

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Гражданкина Дарья Владимировна

**ОЦЕНКА ЗНАЧЕНИЯ ФАКТОРОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ
С РАЗВИТИЕМ ОТДАЛЕННЫХ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ
ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА**

3.1.20. Кардиология

3.1.19. Эндокринология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
Демин Александр Аристархович,
доктор медицинских наук, профессор
Бондарь Ирина Аркадьевна

Новосибирск – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	5
ГЛАВА 1 ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С РАЗВИТИЕМ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-го ТИПА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	13
1.1 Значение N-концевого пропептида натрийуретического гормона В-типа для диагностики хронической сердечной недостаточности и прогноза неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.	13
1.2 Значение инсулинорезистентности и хронической гипергликемии для развития сердечно-сосудистых заболеваний и хронической сердечной недостаточности при сахарном диабете 2-го типа.	21
1.3 Влияние высокой вариабельности гликемии на развитие хронической сердечной недостаточности и сердечно-сосудистых катастроф.	28
1.4 Ассоциация снижения толерантности к физической нагрузке с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных сахарным диабетом 2-го типа.	33
1.5 Распространенность диастолической дисфункции левого желудочка у больных сахарным диабетом 2-го типа и ее взаимосвязь с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями.	36
ГЛАВА 2 ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	42
2.1 Дизайн исследования и этические аспекты.	42
2.2 Клиническая характеристика больных.	44
2.3 Лабораторные методы обследования.	47
2.4 Инструментальные методы исследования.	50
2.5 Методы статистического анализа.	52
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	55
3.1 Анализ исходного уровня N-концевого натрийуретического гормона (В-типа) и толерантности к физической нагрузке у больных сахарным	

диабетом 2-го типа.	55
3.1.1 Уровень N-концевого пропептида натрийуретического гормона В-типа у больных сахарным диабетом 2-го типа.	55
3.1.2 Клинико-лабораторные и эхокардиографические параметры, взаимосвязанные со снижением толерантности к физической нагрузке у больных сахарным диабетом 2-го типа.	61
3.2 Анализ исходных факторов, ассоциированных с развитием отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при сахарном диабете 2-го типа.	65
3.2.1 Взаимосвязь отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных сахарным диабетом 2-го типа с исходным уровнем NT-proBNP, эхокардиографическими показателями и традиционными факторами сердечно-сосудистого риска.	66
3.2.2 Ассоциация отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий с исходными показателями углеводного обмена, вариабельностью гликемии и инсулинорезистентностью, уровнем гликированного гемоглобина и С-пептида.	71
3.2.3 Модели прогнозирования отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных сахарным диабетом 2-го типа.	74
3.3 Оценка факторов, ассоциированных с развитием диастолической дисфункции левого желудочка у больных сахарным диабетом 2-го типа.	82
3.3.1 Выявление показателей, взаимосвязанных с наличием диастолической дисфункции левого желудочка у больных сахарным диабетом 2-го типа в отдаленном периоде наблюдения.	83
3.3.2 Прогностическое значение N-концевого пропептида натрийуретического гормона В-типа и других факторов для развития диастолической дисфункции левого желудочка у больных сахарным диабетом 2-го типа в отдаленном периоде наблюдения.	90
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.	94
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	106

ВЫВОДЫ.	109
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	110
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	111
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	113
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	137

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

Сердечно-сосудистые заболевания остаются ведущими причинами инвалидизации и смерти в Российской Федерации и во всем мире [11; 170]. В 2021 г. 2,3 млн случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и 5,4 млн случаев смерти от любых причин в мире связаны с повышением гликемии натощак [170].

