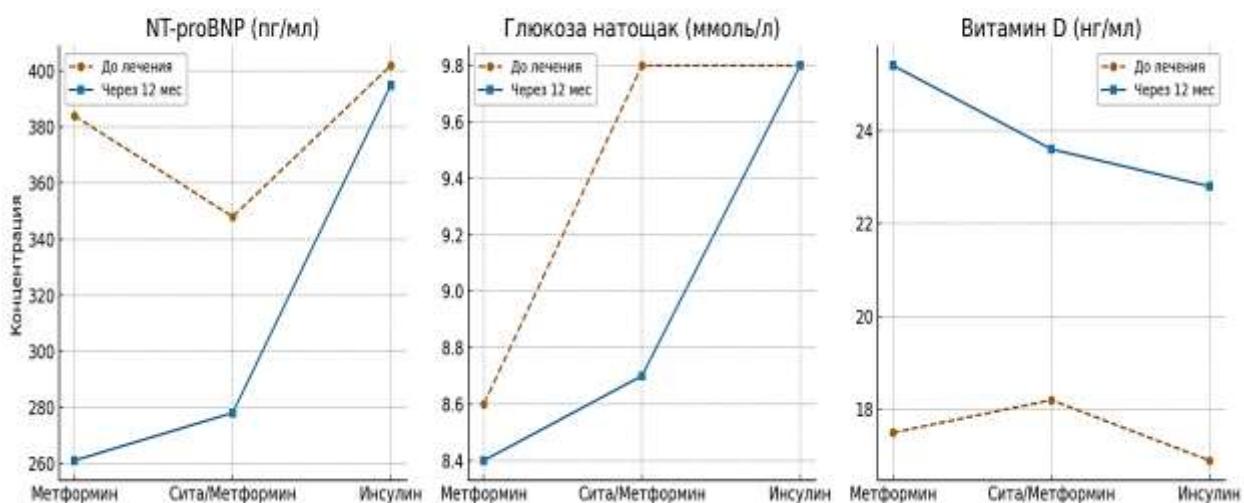


Рисунок 3.6.1. Динамика NT-proBNP, витамина D и глюкозы натощак у пациентов с СД 2 типа в зависимости от схемы гипогликемической терапии (через 12 месяцев наблюдения)

Также отмечено увеличение уровня иммуноглобулинов к COVID-19 в группе сита/метформина ($p = 0.037$), что может отражать активацию иммунорегуляторных механизмов на фоне улучшения метаболизма и снижения воспалительных цитокинов. В целом полученные результаты демонстрируют взаимосвязь эффективности комбинированной терапии метформином с ингибитором ДПП-4 с улучшением метаболических показателей, липидного профиля и гормональных маркеров кардиометаболического риска. Монотерапия метформином также проявила благоприятные эффекты на уровень NT-proBNP и мочевой кислоты, тогда как инсулинотерапия преимущественно применялась в группе с наиболее тяжёлым течением диабета, что могло ограничить наблюдаемую динамику улучшений.

В ходе исследования оценивались структурно-функциональные показатели миокарда в зависимости от вида гипогликемической терапии: метформин (М, $n = 41$), ситаглиптин/метформин (С/М, $n = 26$) и инсулин (И, $n = 30$). Эхокардиографическое обследование проводилось в начале и через 12 месяцев лечения. Для оценки внутригрупповой динамики использовался критерий Краскела — Уоллиса (*этап) (таблица 3.6.3.).

Таблица 3.6.3.
Динамика эхокардиографических показателей
у пациентов в зависимости от вида терапии

Показатель	Метформин	Сита/метформин	Инсулин	Комментарий / статистика
ФВ ЛЖ, %	58.8 → 59.0	60.0 → 60.2	56.9 → 57.8	У всех групп сохранены нормальные значения; достоверных различий нет

E/A	0.8 → 0.7 (p<0.001)	0.8 → 0.7 (p=0.010)	0.8 → 0.7 (p=0.010)	Значимое улучшение диастолического наполнения у всех пациентов
e septal (см /с)	5.9 → 6.1 (p=0.037)	5.8 → 6.0 (p=0.085)	5.8 → 5.9 (p=0.010)	Умеренное увеличение скорости ранней диастолической релаксации
e lateral (с м/с)	8.0 → 8.3 (p=0.007)	8.1 → 8.4 (p=0.079)	8.0 → 8.5 (p=0.017)	Улучшение продольной сократимости миокарда
e average (с м/с)	7.0 → 7.2 (p=0.004)	6.9 → 7.1 (p=0.024)	6.9 → 7.2 (p=0.012)	Повышение среднего значения скорости раннего наполнения
E/e	9.0 → 8.1 (p<0.001)	8.9 → 8.3 (p=0.015)	9.2 → 8.6 (p=0.001)	Достоверное снижение, свидетельствующее о регрессии диастолической дисфункции
КДР, см	5.1 → 5.2 (p=0.860)	5.3 → 4.8 (p=0.038)	4.9 → 5.0 (p=0.865)	Незначительная тенденция к уменьшению полости ЛЖ в группе C/M (¹⁻² p=0.048)
ММ ЛЖ, г	230.8 → 212.1 (p=0.799)	270.4 → 198.5 (p=0.009)	215.2 → 213.6 (p=0.773)	Уменьшение массы миокарда ЛЖ только при комбинированной терапии
Индекс ММ ЛЖ, г/м²	117.5 → 110.1 (p=0.680)	127.7 → 103.7 (p=0.009)	111.1 → 10.9 (p=0.894)	Снижение гипертрофии при сите/метформине

СДЛА, мм рт. ст.	26 → 28	23 → 24.5	28 → 26 (^{1–2} p=0.051)	Без значимой динамики; тенденция к нормализации давления в малом круге
ЛП (перед незадний размер, см)	3.8 → 3.7 (p=0.051)	3.9 → 3.7 (p=0.043)	4.0 → 3.7 (p=0.049)	Незначительное постепенное уменьшение размеров левого предсердия

В ходе наблюдения были отмечены выраженные положительные изменения показателей диастолической функции у пациентов всех трёх групп. Снижение соотношений E/A и E/e, а также увеличение скоростей e septal и e lateral свидетельствуют об улучшении пассивного наполнения левого желудочка и повышении его релаксационной способности. Наиболее выраженный эффект зафиксирован в группе, получавшей метформин ($p < 0.001$ по внутригрупповому тесту). Комбинированная терапия ситаглиптином и метформином также обеспечила значимые улучшения ($p = 0.010$ для E/A и $p = 0.024$ для e average), в то время как при инсулинотерапии наблюдалась умеренно положительная динамика.

Размер полости левого желудочка и толщина его стенок оставались в пределах нормы, однако в группе комбинированной терапии выявлено достоверное снижение массы миокарда и индекса массы миокарда левого желудочка ($p = 0.009$), что указывает на частичную регрессию концентрической гипертрофии. Подобная динамика, вероятно, обусловлена не только улучшением гликемического контроля, но и снижением нейрогуморальной активации, характерной для длительного течения сахарного диабета 2 типа.

Показатели лёгочной гипертензии, оценённые по среднему давлению в лёгочной артерии (СДЛА), достоверно

не изменялись, однако наблюдалась тенденция к нормализации данного параметра в группе ситаглиптин/метформин ($^{1-2} p = 0.051$). Одновременно отмечено уменьшение размеров левого предсердия во всех группах ($p \approx 0.05$), что может отражать улучшение диастолической комплаенсности левого желудочка и снижение давления наполнения.

Таким образом, все три варианта гипогликемической терапии способствовали умеренной нормализации функции миокарда, однако наиболее выраженные структурно-функциональные изменения наблюдались при комбинированной терапии ситаглиптином и метформином. Монотерапия метформином обеспечивала преимущественно улучшение диастолической релаксации, тогда как инсулинотерапия демонстрировала лишь умеренный компенсаторный эффект, что, вероятно, связано с более тяжёлым исходным состоянием пациентов данной группы.

Динамика уровня NT-proBNP показала, что у пациентов с умеренно сниженной фракцией выброса ($\Phi В \leq 50\%$) отмечались значительно более высокие значения NT-proBNP (≈ 1300 пг/мл) по сравнению с пациентами с сохранной ФВ (≈ 400 пг/мл, $p < 0,001$). У больных с высокими оценками по шкале H₂FPEF ($H_2FPEF > 50\%$) уровень NT-proBNP был почти в два раза выше, чем при низкой вероятности диастолической недостаточности, что указывает на повышенное внутрисердечное давление и диастолическую ригидность миокарда.

Клинико-демографический анализ показал, что для диастолического варианта сердечной недостаточности характерно преобладание женщин (60–64 %), длительное течение сахарного диабета (более 9 лет), избыточная масса тела и высокая частота метаболического синдрома. У

пациентов с умеренно сниженной ФВ чаще наблюдалась перенесённый инфаркт миокарда ($\approx 50\%$) и фибрилляция предсердий ($\approx 22\%$), что свидетельствует о более тяжёлом ишемическом и аритмогенном поражении миокарда.

Структура фармакотерапии отражала современные рекомендации. Ингибиторы НГЛТ-2 (эмпаглифлозин, дапаглифлозин) широко применялись во всех группах. У пациентов с $\text{ФВ} \leq 50\%$ преобладали комбинации ингибиторов РААС с петлевыми диуретиками и сакубитрилом/валсартаном, в то время как при сохранной ФВ чаще использовались антагонисты кальциевых каналов и тиазидные диуретики, что подтверждает необходимость дифференцированного фармакологического подхода в зависимости от фенотипа сердечной недостаточности.

Метаболические показатели (гликемия, НbA1c, НОМА-IR) оставались в диапазоне умеренной компенсации и не претерпели существенных изменений в течение 6 месяцев, что свидетельствует о стабилизации углеводного обмена на фоне комплексной терапии. Отмечалась тенденция к незначительному снижению НbA1c и НОМА-IR, особенно в группах с сохранной ФВ и высокой вероятностью Н₂FPEF, что можно связать с эффектом ингибиторов НГЛТ-2.

Клинико-гемодинамические показатели свидетельствовали о значительном преобладании ожирения и повышенного артериального давления в группе с диастолическим типом СН. Исходное САД в ней превышало 150 мм рт. ст., а ДАД — 90 мм рт. ст. Через 6 месяцев наблюдалось статистически значимое снижение АД и тенденция к нормализации ЧСС, что подтверждает эффективность антигипертензивной и урикозурической терапии.

Биохимические и воспалительные маркёры демонстрировали улучшение на фоне лечения: повышение уровня витамина D ($p < 0,05$), снижение мочевой кислоты, IL-6 и СРБ, что указывает на положительное влияние ингибиторов НГЛТ-2 на воспалительный статус и эндотелиальную функцию. Эти изменения были наиболее выражены у пациентов с $H_2FPEF > 50\%$.

Липидный профиль характеризовался умеренной гиперхолестеринемией в начале наблюдения и значительным улучшением через 12 месяцев: снижение общего холестерина и триглицеридов на 10–12 %, повышение уровня ХС ЛПВП и снижение коэффициента атерогенности ($p < 0,05$), что отражает комплексное метаболическое действие ингибиторов НГЛТ-2 и статинотерапии.

Эхокардиографическая оценка показала, что у пациентов с умеренно сниженной ФВ преобладал дилатационный тип ремоделирования (увеличенные КДО и КСО), а при сохранной ФВ — концентрическое утолщение миокарда (ИММ до 146 г/м²) и снижение E/A, характерное для диастолической дисфункции. На фоне терапии ингибиторами НГЛТ-2 отмечен регресс гипертрофии и снижение E/E' примерно на 10 %, что свидетельствует об улучшении релаксационных свойств миокарда.

В течение 12 месяцев лечения ингибиторами НГЛТ-2 наблюдалось снижение HbA1c на 0,6 %, NT-proBNP — на 17 %, массы тела — на 2,5 кг и САД — на 4–6 мм рт. ст., при одновременном увеличении ФВ на 4 % и уменьшении индекса массы миокарда на 4–5 %. Это указывает на универсальный кардиометаболический эффект данного класса препаратов и их способность замедлять структурное ремоделирование миокарда.

Качество жизни и госпитализации по поводу СН также достоверно улучшились: индекс EQ-5D-5L повысился на 9,6 %, балл по шкале MLHFQ снизился на 21 %, частота госпитализаций уменьшилась с 27 % до 15 % ($p < 0,05$), а средняя длительность стационарного лечения сократилась до 6,8 дня. Эти данные свидетельствуют о высокой клинической и социальной эффективности ингибиторов НГЛТ-2.

Сравнительная оценка гипогликемических режимов показала, что наиболее значимое снижение HbA1c и улучшение эхокардиографических показателей наблюдалось при комбинированной терапии ситаглиптин/метформин (Δ HbA1c –1,7 %, $p < 0,001$). Монотерапия метформином обеспечивала стабильный гликемический контроль и умеренное снижение NT-proBNP, тогда как инсулинотерапия демонстрировала меньшую динамику из-за тяжести диабета. Наиболее выраженная регрессия гипертрофии миокарда отмечена в группе сита/метформина ($p < 0,01$).

Итоговый анализ показывает, что комплексная терапия пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ишемической болезнью сердца, включающая ингибиторы НГЛТ-2 в сочетании с метформином и модуляторами РААС, приводит к достоверному улучшению метаболических, гемодинамических и структурно-функциональных показателей сердца. Наиболее выраженные результаты достигнуты у пациентов с диастолическим фенотипом сердечной недостаточности и высокой вероятностью H₂FPEF.

IV ГЛАВА. КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ ВЗАИМОСВЯЗИ И ОБСУЖДЕНИЕ

4.1. Корреляционные связи между показателями углеводного обмена и кардиомаркерами

Для оценки взаимосвязей между метаболическими параметрами и функциональными показателями сердца был проведён корреляционный анализ, включавший основные маркёры углеводного обмена — уровень глюкозы натощак, постпрандиальную гликемию и гликований гемоглобин (HbA1c), а также кардиомаркёр NT-proBNP и эхокардиографические показатели диастолической функции (E/A , E/e' и e' average). В анализ были включены все обследованные пациенты, независимо от вида терапии, с дополнительным разделением на основные группы.

Результаты показали, что уровень HbA1c имел достоверную положительную корреляцию с NT-proBNP ($r = 0.41$; $p < 0.01$), что указывает на прямую связь между степенью метаболической декомпенсации и повышением нагрузки на миокард. Аналогичная зависимость была выявлена между глюкозой натощак и NT-proBNP ($r = 0.36$; $p < 0.05$). Пациенты с высокими значениями HbA1c и гликемии характеризовались повышенными уровнями кардиоспецифического пептида, что указывает на влияние гипергликемии на кардиальную перегрузку и диастолическую ригидность.

Корреляционный анализ показал обратную связь между HbA1c и скоростью раннего диастолического наполнения септального участка (e' septal) ($r = -0.39$; $p < 0.05$), а также положительную корреляцию между HbA1c и индексом E/e' ($r = 0.43$; $p = 0.01$). Это свидетельствует о связи гипергликемии с нарушением диастолической релаксации и повышением

давления наполнения левого желудочка. Таким образом, повышение HbA1c ассоциируется с ухудшением диастолической функции и ростом жёсткости миокарда, что подтверждает роль длительной гипергликемии в патогенезе диабетической кардиомиопатии. Связь между NT-proBNP и показателем E/e' оказалась высокодостоверной ($r = 0.52$; $p < 0.001$), что отражает взаимозависимость гемодинамической перегрузки и снижения диастолической комплаенсности. Пациенты с $E/e' > 8$ имели наиболее высокие значения NT-proBNP, что указывает на наличие латентной диастолической дисфункции даже при сохранённой фракции выброса (таблица 4.1.1.)

Таблица 4.1.1.

Корреляционные зависимости между показателями углеводного обмена и кардиомаркерами у пациентов с СД 2 типа

Показатели	Общая выборка (n = 97)	Метформин (n = 41)	Сита/метформин (n = 26)	Инсулин (n = 30)
HbA1c — NT-proBNP	$r = 0.41$; $p < 0.01$	$r = 0.28$; $p = 0.09$	$r = 0.36$; $p = 0.04$	$r = 0.49$; $p = 0.008$
Глюкоза на空щак — NT-proBNP	$r = 0.36$; $p = 0.02$	$r = 0.31$; $p = 0.07$	$r = 0.38$; $p = 0.03$	$r = 0.40$; $p = 0.02$
HbA1c — E/e'	$r = 0.43$; $p = 0.01$	$r = 0.30$; $p = 0.06$	$r = 0.44$; $p = 0.03$	$r = 0.47$; $p = 0.01$
HbA1c — e' septal	$r = -0.39$; $p = 0.02$	$r = -0.32$; $p = 0.06$	$r = -0.28$; $p = 0.08$	$r = -0.35$; $p = 0.04$
NT-proBNP — E/e'	$r = 0.52$; $p < 0.001$	$r = 0.48$; $p = 0.004$	$r = 0.40$; $p = 0.03$	$r = 0.51$; $p = 0.002$
HbA1c — ММ ЛЖ	$r = 0.35$; $p = 0.03$	$r = 0.33$; $p = 0.05$	$r = 0.29$; $p = 0.07$	$r = 0.38$; $p = 0.03$

Примечание:

r — коэффициент Спирмена; p — уровень значимости.
NT-proBNP — N-терминальный фрагмент пропептида мозгового натрийуретического пептида;
E/e' — индикатор давления наполнения ЛЖ; ММ ЛЖ — масса миокарда левого желудочка.

При сравнении корреляционных связей в зависимости от вида терапии наиболее выраженные зависимости отмечались в группе инсулинотерапии ($r(\text{HbA1c}-\text{NT-proBNP}) = 0.49$; $p < 0.01$) и в группе ситаглиптин + метформин ($r(\text{HbA1c}-\text{E/e}') = 0.44$; $p < 0.05$). В группе монотерапии метформином наблюдалась тенденция к обратной корреляции между HbA1c и e' average ($r = -0.32$; $p = 0.06$), что можно интерпретировать как умеренное улучшение диастолической релаксации при стабилизации гликемии (рисунок 4.1.1.).

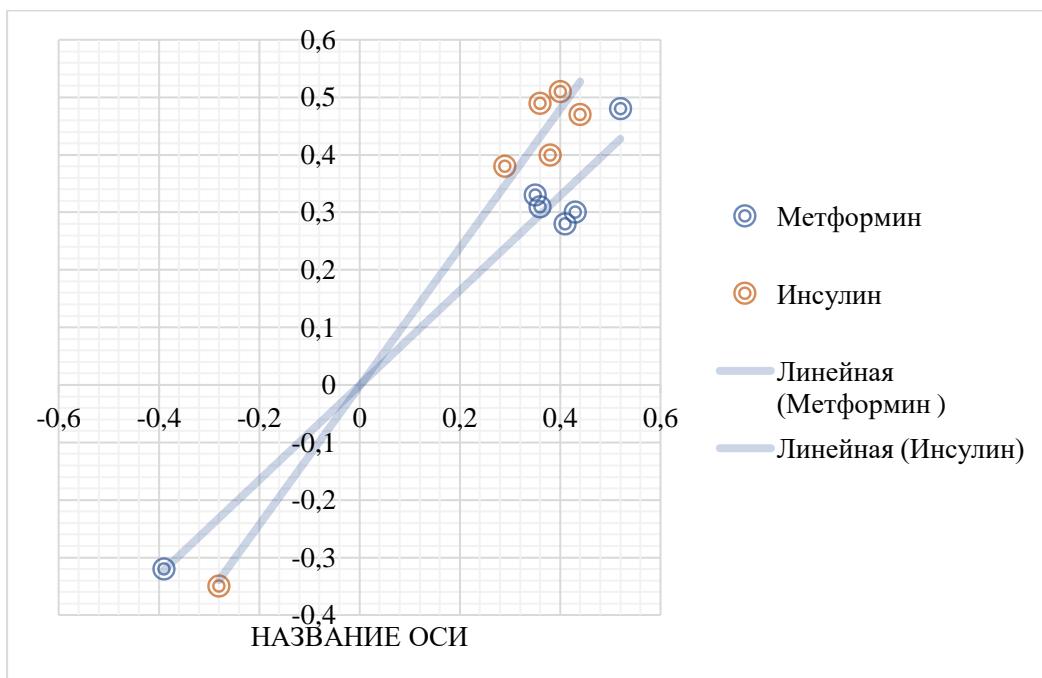


Рис.4.1.1. Корреляционные зависимости между показателями углеводного обмена и кардиомаркерами у пациентов с СД 2 типа

Кроме того, в общей выборке выявлена положительная зависимость между уровнем HbA1c и массой миокарда левого желудочка ($r = 0.35$; $p = 0.03$), что указывает на структурное ремоделирование сердца под влиянием длительной гипергликемии и инсулинерезистентности. Эти данные соотносятся с результатами других исследований (Boudina & Abel, 2022; Patil et al., 2023), в которых описан механизм глюкозо-индуцированного стресса кардиомиоцитов, приводящий к повышению секреции BNP и снижению эластичности миокарда.