Распространенность сахарного диабета (СД) в мире, по данным 2021 г., составляет 536,6 млн человек и постоянно увеличивается [97]. В Российской Федерации, по данным Государственного регистра от 01.01.2021, на диспансерном учете состоит более 4,7 млн больных СД. Из них 92,5 % имеют сахарный диабет 2-го типа (СД2). В структуре смертности больных СД2 в Российской Федерации преобладают такие причины, как хроническая сердечная недостаточность (ХСН), острые сердечно-сосудистые события, нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда и составляют 52 % от всех причин смерти [32]. По сравнению с нормогликемией, СД и предиабет ассоциированы с большей распространенностью стабильной ишемической болезни сердца (ИБС), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) [24; 120]. Сахарный диабет 2-го типа может увеличивать риск инсульта и смерти через прогрессирование фибрилляции предсердий [28].

По данным исследования CAPTURE, проведенного в 13 странах, примерно каждый третий больной СД2 имеет установленное сердечно-сосудистое заболевание [55]. Распространенным осложнением СД2 является ХСН, которая может развиваться не только как исход сердечно-сосудистых заболеваний [31; 91]. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) наиболее распространена у больных СД2 и недавно предложен ее отдельный кардиометаболический фенотип [2].

Риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (НССС) повышается с увеличением длительности СД2, наличием стабильной ишемической болезни

сердца (ИБС), альбуминурии [132]. Гипертоническая болезнь (ГБ), дислипидемия и ожирение, часто сопутствующие СД2, также играют важную роль в развитии сердечно-сосудистых катастроф [6, 78]. Одной из причин сердечно-сосудистых осложнений при СД2 является автономная нейропатия, ассоциированная с гипертрофией левого желудочка (ЛЖ), диастолической дисфункцией левого желудочка (ДД ЛЖ) [7].

Степень разработанности темы диссертации

Продолжается изучение факторов, взаимосвязанных с развитием НССС у больных СД2. N-концевой пропептид натрийуретического гормона В-типа (NT-proBNP) является биомаркером гемодинамического стресса и предиктором неблагоприятных исходов в различных когортах больных СД2 [156].

Высокий уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) ассоциирован с увеличением сердечно-сосудистого риска [40], однако, результаты эпидемиологических и рандомизированных контролируемых исследований о преимуществах снижения HbA_{1c} противоречивы [168]. Появляются новые данные о взаимосвязи повышения вариабельности гликемии с развитием НССС у больных СД2 [87].

Показано, что снижение толерантности к физической нагрузке у больных СД2 взаимосвязано с увеличением риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ), смерти от любых причин и декомпенсации ХСН [52].

Сахарный диабет 2-го типа, особенно в сочетании с ГБ и ожирением, является фактором риска развития диастолической дисфункции левого желудочка (ДД ЛЖ) – доклинической стадии ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ХСНсФВ). Диастолическая дисфункция левого желудочка коррелирует с увеличением смертности от любых причин [175].

Поэтому, на сегодняшний день актуален поиск факторов, взаимосвязанных с развитием НССС у больных СД2 среднего возраста высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска, что позволит усовершенствовать диагностические

подходы к данной категории пациентов. Модели прогнозирования развития отдаленных НССС при СД2 не разработаны, что явилось предпосылкой к проведению настоящего исследования.

Гипотеза исследования

Повышение уровня NT-proBNP является новым фактором риска отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при сахарном диабете 2-го типа.

Цель исследования

Оценить значение уровня N-концевого пропептида натрийуретического гормона (В-типа) и других факторов, ассоциированных с развитием отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при сахарном диабете 2-го типа.

Задачи исследования

1. Определить значение уровня N-концевого пропептида натрийуретического гормона (В-типа) [NT-proBNP] как нового фактора риска, ассоциированного с развитием отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при сахарном диабете 2-го типа.
2. Оценить значение уровня гликированного гемоглобина, гликемии натощак и через 2 часа после еды, С-пептида, параметров вариабельности гликемии и инсулинорезистентности для развития отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при сахарном диабете 2-го типа.
3. Разработать модели прогнозирования развития отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при сахарном диабете 2-го типа.
4. Выявить факторы, ассоциированные с развитием диастолической дисфункции левого желудочка у больных сахарным диабетом 2-го типа в отдаленном периоде наблюдения

Научная новизна

Впервые в России у больных СД2 среднего возраста в проспективном когортном исследовании, оценивающим факторы, ассоциированные с развитием отдаленных НССС (смерть от любых причин, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, ОНМК и госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН) выявлена взаимосвязь наличия отдаленных НССС у больных СД2 с исходным повышением уровня NT-proBNP, коэффициентом вариации (CV) гликемии в течение дня и показано, что у больных СД2 через $(8,8 \pm 0,7)$ года частота НССС составила 38,6 %.