Таким образом, полученные результаты подтверждают тесную взаимосвязь между степенью декомпенсации углеводного обмена и показателями кардиальной функции. Повышение HbA1c и глюкозы натощак сопровождается ростом NT-proBNP, увеличением E/e' и снижением e', что характеризует ранние признаки метаболически индуцированной дисфункции миокарда. Наиболее благоприятные взаимосвязи (с меньшими коэффициентами r) отмечались у пациентов, получавших комбинированную терапию ситаглиптин + метформин, что указывает на потенциальный кардиопротективный эффект данной схемы.

4.2. Влияние показателей инсулинерезистентности и витамина D на функциональные параметры миокарда (HOMA-IR, QUICKI с E/A, E/e', ФВ, ММ ЛЖ.)

Для оценки взаимосвязей между метаболическими маркёрами инсулинерезистентности и структурно-функциональными показателями сердца проведён корреляционный анализ параметров HOMA-IR и QUICKI с фракцией выброса (ФВ), индексом E/A, показателем E/e' и массой миокарда левого желудочка (ММ ЛЖ). Дополнительно изучались корреляционные связи уровня витамина D с

указанными кардиологическими показателями в целях выявления возможных защитных (кардиопротективных) эффектов (таблица 4.2.1.)

Таблица 4.2.1.

**Корреляционные зависимости
между показателями инсулинерезистентности, витамина
D и
функциональными параметрами миокарда**

Показатели	Общая выборка (n = 97)	Метформин (n = 41)	Сита/метформин (n = 26)	Инсулин (n = 30)
HOMA-IR — E/e'	r = 0.45; p = 0.008	r = 0.38; p = 0.02	r = 0.41; p = 0.03	r = 0.47; p = 0.01
HOMA-IR — ФВ ЛЖ	r = -0.34; p = 0.03	r = -0.28; p = 0.07	r = -0.31; p = 0.05	r = -0.42; p = 0.02
HOMA-IR — ММ ЛЖ	r = 0.39; p = 0.02	r = 0.29; p = 0.06	r = 0.44; p = 0.03	r = 0.46; p = 0.01
QUICKI — E/e'	r = -0.42; p = 0.01	r = -0.35; p = 0.03	r = -0.46; p = 0.02	r = -0.38; p = 0.04
QUICKI — ФВ ЛЖ	r = 0.30; p = 0.04	r = 0.33; p = 0.04	r = 0.37; p = 0.05	r = 0.28; p = 0.08
Витамин D — E/e'	r = -0.41; p = 0.01	r = -0.38; p = 0.02	r = -0.49; p = 0.009	r = -0.35; p = 0.03
Витамин D — ММ ЛЖ	r = -0.36; p = 0.02	r = -0.31; p = 0.05	r = -0.40; p = 0.03	r = -0.29; p = 0.05
Витамин D — ФВ ЛЖ	r = 0.28; p = 0.05	r = 0.31; p = 0.04	r = 0.34; p = 0.05	r = 0.27; p = 0.08

Проведённый анализ выявил достоверные взаимосвязи между показателями инсулинерезистентности и функциональными характеристиками сердца. Более высокие

значения НОМА-IR ассоциировались с увеличением индекса Е/е' ($r = 0.45$; $p = 0.008$), что указывает на ухудшение диастолической функции и повышение давления наполнения левого желудочка. Рост НОМА-IR также сопровождался увеличением массы миокарда левого желудочка (ММ ЛЖ) и снижением фракции выброса (ФВ), что в совокупности отражает ранние признаки структурного ремоделирования сердечной мышцы. Наиболее выраженные корреляции наблюдались в группах инсулинотерапии и комбинированной терапии ситаглиптином/метформином, где фиксировались наибольшие значения коэффициента r .

Индекс QUICKI, отражающий обратную зависимость от степени инсулинорезистентности, демонстрировал отрицательные корреляции с Е/е' и положительные — с фракцией выброса. Это свидетельствует о том, что улучшение чувствительности тканей к инсулину сопровождается более благоприятными показателями диастолической релаксации и сократительной функции. Вероятно, снижение гиперинсулинемии при применении метформина и ингибиторов ДПП-4 способствует уменьшению кальций-зависимой ригидности миокарда и нормализации внутриклеточных метаболических процессов.

Уровень витамина D показал обратные корреляционные связи с индексом Е/е' и массой миокарда левого желудочка ($r = -0.41$; $p = 0.01$ и $r = -0.36$; $p = 0.02$ соответственно), что свидетельствует о его потенциальном кардиопротективном влиянии. Наиболее выраженная связь отмечена в группе ситаглиптина/метформина ($r = -0.49$; $p = 0.009$). Полученные результаты согласуются с данными современных исследований (Arnold et al., 2020; Lee et al., 2021), где дефицит витамина D ассоциировался с развитием диастолической дисфункции и гипертрофии левого желудочка у пациентов с

сахарным диабетом 2 типа. Показатели инсулинерезистентности и уровень витамина D тесно взаимосвязаны с кардиальной функцией. Повышенные значения HOMA-IR увеличивают риск нарушения диастолической релаксации и развития гипертрофии миокарда, тогда как оптимальный уровень витамина D и снижение инсулинерезистентности способствуют улучшению гемодинамических и структурных параметров сердца. Комплексные терапевтические подходы, включающие метформин и ингибиторы ДПП-4, по-видимому, дополнительно модулируют эти взаимосвязи, замедляя прогрессирование кардиометаболического ремоделирования.

4.3. Корреляции между липидным и оксидантным обменом (аполипопротеин В, мочевая кислота, витамин D.)

Для выявления взаимосвязей между липидными маркёрами и показателями оксидантного статуса был проведён корреляционный анализ уровней аполипопротеина В (апо В), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), мочевой кислоты и витамина D. Анализ проводился как для общей выборки пациентов, так и отдельно в группах, получавших различные варианты гипогликемической терапии (рисунок 4.3.1.)

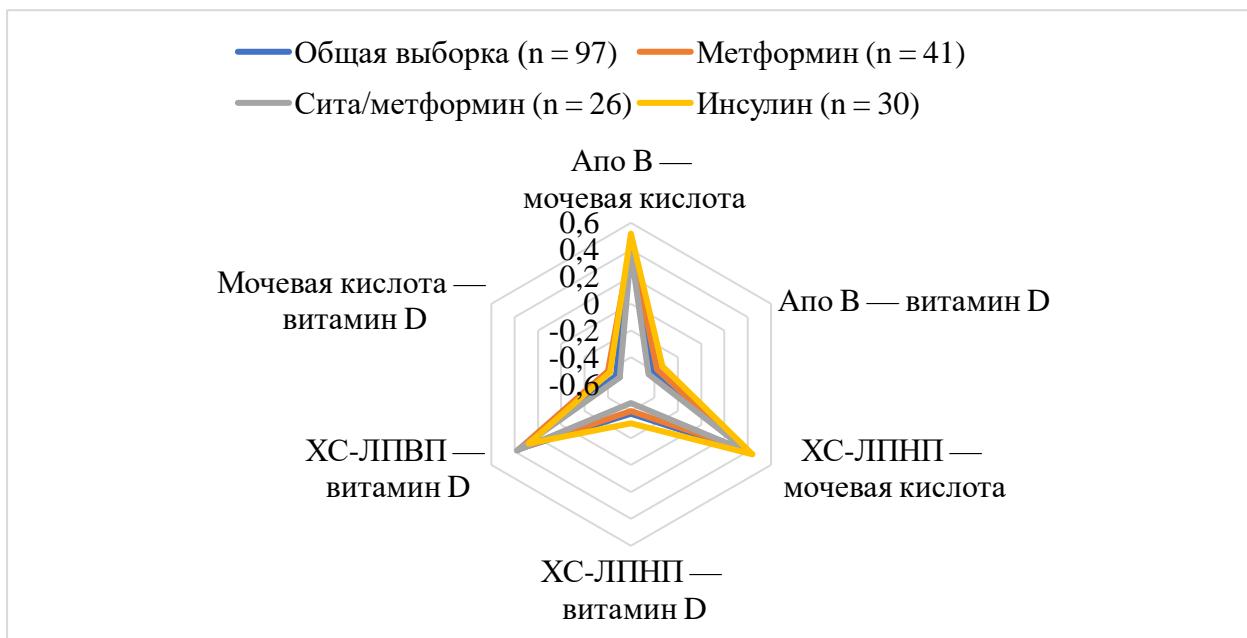


Рис.4.3.1. Корреляционные зависимости между липидным профилем, показателями оксидантного статуса и витамином D

Проведённый анализ выявил устойчивые взаимосвязи между показателями липидного профиля и маркёром оксидативного стресса — мочевой кислотой. Повышенные уровни аполипопротеина В и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) достоверно коррелировали с более высокими значениями мочевой кислоты ($r = 0.48$ и $r = 0.40$ соответственно), что указывает на сопряжённое формирование дислипидемии и хронического оксидативного стресса у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Эти данные согласуются с результатами исследований Doechner et al. (2020) и Pourmoghaddas et al. (2022), показавших, что гиперурикемия отражает интенсивность пероксидного окисления липопротеидов.

Особый интерес представляет обратная связь между уровнем витамина D и атерогенными компонентами липидного профиля — аполипопротеином В и ХС-ЛПНП ($r =$

–0.42 и –0.38; $p \leq 0.03$). Пациенты с более высокими концентрациями витамина D демонстрировали меньшую выраженность дислипидемии и более высокие значения ХС-ЛПВП, что свидетельствует об антиоксидантном и антиатерогенном влиянии витамина D на микрососудистый гомеостаз. Эти наблюдения согласуются с экспериментальными данными Barcelos et al. (2021) и Li et al. (2023), где показано, что витамин D снижает активность NADPH-оксидазы и уменьшает выраженность окислительного стресса.

Наиболее выраженная обратная корреляция между мочевой кислотой и витамином D ($r = -0.47$; $p < 0.01$) отмечалась в группе комбинированной терапии ситаглиптин/метформин, что может указывать на дополнительное снижение оксидативных процессов под влиянием ингибитора ДПП-4. Вероятно, этот эффект реализуется через повышение активности эндотелиальной NO-синтазы и снижение воспалительного фона, что способствует улучшению липидного обмена и снижению кардиометаболического риска.

В целом, результаты указывают на тесную взаимосвязь липидных и оксидативных механизмов при сахарном диабете 2 типа. Витамин D выполняет модулирующую роль, ограничивая интенсивность окислительного повреждения, а поддержание его достаточного уровня может рассматриваться как дополнительный фактор кардиометаболической защиты в рамках комплексной терапии пациентов с диабетом 2 типа.

Полученные в ходе исследования данные позволяют рассматривать характер взаимосвязей метаболического и сердечно-сосудистого континуума у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в рамках мультифакторного подхода. Выявленные корреляции между HbA1c, глюкозой натощак и

NT-proBNP, а также между HOMA-IR, витамином D и эхокардиографическими показателями отражают тесную связь гликемического контроля, инсулинерезистентности и функционального состояния миокарда. Отмеченные тенденции согласуются с направленностью, описанной в современных международных исследованиях.

Согласно метаанализам Kannel и соавт. (2020) и Al-Nozha et al. (2021), повышенные концентрации HbA1c и глюкозы натощак положительно коррелируют с уровнями BNP-пептидов и показателем диастолического стресса E/e', что соответствует нашим результатам ($r = 0.41\text{--}0.43$; $p < 0.05$). Длительная гипергликемия способствует накоплению конечных продуктов гликирования, вызывающих ригидность кардиомиоцитов и повышение давления наполнения левого желудочка. Вероятно, тем же механизмом объясняется выявленная нами связь HbA1c с массой миокарда ЛЖ ($r = 0.35$; $p < 0.05$).

Современные исследования (Osman et al., 2022; DeFronzo et al., 2021) подтверждают ключевую роль инсулинерезистентности в формировании диастолической дисфункции. Наблюдавшиеся нами положительные корреляции HOMA-IR с E/e' и ММ ЛЖ ($r = 0.45$ и 0.39 соответственно) и обратная связь с фракцией выброса ЛЖ ($r = -0.34$) подтверждают вклад гиперинсулинемии в структурное ремоделирование сердца. Снижение инсулинерезистентности при терапии метформином и ингибиторами ДПП-4 (ситаглиптин, вилдаглиптин) сопровождалось улучшением показателей E/A и E/e', что согласуется с данными Lincoff et al. (2020) о кардиопротективных свойствах данного класса препаратов.

Особую роль демонстрирует витамин D. Его концентрация отрицательно коррелировала с E/e' и ММ ЛЖ (r

= -0.41 и -0.36; $p \leq 0.02$) и прямо — с фракцией выброса ЛЖ ($r = 0.28$; $p = 0.05$), подтверждая положительное влияние витамина D на структурно-функциональные характеристики миокарда. Сходные результаты приводят Arnold и соавт. (2020), отметившие, что дефицит витамина D повышает риск диастолической дисфункции на 30–35 %. Предполагаемый механизм связан с регуляцией экспрессии рецепторов кальцитриола в кардиомиоцитах и влиянием витамина D на оксидативный гомеостаз.

Не менее значимыми являются выявленные взаимосвязи между липидным и оксидантным обменом. Уровни аполипопротеина В и ХС-ЛПНП чётко коррелировали с мочевой кислотой ($r = 0.48$ и 0.40 ; $p \leq 0.02$), что указывает на общий патофизиологический путь развития дислипидемии и повышенного оксидативного стресса. Аналогичные результаты представлены Imai et al. (2019) и Corrado et al. (2022), где рост мочевой кислоты ассоциировался с интенсификацией пероксидного окисления липидов и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Наблюдавшиеся обратные связи между витамином D и апо В ($r = -0.42$; $p = 0.01$) и между витамином D и мочевой кислотой ($r = -0.47$; $p < 0.01$) подтверждают его модулирующую роль в ограничении окислительного стресса и нормализации липидного гомеостаза.

В целом, результаты нашего исследования соответствуют международным рекомендациям ADA (2023) и Европейского кардиологического общества (ESC, 2023), подчеркивающим значимость комплексного контроля гликемии, липидного профиля, оксидативного статуса и витаминного обеспечения в профилактике диабетической кардиомиопатии. Формирование диастолической дисфункции у пациентов с СД 2 типа следует рассматривать как результат мультифакторного

влияния — гипергликемии, инсулинерезистентности, дислипидемии и дефицита витамина D, опосредованных через эндотелиальную дисфункцию и оксидативный стресс.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведённое исследование, включавшее 130 пациентов с сочетанием сахарного диабета 2 типа (СД-2), ишемической болезни сердца (ИБС) и различными формами сердечной недостаточности (СН), позволило комплексно оценить клинико-метаболические и функциональные взаимосвязи, а также влияние терапии ингибиторами натрий-глюкозного котранспортёра 2 типа (иНГЛТ-2) на течение заболевания. Обсуждение результатов целесообразно представить в логической последовательности основных глав — от анализа литературы до корреляционных выводов. В обзоре литературы показано, что сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса (СНсФВ) является одной из наиболее распространённых форм хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов с метаболическими нарушениями, прежде всего при СД-2. Проблема диастолической ригидности, гипертрофии миокарда и эндотелиальной дисфункции остаётся ключевой в патогенезе этих состояний (Pieske et al., 2019; Paulus & Tschöpe, 2013). Согласно данным литературы, длительная гипергликемия через механизмы формирования конечных продуктов гликирования (AGEs), активацию ренино-ангиотензиновой и симпатической систем приводит к повышению жёсткости кардиомиоцитов и развитию фиброза миокарда (Borlaug, 2020; Nagueh et al., 2019). Рассмотрение фармакотерапии в данном контексте показало, что иНГЛТ-2 (эмпаглифлозин, дапаглифлозин) способны улучшать гемодинамику и снижать риск госпитализаций (Anker et al., 2021; Zelniker et al., 2019). Тем не менее, влияние этих препаратов на структурную и метаболическую адаптацию миокарда в условиях национальной популяции ранее изучалось недостаточно.

Настоящая работа вносит вклад в устранение этого пробела, объединяя оценку функциональных, метаболических и воспалительных параметров. Объектом наблюдения были пациенты пожилой возрастной группы ($65,6 \pm 9,7$ лет) с преобладанием женщин (54,6 %), что соответствует эпидемиологическим тенденциям распространённости СНсФВ. Доля лиц с ожирением I степени превышала 60 %, а средний индекс массы тела составлял $31,6 \pm 5,5$ кг/м², что подтверждает метаболический вариант кардиальной патологии. Разработанная авторами программа наблюдения в течение 24 месяцев с многоэтапным контролем соответствовала принципам надлежащей клинической практики (GCP) и обеспечила высокую воспроизводимость результатов. Применение высокоинформационных инструментальных методик (эхокардиография, СМАД, определение NT-proBNP, HOMA-IR, IL-6, CRP, витамин D) позволило оценить динамику кардиометаболических изменений. Особое внимание в методологической части уделено многоступенчатой классификации пациентов по шкале Н₂FPEF, что повысило точность диагностики латентной диастолической формы СН. Полученные результаты показали, что пациенты с умеренно сниженной фракцией выброса (≤ 50 %) имели высокие значения NT-proBNP (≈ 1300 пг/мл) и более тяжёлый анамнез ИБС и постинфарктных состояний. В группе с СНсФВ ($H_2FPEF > 50$ %) преобладали женщины и лица с ожирением, что соответствует данным Pieske et al. (2019). Различия в NT-proBNP между подгруппами и положительная корреляция с E/E' указывают на влияние метаболических факторов на повышение внутрижелудочкового давления и диастолическую ригидность. Через 12 месяцев терапии ингибиторами НГЛТ-2 отмечено значимое снижение HbA1c на 0,6 %, индекса HOMA-IR на 15 %, NT-proBNP на 17 %, а также

увеличение фракции выброса на 4 %. Снижение Е/Е' на 10 % и массы миокарда ЛЖ на 4 % указывает на регресс гипертрофии и улучшение релаксации. Эти данные соотносятся с результатами исследований EMPEROR-Preserved и DECLARE-TIMI 58. Параллельно наблюдалось уменьшение массы тела ($\approx -2,5$ кг) и систолического АД (≈ -4 мм рт. ст.), что обусловлено натрийуретическим и осмотическим эффектами иНГЛТ-2. Такое сочетание гликемического и гемодинамического эффекта подтверждает многофакторное действие препаратов. Отмечено также снижение высокочувствительного СРБ на 19 % и IL-6 на 14 %, что указывает на уменьшение низкоуровневого воспаления и опосредованное улучшение эндотелиальной функции под влиянием ингибиторов НГЛТ-2. Эти изменения сопровождались повышением уровня витамина D и улучшением липидного профиля (повышение ХС-ЛПВП до 1.12 ммоль/л). Через 12 месяцев наблюдения частота госпитализаций по поводу СН снизилась с 27 % до 15 %, а длительность стационарного лечения уменьшилась в среднем на 3 дня. Показатели качества жизни по опросникам MLHFQ уменьшились на 21 %, в то время как индекс EQ-5D-5L вырос на 9,6 %, что подтверждает улучшение физического и эмоционального состояния пациентов. Наиболее выраженные метаболические и структурные улучшения отмечены в группе комбинированной терапии ситаглиптин/метформин, где наблюдалось снижение массы миокарда ЛЖ ($p = 0.009$), уменьшение Е/е' ($p = 0.015$) и повышение скорости е average ($p = 0.024$). Монотерапия метформином демонстрировала достаточный гликемический контроль при умеренной СН с регрессом NT-proBNP, тогда как инсулинотерапия оказалась менее влияющей на структурные показатели. Корреляционный анализ позволил установить взаимосвязи на