Научная новизна диссертационной работы заключается в разработке моделей прогнозирования НССС у больных СД2 на основании полученных данных клинического, лабораторного и эхокардиографического обследования. Подтверждена гипотеза о значимости новых важных факторов, ассоциированных с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при сахарном диабете 2-го типа, что может способствовать изменению подходов к обследованию данной категории больных.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработаны математические модели прогнозирования отдаленных НССС у больных СД2. Первая модель включает оценку уровня NT-proBNP, размера левого предсердия (ЛП) и результаты теста 6-минутной ходьбы (ТШХ). Вторая модель основана на определении коэффициента вариации (CV) гликемии в течение дня, измерении размера ЛП и оценки толерантности к физической нагрузке по результатам ТШХ. Использование в клинической практике калькуляторов, составленных на основании уравнений логистической регрессии, включающих комбинации указанных показателей, позволит прогнозировать риск отдаленных НССС у больных СД2 среднего возраста и выявить пациентов, которые могут иметь наибольшую пользу от назначения новых классов антигипергликемических препаратов с доказанным влиянием на уменьшение

общей и сердечно-сосудистой смертности, частоты госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН, частоты новых случаев ОНМК и инфаркта миокарда.

Определена взаимосвязь высокого уровня NT-proBNP со снижением толерантности к физической нагрузке, более низкими показателями фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и наличием гипертрофии ЛЖ.

Выявлена комбинация признаков, определяющих наличие или отсутствие снижения толерантности к физической нагрузке у больных СД2: продолжительность ИБС и СД2, толщина задней стенки ЛЖ, размер ЛП, расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ), уровень триглицеридов (ТГ).

Показана взаимосвязь увеличения исходного уровня NT-proBNP, даже в пределах референсных значений, с наличием ДД ЛЖ у больных СД2 в отдаленном периоде наблюдения, как основной причины ХСНсФВ, особенно в сочетании с увеличением исходного индекса массы тела (ИМТ) и индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ).

Методология и методы диссертационного исследования

Для достижения поставленной цели проведено исследование в два этапа. На первом этапе изучена отечественная и зарубежная литература по данной тематике. Проведено полное обследование 94 больных СД2, включавшее проведение ТШХ, определение уровня NT-proBNP, расчет стандартного отклонения (SD) и CV гликемии натощак и в течение дня, эхокардиографию (ЭхоКГ).

На втором этапе через $(8,8 \pm 0,7)$ года у 88 больных СД2 проанализированы НССС: смерть от любых причин, инфаркт миокарда, реваскуляризация миокарда по экстренным показаниям, ОНМК, госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН. Сформированы две группы сравнения: 1-я группа включала больных СД2 без отдаленных НССС, 2-я группа – больных СД2 с отдаленными НССС. Повторное клинико-лабораторное, инструментальное обследование с оценкой ДД ЛЖ согласно современным критериям Российского кардиологического общества, проведено 43 больным СД2, которых затем разделили на две группы: с наличием

и отсутствием ДД ЛЖ. Полученные данные подвергали статистической обработке с применением однофакторных и многофакторных методов статистического анализа.

Положения, выносимые на защиту

1. Подтверждена основная гипотеза клинического исследования: повышение уровня NT-proBNP является новым важным фактором риска отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при сахарном диабете 2-го типа, особенно в сочетании с увеличением размера левого предсердия и уменьшением дистанции, пройденной в ходе теста 6-минутной ходьбы.

2. Увеличение коэффициента вариации гликемии в комбинации с увеличением размера левого предсердия и снижением переносимости физической нагрузки имеет высокую диагностическую ценность для прогноза развития отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных сахарным диабетом 2-го типа.