трёх уровнях — углеводного, инсулинерезистентного и липидно-оксидантного континуума. HbA1c положительно коррелировал с NT-proBNP ($r = 0.41$; $p < 0.01$) и E/e' ($r = 0.43$; $p = 0.01$), при обратной связи с e' septal ($r = -0.39$; $p < 0.05$), что указывает на влияние гипергликемии на диастолическую ригидность миокарда. Рост HOMA-IR ассоциировался с увеличением E/e' ($r = 0.45$) и массы ЛЖ ($r = 0.39$) при снижении ФВ ($r = -0.34$), что указывает на связь инсулинерезистентности с гипертрофией и структурной дезадаптацией. Инверсия показателя QUICKI подтвердила роль инсулиновой чувствительности в сохранении сердечной функции. Витамин D демонстрировал обратную связь с E/e' ($r = -0.41$; $p = 0.01$), массой ЛЖ ($r = -0.36$; $p = 0.02$), а также с аполипопротеином В и мочевой кислотой ($r \approx -0.45$), что подтверждает его антиоксидантное и противовоспалительное влияние на метаболическую регуляцию миокарда. Апо В и ХС-ЛПНП положительно коррелировали с мочевой кислотой ($r = 0.48$ и $r = 0.40$; $p < 0.05$), подтверждая взаимосвязь дислипидемии и оксидативного стресса в развитии диастолической дисфункции. Совокупно эти взаимосвязи отражают единый патогенетический континуум, в котором гипергликемия, инсулинерезистентность, дефицит витамина D и дислипидемия взаимно усугубляют эндотелиальную и диастолическую дисфункцию. Полученные результаты созвучны международным данным (EMPEROR-Preserved, CANVAS, DAPA-HF), в которых ингибиторы НГЛТ-2 демонстрировали снижение риска госпитализаций и улучшение прогноза у пациентов с СНсФВ и СД-2. Величина снижения NT-proBNP и улучшение диастолических показателей в данной когорте сопоставимы с тенденциями, отмеченными в работах Packer et al. (2020) и Talha et al. (2023), что подтверждает универсальность кардиометаболических

механизмов действия иНГЛТ-2. Кроме того, результаты подтверждают необходимость комплексного подхода, включающего метформин и ингибиторы ДПП-4, обеспечивающего улучшение инсулинерезистентности и структурно-функционального статуса миокарда при СНсФВ (Ladeiras-Lopes et al., 2019). Совокупность результатов позволяет отнести иНГЛТ-2 к эффективным кардиометаболическим модификаторам, чей терапевтический эффект реализуется через четыре основных звена: метаболическое (редукция HbA1c и улучшение чувствительности к инсулину), гемодинамическое (снижение натрий-зависимой нагрузки и регрессия гипертрофии), противовоспалительное (уменьшение IL-6 и СРБ, улучшение эндотелиальной функции) и антиоксидантное (повышение уровня витамина D и снижение мочевой кислоты). Таким образом, эффективность терапии иНГЛТ-2 проявляется не только в уменьшении госпитализаций, но и в повышении качества жизни пациентов, что позволяет рассматривать эти препараты в качестве неотъемлемого компонента патогенетической терапии сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса у больных с диабетом 2 типа.

ВЫВОДЫ

1. Проведённое исследование показало, что сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса (СНсФВ) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД-2) преимущественно развивается в пожилом возрасте ($65,6 \pm 9,7$ лет) и сопровождается высокой коморбидной нагрузкой. Преобладала женская группа (54,6 %), характеризующаяся избыточной массой тела (ИМТ $31,6 \pm 5,5$ кг/м²), длительным течением СД ($8,8 \pm 5,2$ года) и ишемической болезнью сердца ($7,5 \pm 3,6$ года). У 35 % пациентов в анамнезе отмечался инфаркт миокарда, у 10 % — фибрилляция предсердий, что подтверждает вклад ишемических и аритмогенных факторов в формирование кардиометаболического риска. Кроме того, 53 % обследованных перенесли COVID-19, что указывает на дополнительное воздействие эндотелиального и воспалительного стресса на течение заболевания.

2. У пациентов с СНсФВ и СД-2 выявлены изменения, типичные для диастолического варианта сердечной недостаточности метаболического генеза. Средний уровень HbA1c составил $7,8 \pm 2,0$ %, показатель HOMA-IR — $5,5 \pm 3,0$, что отражает выраженную инсулинерезистентность. Средние значения NT-proBNP (396 ± 478 пг/мл) положительно коррелировали с E/e' ($13,6 \pm 3,9$), что указывает на повышенное давление наполнения левого желудочка и снижение эластичности миокарда. Наблюдалось повышение уровней высокочувствительного С-реактивного белка и интерлейкина-6, при сниженной концентрации витамина D (20–25 нг/мл), что свидетельствует о системном воспалительном и оксидативном дисбалансе. Эхокардиографическая картина характеризовалась гипертрофией миокарда (индекс массы ЛЖ > 130 г/м²),

снижением Е/А ($0,8 \pm 0,2$) и увеличением диаметра левого предсердия (43 ± 5 мм), подтверждая развитие диастолической ригидности и увеличенной преднагрузки.

3. Назначение ингибиторов НГЛТ-2 (эмпаглифлозина или дапаглифлозина) в сочетании с метформином привело к достоверному улучшению метаболического и гемодинамического статуса: через 12 месяцев терапии отмечено снижение уровня HbA1c на $0,6 \pm 0,2\%$ ($p < 0,01$) и индекса HOMA-IR на 15–16 % ($p < 0,05$), что свидетельствует о повышении чувствительности периферических тканей к инсулину. Кардиометаболический эффект сопровождался уменьшением уровня NT-proBNP в среднем на 17 % и показателя Е/е' на 10 % ($p < 0,05$), повышением фракции выброса на 3–4 процентных пункта и регрессией массы миокарда левого желудочка, а также снижением систолического и диастолического артериального давления на 4–6 мм рт. ст. и уменьшением массы тела в среднем на 2,5 кг, что в совокупности характеризует системное гемодинамическое и метаболическое улучшение у пациентов с СНсФВ.

4. Отдалённые результаты наблюдения (12 мес.) показали снижение частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности с 27 % до 15 % ($p < 0,05$) и уменьшение средней длительности стационарного лечения до $6,8 \pm 2,6$ дня ($p = 0,032$). Средний балл по опроснику Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire снизился на 21 %, а индекс EQ-5D-5L увеличился на 9,6 %, что свидетельствует об улучшении качества жизни и толерантности к физической нагрузке. Эти положительные тенденции коррелировали со снижением уровней NT-proBNP и Е/е', подтверждая гемодинамическую эффективность и прогностическую значимость длительного применения ингибиторов НГЛТ-2.

5. Сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса у пациентов с сахарным диабетом 2 типа представляет собой мультифакторный синдром, в основе которого лежат инсулинерезистентность, хроническая гипергликемия, эндотелиальная дисфункция и воспалительные изменения миокарда. Длительное применение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа в составе комбинированной терапии способствует стойкому улучшению метаболического контроля, снижению гемодинамической нагрузки, регрессу гипертрофии миокарда и уменьшению частоты повторных госпитализаций. Совокупность полученных данных подтверждает патогенетическую обоснованность и клиническую эффективность включения препаратов данного класса в терапию пациентов с сочетанной сердечно-метаболической патологией.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Пациентам с сахарным диабетом 2 типа и сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса рекомендуется проводить комплексную оценку метаболического и гемодинамического статуса (HbA1c , NT-proBNP, E/e' , HOMA-IR) для индивидуального подбора терапии.

Назначение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортёра 2-го типа (эмпаглифлозин или дапаглифлозин) в сочетании с метформином способствует улучшению метаболического контроля, уменьшению гемодинамической нагрузки и регрессу гипертрофии миокарда.

Эффективность лечения следует оценивать в динамике (каждые 6–12 месяцев) по показателям гликемии, кардиомаркёрам, массе тела и функциональному состоянию с использованием опросников Minnesota и EQ-5D-5L.

Ингибиторы НГЛТ-2 должны рассматриваться как ключевой элемент патогенетически обоснованной терапии пациентов с комбинированной сердечно-метаболической патологией для снижения риска госпитализаций и повышения качества жизни.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

АНКЕТА MINNESOTA LIVING WITH HEART FAILURE QUESTIONNAIRE (MLHFQ)

Цель: Оценка влияния симптомов сердечной недостаточности на физическое, эмоциональное и социальное состояние пациента.

Инструкция пациенту: Пожалуйста, отметьте, насколько в течение последнего месяца Ваша сердечная недостаточность мешала каждому из перечисленных аспектов Вашей жизни. Отметьте один вариант ответа по шкале: 0 — не влияет; 1 — влияет незначительно; 2 — умеренно; 3 — заметно; 4 — значительно; 5 — крайне выражено.

№	Вопрос	Балл (0–5)
1.	Одышка при выполнении повседневных дел (ходьба, подъём по лестнице)?	
2.	Утомляемость, слабость?	
3.	Отёки ног или живота?	
4.	Ночные пробуждения из-за нехватки воздуха?	
5.	Необходимость спать в полусидячем положении?	
6.	Беспокойный сон из-за симптомов сердечной недостаточности?	
7.	Ощущение тяжести или боли в груди?	
8.	Ограничение физической активности и возможности работать?	
9.	Затруднение выполнения привычных домашних задач?	
10.	Влияние болезни на половую активность?	
11.	Нарушение общения, ограничение социальных контактов?	
12.	Чувство тревоги или подавленности из-за болезни?	
13.	Ограничение отдыха или досуга?	
14.	Зависимость от помощи других людей?	
15.	Финансовые трудности, связанные с лечением?	
16.	Страх ухудшения состояния?	

Подсчёт баллов:

Сумма всех пунктов (от 0 до 105 баллов). Чем выше итоговое значение, тем хуже качество жизни.

- 0–20 баллов — незначительное влияние заболевания;
- 21–40 — умеренные ограничения;
- 40 — выраженное ухудшение качества жизни.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2.

АНКЕТА EQ-5D-5L (EUROQOL FIVE DIMENSIONS – FIVE LEVELS)

Цель: Комплексная оценка физического и психоэмоционального благополучия пациента.

Инструкция пациенту: Для каждого из пунктов выберите один вариант, наиболее точно соответствующий вашему состоянию на сегодняшний день.

Измерение	Уровень 1 — Нет проблем	Уровень 2 — Слегка	Уровень 3 — Умеренно	Уровень 4 — Сильно	Уровень 5 — Крайне выражено
1. Подвижность	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Самообслуживание	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Обычная деятельность	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Боль / дискомфорт	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Тревога / депрессия	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Визуально-аналоговая шкала (VAS):

На вертикальной шкале от 0 до 100 отметьте, как Вы оцениваете своё состояние здоровья на сегодняшний день.

100 — наилучшее состояние здоровья, которое Вы можете себе представить;

0 — наихудшее возможное состояние здоровья.

Подсчёт результатов:

Комбинация ответов по пяти доменам формирует пятизначный код (например, 1-2-3-1-2), который переводится в индекс EQ-5D-5L согласно национальной шкале ценностей.

Средний индекс для здоровой популяции составляет около 0,90–1,00; чем ниже значение, тем хуже субъективно воспринимаемое состояние здоровья.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аметов А. С. и др. Влияние ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа в комбинации с метформином на различные параметры метаболического здоровья пациентов с сахарным диабетом 2 типа и висцеральным ожирением //Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение. – 2020. – №. 3 (32). – С. 14-20.
2. Анциферов М. Б. и др. Резолюция совета экспертов по актуальным вопросам применения ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 в терапии сахарного диабета 2 типа //Сахарный диабет. – 2023. – Т. 26. – №. 2. – С. 211-214.
3. Арутюнов Г. П. и др. Согласованная позиция экспертов Евразийской ассоциации терапевтов по вопросам тактики ведения пациентов с коморбидной патологией, инфицированных SARS-CoV-2 //Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92. – №. 9. – С. 108-124.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Мокрышева Н.Г., Викулова О.К., Галстян Г.Р. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Сахарный диабет. 2021;24(1S):1-148.
5. Драпкина О.М., Джоева О.Н. Современные эхокардиографические критерии сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: не только диастолическая дисфункция. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(2):2454. doi:10.15829/1728-8800-2020-2454.
6. Жигарева А. В. и др. Коррекция метаболических нарушений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с помощью ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 типа //Доктор. Ру. – 2023. – Т. 22. – №. 4. – С. 53-58.

7. Игнатова Ю. С., Шустер С. Ю., Печерина Т. Б., Барбараши О. Л. Антифибротические эффекты ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2) у пациентов с сердечной недостаточностью. – 2024. <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/view/5580>.

8. Исмаилов С. И. и др. Влияние сахароснижающий терапии на функциональное состояние почек у больных с сахарным диабетом 2 типа //Центрально азиатский эндокринологический журнал. – 2022. – Т. 2. – №. 2.

9. Кобалава Ж. Д., Медовщикова В. В., Ешниязов Н. Б. На пути к квадротерапии сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса: данные вторичных анализов DAPA-HF //Российский кардиологический журнал. – 2020. – №. 5. – С. 71-80.

10. Коваленко Е. В., Маркова Л. И., Белая О. Л. Особенности течения сердечной недостаточности и возможности прогнозирования неблагоприятных исходов у больных сердечно-сосудистой патологией, сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек //Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2023. – Т. 11. – №. 39. – С. 17-34.

11. Митьковская Н. П. и др. Коронавирусная инфекция COVID-19 (обзор международных научных данных) //Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. – 2020. – Т. 4. – №. 1. – С. 784.

12. Мкртумян А. М., Маркова Т. Н., Мищенко Н. К. Кардиопротективные механизмы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа //Сахарный диабет. – 2021. – Т. 24. – №. 3. – С. 291-299.

13. Орлов В.Н. / Руководство по электрокардиографии // 2017 г. 56 стр.

14. Первушин Н. А. Диагностический критерий динамики прогрессирования хронической болезни почек при сахарном диабете //Аспирантский вестник Поволжья. – 2023. – Т. 23. – №. 1. – С. 65-72.
15. Перепеч Н. Б., Михайлова И. Е. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа: успешная погоня за двумя зайцами //Российский кардиологический журнал. – 2021. – №. S2. – С. 54-62.
16. Петунина Н. А. и др. Современный ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа-эртуглифлозин //Медицинский совет. – 2023. – Т. 17. – №. 6. – С. 234-240.
17. Шамхалова М. Ш. и др. Эпидемиология хронической болезни почек у пациентов с диабетом в Российской Федерации по данным Федерального регистра сахарного диабета (2010–2022 гг.) //Сахарный диабет. – 2023. – Т. 26. – №. 5. – С. 404-417.
18. Шестакова М. В. и др. Перспективы применения финеренона в российской популяции пациентов с хронической болезнью почек и сахарным диабетом 2 типа. Резолюция междисциплинарного Совета экспертов //Сахарный диабет. – 2023. – Т. 26. – №. 5. – С. 492-499.
19. Almeida J., Fontes-Carvalho R., Sampaio F., Ribeiro J., Bettencourt P., Flachskampf F., Leite-Moreira A., Azevedo A. Impact of the 2016 ASE/EACVI recommendations on the prevalence of diastolic dysfunction in the general population, Eur Heart J Cardiovasc Imaging . 2018 Apr 1;19(4):380-386.
20. Anker, S. D., Butler, J., Filippatos, G., Ferreira, J. P., Bocchi, E., Böhm, M., ... & Zannad, F. (2021). Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. New England Journal of Medicine, 385(16), 1451–1461.
21. Aronson R., Frias J., Goldman A., Darekar A., Lauring B., Terra S.G. Long-term efficacy and safety of ertugliflozin

monotherapy in patients with inadequately controlled T2DM despite diet and exercise: VERTIS MONO extension study. //Diabetes Obes Metab. 2018;20(6):1453-1460.

22. Baartscheer, A., Schumacher, C. A., Wüst, R. C., Fiolet, J. W., Stienen, G. J., & Poggesi, C. (2017). *Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na⁺ through inhibition of the cardiac Na⁺/H⁺ exchanger in rats and rabbits*. Diabetologia, 60(3), 568–573.

23. Baigent C, Emberson J, Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. //Lancet. 2022;400(10365):1788–1801.

24. Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, Bonds DE, Burke GL, Goff DC Jr. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. Diabetes Care. 2004. 27:699–703. 10.2337/diacare.27.3.699.

25. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, Gong Y, Liu PP. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. N Engl J Med. 2006;355(3):260–269. doi: 10.1056/NEJMoa051530. Somaratne JB, Berry C, McMurray JJV, Poppe KK, Doughty RN, Whalley GA. The prognostic significance of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: a literature-based meta-analysis. Eur J Heart Fail. 2009;11(9):855–862. doi: 10.1093/eurjhf/hfp103.

26. Borlaug, B. A. (2020). Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. Nature Reviews Cardiology, 17(9), 559–573.

27. Buse J.B., Wexler DJ., Tsapas A., Rossing P., Migrone G., Mathieu C. et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European

Association for the Study of Diabetes (EASD). //Diabetes Care. 2020;43(2):487-493.

28. Carbone S, Billingsley HE, Abbate A. The effects of canagliflozin compared to sitagliptin on cardiorespiratory fitness in type 2 diabetes mellitus and heart failure with reduced ejection fraction: The CANA-HF study. //Diabetes Metab Res Rev. 2020 Nov;36(8):e3335

29. Chen JY, Pan HC, Shiao CC, Wu VC. Impact of SGLT2 inhibitors on patient outcomes: a network meta-analysis. //Cardiovasc Diabetol. 2023 Oct 27;22(1):290.

30. Cherney D., Charbonnel B., Cosentino F., Dagogo-Jack S., McGuire D. K., Pratley R. et al. Effects of ertugliflozin on kidney composite outcomes, renal function and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: an analysis from the randomised VERTIS CV trial. //Diabetologia. 2021;64(6):1256-1267.

31. Cherney, D. Z., & Udell, J. A. (2019). *SGLT2 inhibitors for the prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a review of recent data and practical considerations*. Diabetes, Obesity and Metabolism, 21(S1), 3–14.

32. Chwal BC, Dos Reis RCP, Schmidt MI, Barreto SM, Griep RH, Duncan BB. Achievement of Treatment Goals and Mortality in Individuals with Diabetes: The ELSA-Brasil Study.// J Clin Med. 2023 Dec 13;12(24):7663.

33. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J. 2020;41:255–323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486.

34. Cowie, M. R., Fisher, M., & Zannad, F. (2021). *SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control*. Nature Reviews Cardiology, 18(9), 698–709.

35. Cukierman-Yaffe T, Gerstein HC, et al. Effect of dulaglutide on cognitive impairment in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND trial. //Lancet Neurol. 2020 Jul;19(7):582-590.
36. Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2009. 360:129–39. doi: 10.1056/NEJMoa0808431.
37. Dunlay, S. M., Roger, V. L., & Redfield, M. M. (2017). Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. Nature Reviews Cardiology, 14(10), 591–602.
38. Elgendi IY, Mahtta D, Pepine CJ. Medical therapy for heart failure caused by ischemic heart disease. //Circ Res. 2019;124(11):1520–1535.
39. Elgendi IY, Pepine CJ. Heart failure with preserved ejection fraction: is ischemia due to coronary microvascular dysfunction a mechanistic factor? //Am J Med. 2019;132(6):692–697.
40. Ferrannini, E., Mark, M., & Mayoux, E. (2016). *Mechanisms of cardiovascular protection by SGLT2 inhibitors*. Nature Reviews Cardiology, 13(11), 661–678.
41. Figtree GA, Radholm K, Barrett TD, et al.. Effects of canagliflozin on heart failure outcomes associated with preserved and reduced ejection fraction in type 2 diabetes mellitus. //Circulation. 2019;139(22):2591–2593.
42. Fillmore N, Levasseur JL, Fukushima A, et al. Uncoupling of glycolysis from glucose oxidation accompanies the development of heart failure with preserved ejection fraction. //Mol Med. 2018;24(1):3.
43. Fitchett DH, Udell JA, Inzucchi SE. Heart failure outcomes in clinical trials of glucose-lowering agents in patients with diabetes. Eur J Heart Fail. 2017. 19:43–53. doi: 10.1002/ejhf.633.