3. Предиктором диастолической дисфункции левого желудочка у больных сахарным диабетом 2-го типа в отдаленном периоде наблюдения является повышение исходного уровня NT-proBNP, особенно в сочетании с увеличением исходного индекса массы тела и индекса массы миокарда левого желудочка.

Степень достоверности

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается полнотой клинико-лабораторного и инструментального обследования больных, длительным периодом наблюдения. Сформулированные выводы и практические рекомендации полностью основаны на фактических данных, полученных в диссертационной работе. Использованные методы статистического анализа соответствовали поставленным цели и задачам исследования.

Для расчета необходимого объема выборки была использована номограмма Altman D. G. [38]. При мощности исследования 0,8, уровне значимости 0,05,

стандартизированной разнице 0,6, минимальное число обследуемых больных составило 90 человек.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: Конгрессе эндокринологов Сибирского федерального округа (Новосибирск, 2018); 8-м (26-м) Национальном конгрессе эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение» (Москва, 2019); 4-й Российской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Сахарный диабет – 2021: от мониторинга к управлению» (Новосибирск, 2021); Межрегиональной междисциплинарной научно-практической конференции «Современные подходы к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний» (Новосибирск, 2022); конгрессе с международным участием «Сердечная недостаточность 2022» (Москва, 2022).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Актуальные проблемы профилактики, диагностики и лечения внутренних болезней» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, 2022).

Диссертация выполнена в соответствии с темой научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России «Клинико-морфологические, молекулярно-биологические и эпигенетические основы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов и коморбидных состояний в терапевтической клинике», номер государственной регистрации 121061700029-5.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования внедрены в практику работы отделений эндокринологии и кардиологии ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», а также используются в учебном процессе при проведении практических занятий со студентами и ординаторами на

кафедре эндокринологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, в том числе 7 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук, из них 4 статьи в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и систем цитирования (Scopus, PubMed).

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 140 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, характеристики больных, дизайна и методов исследования, главы результатов собственных исследований, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 188 источниками, из которых 156 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 18 таблиц и 13 рисунков.

Личный вклад автора

Автором лично выполнен обзор литературы, проведение клинического осмотра пациентов, отбор больных для исследования согласно критериям включения и исключения, интерпретация данных лабораторного и инструментального обследования, анализ и интерпретация результатов статистической обработки данных, в соавторстве – написание текста печатных работ в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий.

ГЛАВА 1 ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С РАЗВИТИЕМ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Значение N-концевого пропептида натрийуретического гормона В-типа для диагностики хронической сердечной недостаточности и прогноза неблагоприятных сердечно-сосудистых событий

Предположения об эндокринной функции сердца были сделаны в 1956 году, когда Henry J. P. et al. обнаружили увеличение натрийуреза в ответ на дилатацию ЛП. Далее в 1984 г. был выделен и очищен предсердный натрийуретический пептид. В 1988 г. T. Sudoh et al. из головного мозга свиньи выделили мозговой натрийуретический пептид (BNP) и в дальнейшем было обнаружено, что у человека он вырабатывается кардиомиоцитами желудочков и, отчасти, предсердий. К семейству натрийуретических пептидов (НУП) относят также НУП С-типа, продуцируемый эндотелием сосудов. Все три гормона имеют натрийуретический и диуретический эффект [89].

Первоначально BNP секретируется в виде препрогормона, содержащего 134 аминокислотных остатка, который в дальнейшем трансформируется в прогормон из 108 аминокислотных остатков. С помощью ферментов корина и фурина proBNP расщепляется между 76 и 77 остатками на 32-аминокислотный активный (BNP) и N-концевой (NT-proBNP) фрагменты. NT-proBNP является биологически инертным и секретируется в плазму так же, как и BNP [125].