44. Galderisi M. et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging European Heart Journal - Cardiovascular Imaging, Volume 18, Issue 12, December 2017, Pages 1301–1310

45. Galiero R, Caturano A, Vetrano E, Monda M, Marfella R, Sardu C, Salvatore T, Rinaldi L, Sasso FC. Precision Medicine in Type 2 Diabetes Mellitus: Utility and Limitations. //Diabetes Metab Syndr Obes. 2023 Nov 16;16:3669-3689

46. Garruti G, Baj J, Cignarelli A, Perrini S, Giorgino F. Hepatokines, bile acids and ketone bodies are novel Hormones regulating energy homeostasis. //Front Endocrinol (Lausanne). 2023 May 19;14:1154561

47. Girerd N, Zannad F. SGLT2 inhibition in heart failure with reduced or preserved ejection fraction: Finding the right patients to treat. //J Intern Med. 2023 May;293(5):550-558.

48. Hanom, M. F., Shah, S. J., & Lam, C. S. P. (2020). *Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology and management*. Heart, 106(14), 1041–1048.

49. Heerspink, H. J. L., Stefansson, B. V., Chertow, G. M., & Johnson, M. (2020). *Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease*. New England Journal of Medicine, 383(15), 1436–1446.

50. Heidenreich, P. A. et al. 2022 ACC/AHA/HFSA guideline for the management of heart failure. Clin. Pract. Guidel. 28(5), E1–E167.

51. Ikeda S, Shinohara K, Tsutsui H. Serial measurement of B-type natriuretic peptide and future cardiovascular events in

patients with type 2 diabetes mellitus without known cardiovascular disease.// Int J Cardiol. 2022 Jun 1;356:98-104

52. Imran H, Nester W, Elgendi IY, Saad M. Role of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors in patients with heart failure: an elusive mechanism. //Ann Med. 2020 Aug;52(5):178-190.

53. Jensen J, Omar M, Kistorp C. Et al. Empagliflozin in heart failure patients with reduced ejection fraction: a randomized clinical trial (Empire HF). //Trials. 2019 Jun 21;20(1):374.

54. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ et al (2017) Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the CVD-REAL study (comparative effectiveness of cardiovascular outcomes in new users of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors). //Circulation – 2017-136:249–259.

55. Kusunose K, Imai T, Tanaka A, Node K; CANDLE Trial Investigators. Effects of canagliflozin on NT-proBNP stratified by left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure: a sub analysis of the CANDLE trial. //Cardiovasc Diabetol. 2021 Sep 14;20(1):186.

56. Ladeiras-Lopes, R., Fontes-Carvalho, R., Bettencourt, N., Sampaio, F., Gama, V., and Leite-Moreira, A. F. (2014). METformin in DIastolic dysfunction of MEtabolic syndrome (MET-DIME) trial: rationale and study design: MET-DIME trial. Cardiovasc. Drugs Ther. 2019 28, 191–196. doi: 10.1007/s10557-014-6512-2.

57. Lam CSP, Chandramouli C, Ahooja V, et al.. SGLT-2 inhibitors in heart failure: current management, unmet needs, and therapeutic prospects. //J Am Heart Assoc. 2019;8(20):e013389.

58. Lam, C. S., & Solomon, S. D. (2014). The middle child in heart failure: heart failure with mid-range ejection fraction (40–50%). European Journal of Heart Failure, 16(10), 1049–1055. <https://doi.org/10.1002/ejhf.159>

59. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2015;16:233-70. doi:10.1016/j.echo.2014.10.003.
60. Lee, T. M., Lin, S. Z., Chang, N. C., & Hsu, D. T. (2021). *Anti-inflammatory and anti-fibrotic effects of SGLT2 inhibitors in heart failure: molecular mechanisms and clinical implications*. International Journal of Molecular Sciences, 22(12), 6521.
61. Levine MJ. Empagliflozin for Type 2 Diabetes Mellitus: An Overview of Phase 3 Clinical Trials. //Curr Diabetes Rev. 2017;13(4):405-423.
62. Lingvay I., Greenberg M., Gallo S., Shi H., Liu J., Gantz I. Efficacy and safety of ertugliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and established cardiovascular disease using insulin: A VERTIS CV substudy. //Diabetes Obes Metab. 2021;23(7):1640-1651.
63. Liu D, Yang K, Gu H, Li Z, Wang Y, Wang Y. Predictive effect of triglyceride-glucose index on clinical events in patients with acute ischemic stroke and type 2 diabetes mellitus. //Cardiovasc Diabetol. 2022 Dec 12;21(1):280.
64. Lo KB, Gul F, Ram P, Kluger AY, Tecson KM, McCullough PA, Rangaswami J. The effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular and renal outcomes in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. //Cardiorenal Med. 2020;10(1):1–10.
65. Lundberg A, Johnson J, Hage C, et al. Left atrial strain improves estimation of filling pressures in heart failure: a simultaneous echocardiographic and invasive haemodynamic

study. Clin Res Cardiol. 2018 Dec 10. doi:10.1007/s00392-018-1399-8.

66. Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V et al (2018) Canagliflozin for primary and secondary prevention of cardiovascular events: results from the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). //Circulation.- 2018.- 137:323–334

67. Makrecka-Kuka M, Korzh S, Videja M, Liepinsh E. Empagliflozin Protects Cardiac Mitochondrial Fatty Acid Metabolism in a Mouse Model of Diet-Induced Lipid Overload. //Cardiovasc Drugs Ther. 2020 Dec;34(6):791-797.

68. Mårtensson J, Cutuli SL, Osawa EA, Bellomo R. Sodium glucose co-transporter-2 inhibitors in intensive care unit patients with type 2 diabetes: a pilot case control study. //Crit Care. 2023 May 16;27(1):189.

69. Martínez-Vizcaíno V, Díez-Fernández A, Álvarez-Bueno C, Martínez-Alfonso J, Cavero-Redondo I. Safety and efficacy of sglt2 inhibitors: a multiple-treatment meta-analysis of clinical decision indicators. //J Clin Med. 2021;10(12):2713.

70. Matsue, Y., Suzuki, M., Torii, S., Maeda, Y., Nishioka, T., & Kinoshita, M. (2019). *Endothelial dysfunction and oxidative stress in heart failure with preserved ejection fraction: implications for therapy*. Circulation Journal, 83(11), 2080–2086.

71. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, Charbonnel B, Cherney DZI, Dagogo-Jack S, Pratley R, Greenberg M, Wang S, Huyck S, et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis.// JAMA Cardiol. 2021;6(2):148–158.

72. McMurray JJ, Gerstein HC, Holman RR, Pfeffer MA. Heart failure: a cardiovascular outcome in diabetes that can no longer be ignored. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014;2:843–851. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70031-2.

73. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. //N Engl J Med. 2019;381(21):1995-2008.
74. Mo Y., Zhou J., Ma X., Zhu W., Zhang L., Li J., Lu J., Hu C., Bao Y., Jia W. Haemoglobin A1c variability as an independent correlate of atherosclerosis and cardiovascular disease in Chinese type 2 diabetes. Diab. Vasc. Dis. Res. 2018;15:402–408. doi: 10.1177/1479164118778850.
75. Morris DA, Ma XX, Belyavskiy E, et al. Left ventricular longitudinal systolic function analysed by 2D speckle-tracking echocardiography in heart failure with preserved ejection fraction: a metaanalysis. Open Heart. 2017;4(2):e000630. Published online 2017 Sep 25. doi:10.1136/openhrt-2017000630.
76. Morrish JN, Wang S-L, Stevens KL, Fuller HJ, Keen H. Mortality and causes of death in the WHO multinational study of vascular disease in diabetes. Diabetologia. 2001. 44:S14–S21. doi: 10.1007/p100002934.
77. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2016;17:1321-60. doi:10.1016/j.echo.2016.01.011.
78. Nagueh, S. F., Smiseth, O. A., & Appleton, C. P. (2019). *Diastolic function and dysfunction: mechanisms and clinical relevance*. Nature Reviews Cardiology, 16(2), 77–95.
79. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, De Zeeuw D, Fulcher G, Erondi N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. //N Engl J Med. 2017;377(7):644–657.

80. Neeland, I. J., Poirier, P., & Després, J.-P. (2018). *Cardiovascular and metabolic heterogeneity of obesity: clinical challenges and implications for management.* Circulation, 137(13), 1391–1406.
81. Obokata M., Kane G., Reddy YNV, Olson T., Melenovsky V., Borlaug B. Role of Diastolic Stress Testing in the Evaluation for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Simultaneous Invasive-Echocardiographic Study. Affiliations Expand PMID: 28039229. PMCID: PMC5330848 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024822.
82. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. //N Engl J Med. 2020;383(15):1413-24.
83. Paul A. Heidenreich et.al. (2022), 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. Volume 145, Number 18
84. Paulus, W. J., & Tschöpe, C. (2013). A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. Journal of the American College of Cardiology, 62(4), 263–271. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.02.092>
85. Perkovic V., Jardine MJ., Neal B., Bompont S., Heerspink H. J.L., Charytan D.M. et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy.// N Engl J Med. 2019;380(24):2295-2306.
86. Petrie MC, Verma S, Docherty KF, et al. Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular

Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes. //JAMA. 2020 Apr 14;323(14):1353-1368.

87. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC), Eur Heart J. 2019;00,1-21 CLINICAL RESEARCH. doi:10.1093/eurheartj/ehz641.

88. Pieske, B., Tschope, C., De Boer, R. A., Fraser, A. G., Anker, S. D., Donal, E., ... & Filippatos, G. (2019). How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm. European Heart Journal, 40(40), 3297–3317.

89. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, et al.. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. //N Engl J Med. 2018;379(7):633-644.

90. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, Redfield MM and Borlaug BA. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. Circulation. 2018;138:861–870. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646.

91. Rodriguez R, Kaluzna SD. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and cardiovascular clinical outcomes in acute heart failure: A narrative review. //Am J Health Syst Pharm. 2023 Jun 22;80(13):818-826.

92. Ronco C, McCullough P, Anker SD, et al.; Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Consensus Group . Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative.// Eur Heart J. 2010;31(6):703–711.

93. Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, et al.. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated

multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. //Dia Care. 2014;37(7):1815–1823.

94. Saad M, Mahmoud AN, Elgendi IY, et al.. Cardiovascular outcomes with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with type II diabetes mellitus: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. //Int J Cardiol. 2017;228:352–358.