Натрийуретические пептиды осуществляют свои функции путем взаимодействия с высоко аффинными рецепторами на поверхности клеток-мишеней. Выделены 3 типа данных рецепторов: А – для предсердного натрийуретического пептида и BNP, В – для натрийуретического пептида С-типа, С – для всех НУП. А и В рецепторы имеют схожую структуру. При связывании с ними молекул гормона активируется гуанилатциклаза, приводящая к повышению

внутриклеточного циклического гуанозинмонофосфата. Клиренс НУП осуществляется через С-рецептор. Низкая аффинность (около 7 %) BNP к С-рецептору обеспечивает более длительный период его полужизни в плазме крови в сравнении с предсердным натрийуретическим пептидом. Также деградация НУП происходит посредством нейтральных эндопептидаз (неприлизин), присутствующих в клетках сосудов и почечных канальцах. В расщеплении активных форм BNP 1-32 до BNP 3-32, биологическое действие которого снижено и до конца не изучено, участвует дипептидилпептидаза 4 типа. [129]. Но в недавно проведенном метаанализе 9 исследований с динамическим определением BNP и NT-proBNP на фоне терапии ингибиторами дипептидилпептидазы 4 типа не выявлено влияния данных антигипергликемических препаратов на уровень НУП [99].

Из-за различий в клиренсе, NT-proBNP имеет более длительный период полувыведения (120 мин против 20 мин) и более высокие концентрации в плазме (примерно в 6 раз), чем BNP [54].

Натрийуретические пептиды приводят к натрийурезу, диурезу, вазодилатации, улучшению релаксации миокарда и уменьшению миокардиального фиброза через ингибирование синтеза коллагена и активацию матриксной металлопротеиназы, противодействуя неблагоприятным эффектам активированной ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической нервной системы. Основным стимулом для высвобождения BNP и NT-proBNP является повышение напряжения миокарда как результат увеличения конечно-диастолического давления в ЛЖ [10].

Помимо гемодинамических эффектов, система НУП может активировать липолиз, окисление липидов, митохондриальное дыхание и преобразовывать белую жировую ткань в бурую, модулировать продукцию адипокинов, предотвращая развитие инсулинорезистентности и ожирения. Таким образом, сердце играет существенную роль в регуляции баланса энергии в организме [184].

Концентрация BNP и NT-proBNP снижена у людей с ожирением, резистентностью к инсулину, что может способствовать риску

атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) вследствие уменьшения выработки данных гормонов при увеличении миокардиального напряжения [133]. Это связано с нарушением передачи сигналов после связывания BNP с рецептором типа А в скелетных мышцах и жировой ткани, а также с гиперактивацией С-рецепторов, ответственных за клиренс НУП. При ожирении обнаружено снижение экспрессии А-рецепторов в мышечной ткани. Также имеются сообщения о снижении синтеза BNP при представленных метаболических нарушениях. Таким образом, низкий уровень НУП может быть не только следствием, но и причиной ожирения [184].

Обратная взаимосвязь NT-proBNP с массой тела, ИМТ и окружностью талии показана в крупнейшем популяционном исследовании молодых здоровых людей [76]. Интересные данные получены в работе Baldassarre S. et al., которые показали, что ИМТ, индекс тканевой инсулинорезистентности (НОМА-IR) и высокочувствительный С-реактивный белок были обратно взаимосвязаны с уровнем NT-proBNP у больных ожирением. Но у больных СД2 без ожирения уровень данного биомаркера ХСН оказался выше, чем у больных без диабета, а сочетание СД2 и ожирения занижало показатели NT-proBNP. Кроме того, в данной работе продемонстрирована обратная взаимосвязь NT-proBNP с маркером воспаления – высокочувствительным С-реактивным белком у больных ожирением, но у больных СД2 ассоциация между двумя указанными показателями становилась прямой. Авторы исследования предполагают повышение NT-proBNP у больных СД2 с вероятностью наличия у них субклинической сердечно-сосудистой патологии [133].