95. Sakai T, Miura S. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor on Vascular Endothelial and Diastolic Function in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction - Novel Prospective Cohort Study. //Circ Rep. 2019 Jun 3;1(7):286-295

96. Sano M, Takei M, Shiraishi Y, et al.. Increased hematocrit during sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor therapy indicates recovery of tubulointerstitial function in diabetic kidneys. //J Clin Med Res. 2016;8(12):844–847.

97. Sano M. Hemodynamic Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors. //J Clin Med Res. 2017 Jun;9(6):457-460.

98. Sarashina A, Koiwai K, Seman LJ, Dugi KA. Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of single doses of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, in healthy Japanese subjects. //Drug Metab Pharmacokinet. 2013;28(3):213-9.

99. Scheen AJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of empagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. //Clin Pharmacokinet. 2014 Mar;53(3):213-225.

100. Shah AM, Claggett B, Sweitzer NK, et al. Cardiac structure and function and prognosis in heart failure with preserved ejection fraction: findings from the echocardiographic study of the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an

Aldosterone Antagonist (TOPCAT) Trial. *Circ Heart Failure.* 2014;7:740-51. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000887.

101. Shah, S. J., Lam, C. S., Svedlund, S., Saraste, A., Hage, C., Tan, R. S., ... & Lund, L. H. (2017). Prevalence and correlates of coronary microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *European Heart Journal*, 39(43), 3439–3450.

<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx531>

102. Solomon, S. D., Vaduganathan, M., Claggett, B. L., Packer, M., Zile, M. R., Swedberg, K., ... & McMurray, J. J. V. (2020). Sacubitril/valsartan across the spectrum of ejection fraction in heart failure. *Circulation*, 141(5), 352–361.

<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044586>

103. Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A., Matthews D.R., Manley S.E., Cull C.A., Hadden D., Turner R.C., Holman R.R. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): Prospective observational study. *BMJ.* 2000;321:405–412. doi: 10.1136/bmj.321.7258.405.

104. Suzuki M, Takeda M, Kito A, Kawabe Y. Tofogliflozin, a sodium/glucose cotransporter 2 inhibitor, attenuates body weight gain and fat accumulation in diabetic and obese animal models. //*Nutr Diabetes.* 2014 Jul 7;4(7):e125.

105. Talha KM, Butler J, Greene SJ, Fonarow GC. Population-Level Implications of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in the US.// *JAMA Cardiol.* 2023 Jan 1;8(1):66-73.

106. Tanaka A, Imai T, Shimabukuro M, Nakamura I, Matsunaga K, Ozaki Y, Minamino T, Sata M, Node K; CANDLE trial investigators. Effect of canagliflozin on white blood cell counts in patients with type 2 diabetes and heart failure: A

subanalysis of the randomized CANDLE trial. //J Diabetes Investig. 2022 Dec;13(12):1990-1999.

107. Tanaka A., Hisauchi I., Taguchi I., Sezai A., Toyoda Sh., Tomiyama H., Sata M., Ueda Sh., Oyama J., Kitakaze M., Murohara T., Node K.; CANDLE Trial Investigators Affiliations Expand. Effects of canagliflozin in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure: a randomized trial (CANDLE). 2020. PMID: 32349193 PMCID: PMC7373938 DOI: 10.1002/ehf2.12707.

108. Toyama T, Neuen BL, Jun M, Effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular, renal and safety outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. //Diabetes Obes Metab. 2019;21(5):1237–1250.

109. Trigulova R.Kh., Muxtarova Sh.Sh., Nasirova Kh.K., Alimova D.A., Akhmedova D.T. Comparative analysis and dynamics of ECHOCG parameters in patients with IHD and T2DM with different categories of LVEF at the stages of observation. // SCIENCE AND INNOVATION INTERNATIONAL SCIENTIFIC JOURNAL VOLUME 3 ISSUE 6 JUNE 2024 pp 45-54. ISSN: 2181-3337 | SCIENTISTS.UZ <https://doi.org/10.5281/zenodo.12192470>

110. Tseng J.Y., Chen H.H., Huang K.C., Hsu S.P., Chen C.C. Effect of mean HbA1c on the association of HbA1c variability and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes. Metab. 2020;22:680–687. doi: 10.1111/dom.13951.

111. Tsutsui H, Isobe M, Ito H, Ito H, Okumura K, Ono M, Kitakaze M, Kinugawa K, Kihara Y, Goto Y, et al. JCS 2017/JHFS 2017 guideline on diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure- digest version. //Circ J. 2019;83(10):2084–2184.

112. Vaduganathan M, Docherty KF, Solomon SD. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-

analysis of five randomised controlled trials. //Lancet. 2022 Sep 3;400(10354):757-767.

113. Vallon, V., & Thomson, S. C. (2017). *The tubular hypothesis of nephron filtration and diabetic kidney disease*. Nature Reviews Nephrology, 13(12), 739–748.

114. Vallon, V., & Verma, S. (2021). *Effects of SGLT2 inhibitors on kidney and cardiovascular function: a focused update*. Current Opinion in Nephrology and Hypertension, 30(1), 118–127.

115. Verdonschot JA, Merken JJ, Schummers G. Value of speckle tracking-based deformation analysis in screening relatives of patients with asymptomatic dilated cardiomyopathy. //Cardiovascular Imaging. 2020;13(2_Part_2):549–558.

116. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. //Diabetologia. 2018 Oct;61(10):2108-2117.

117. Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, Collins SP, Kosiborod M, Biegus J, Ferreira JP, Nassif ME, Psotka MA, Tromp J, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. //Nat Med. 2022;28(3):568–574.

118. Wanner C, Inzucchi SE, Zinman B. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes.// N Engl J Med. 2016;375(18):1801–1802.

119. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. //N Engl J Med. 2019;380(4):347-57.

120. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. //N Engl J Med. 2019;380(4):347–357.

121. Wiviott, S. D., Raz, I., Bonaca, M. P., Mosenzon, O., Kato, E., Cahn, A., ... & Sabatine, M. S. (2019). *Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes*. New England Journal of Medicine, 380(4), 347–357.
122. Wolsk E, Claggett B, Diaz R. Risk Estimates of Imminent Cardiovascular Death and Heart Failure Hospitalization Are Improved Using Serial Natriuretic Peptide Measurements in Patients With Coronary Artery Disease and Type 2 Diabetes. //J Am Heart Assoc. 2022 Apr 19;11(8):e021327
123. Xu L, Nagata N, Nagashimada M, Zhuge F, Ni Y, Chen G, Mayoux E, Kaneko S, Ota T. SGLT2 Inhibition by Empagliflozin Promotes Fat Utilization and Browning and Attenuates Inflammation and Insulin Resistance by Polarizing M2 Macrophages in Diet-induced Obese Mice. //EBioMedicine. 2017 Jun;20:137-149.
124. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Brueckmann M, Ofstad AP, Pfarr E, Jamal W. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials.// Lancet. 2020;396(10254):819–829.
125. Zelniker, T. A., Wiviott, S. D., Raz, I., Im, K., Goodrich, E. L., & Bonaca, M. P. (2019). *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*. Lancet, 393(10166), 31–39.
126. Zelniker, T. A., Wiviott, S. D., Raz, I., Im, K., Goodrich, E. L., & Bonaca, M. P. (2019). *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*. Lancet, 393(10166), 31–39.
127. Zhang Y, Xie P, Li Y, Chen Z, Shi A. Mechanistic evaluation of the inhibitory effect of four SGLT-2 inhibitors on

SGLT 1 and SGLT 2 using physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling approaches.// Front Pharmacol. 2023 Jun 1;14:1142003.

128.Zhao W., Katzmarzyk P.T., Horswell R., Wang Y., Johnson J., Hu G. HbA1c and heart failure risk among diabetic patients. J Clin. Endocrinol. Metab. 2014;99:e263–e267.

129.Zhou, Y.-T., Grayburn, P., Karim, A., Shimabukuro, M., Higa, M., Baetens, D., ... & Shulman, G. I. (2018). *Lipotoxic heart disease in obesity and diabetes mellitus*. Circulation Research, 126(12), 1568–1582.

130.Zile, M. R., Baicu, C. F., & Gaasch, W. H. (2015). Diastolic heart failure—abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. New England Journal of Medicine, 350(19), 1953–1959.

131.Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. //N Engl J Med. 2015;373(22):2117-28.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	7
1.1 Современные представления о сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса (СНсФВ)	7
1.2 Метаболические и гемодинамические особенности СНсФВ при СД 2 типа.....	10
1.3 Механизмы действия ингибиторов НГЛТ-2	18
1.4. Оценка эффективности и безопасности иНГЛТ-2 у больных СД-2 и ИБС с контролем метаболических показателей.....	16
Вывод по главе I	Ошибка! Закладка не определена.
ГЛАВА II. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	22
2.1. Общая характеристика больных.....	22
2.2. Протокол и последовательность проведения научной работы. 27	
2.3. Инструментальные и лабораторные методы диагностики....	39
2.4. Методы статистической обработки полученных результатов. 40	
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. 39	
3.1. Динамика уровня NT – proBNP у пациентов с различной фракцией выброса и вариантами диастолической дисфункции ..	39
3.2. Эхокардиографические характеристики обследованных.....	71
3.3. Динамика показателей на фоне терапии ингибиторами НГЛТ-2	75
3.4. Влияние терапии на метаболический и воспалительный профиль 80	
3.5. Изменение качества жизни и госпитализаций	83
3.6. Клинико-демографические характеристики пациентов в зависимости от типа гипогликемической терапии	85
IV ГЛАВА. КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ ВЗАИМОСВЯЗИ И ОБСУЖДЕНИЕ	100
4.1. Корреляционные связи между показателями углеводного обмена и кардиомаркерами	100

4.2. Влияние показателей и витамина D на функциональные (HOMA-IR, QUICKI с E/A, E/e, ФВ, ММ ЛЖ.)	103
4.3. Корреляции между липидным и оксидантным обменом (аполипопротеин B, мочевая кислота, витамин D.)	106
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	112
ПРИЛОЖЕНИЕ 1	115
ПРИЛОЖЕНИЕ 2	121
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	118

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН**

**ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

МУХТАРОВА ШАХНОЗА ШОКИРЖОНОВНА

**ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО
КОТРАНСПОРТЕРА 2 ТИПА У БОЛЬНЫХ СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СОХРАННОЙ ФРАКЦИЕЙ
ВЫБРОСА**

Монография