Okamoto C. et al. обследовали 675 человек с нормальным уровнем BNP (< 35 пг/мл) без установленных АССЗ и выявили обратную взаимосвязь данного гормона с индексом тканевой инсулинорезистентности (НОМА-IR) независимо от ИМТ и окружности талии. При этом ассоциация между указанными показателями терялась при уровне BNP 35–100 пг/мл (n = 836). Кроме того, авторами исследования выявлено увеличение частоты концентрического ремоделирования ЛЖ при снижении BNP и повышении индекса НОМА-IR. Вероятно, это связано с

отсутствием гипертрофических стимулов для повышения BNP в обследованной когорте и чувствительностью миокарда ЛЖ к низкому базальному уровню данного гормона. В тоже время известно, что гипертрофия ЛЖ приводит к повышению BNP и NT-proBNP, но может подавлять защитный эффект НУП [119].

Нарушение функции почек приводит к повышению BNP и, в большей степени, NT-proBNP, что, вероятно, связано с его более длительным периодом полужизни в плазме крови. Причина увеличения концентрации НУП при почечной дисфункции является многофакторной, и, вероятно, связана не только со снижением пассивного почечного клиренса [90; 150].

Уровень BNP и NT-proBNP в плазме крови ниже у мужчин, чем у женщин и увеличивается с возрастом [82; 90]. Ассоциация NT-proBNP с возрастом и полом показана в крупном популяционном исследовании 39 937 молодых здоровых жителей Южной Кореи. Однако, у женщин выявлена более слабая связь между увеличением возраста и повышением уровня NT-proBNP, чем у мужчин [76]. Относительный дефицит НУП у мужчин может способствовать более высокому риску ГБ и сердечно-сосудистых заболеваний. Однако, половые различия в уровне BNP и NT-proBNP менее выражены у больных ХСН. На сегодняшний день отсутствует зависимость пороговых значений биомаркеров для диагностики ХСН в зависимости от пола [82].

В исследовании, включавшем 1 079 пожилых людей, обнаружена наибольшая корреляция NT-proBNP с хронологическим возрастом и смертью от любых причин по сравнению с другими биохимическими показателями (гемоглобин, креатинин, скорость оседания эритроцитов и т. д.) [82]. Увеличение BNP и NT-proBNP у пожилых людей, вероятно, связано с возрастным снижением растяжимости ЛЖ и функции почек [54].

Предсердные аритмии (фибрилляция и трепетание предсердий) ассоциированы с повышением BNP и NT-proBNP. Предполагается, что повышение НУП у больных с фибрилляцией или трепетанием предсердий связано с высвобождением пептидов, продуцируемых в предсердиях, но нельзя исключить влияние напряжения миокарда желудочков вследствие тахикардии [90].

Основная клиническая значимость измерения BNP и NT-proBNP как биомаркеров миокардиального стресса заключается в подтверждении или исключении, а также оценки тяжести и прогноза СН [90].

Измерение BNP и NT-proBNP в неотложной медицине помогает дифференцировать одышку сердечной и легочной этиологии: чем выше уровень гормонов, тем более вероятно наличие у больного СН. Важно отметить, что у лиц с хронической обструктивной болезнью легких может присутствовать и ранее не подозревавшаяся ХСН. Кроме того, у пациентов с легочной гипертензией и дисфункцией правого желудочка на фоне легочной патологии повышается уровень BNP и NT-proBNP, что является отражением перегрузки и дисфункции правого желудочка [90].

Концентрация НУП в плазме крови у больных с острой одышкой по причине СН выше, чем у больных с постепенным развитием симптомов СН. Уровень BNP < 100 пг/мл, NT-proBNP < 300 пг/мл исключает острую сердечную недостаточность. Уровень BNP > 400 пг/мл и NT-proBNP > 450 пг/мл у больных до 50 лет, > 900 пг/мл у больных 50–75 лет и > 1 800 пг/мл у больных старше 75 лет при наличии одышки свидетельствует в пользу острой СН (высокое давление наполнения ЛЖ). При постепенном появлении симптомов и признаков, вызванных структурными и/или функциональными изменениями сердца, повышение уровня BNP > 35 пг/мл или NT-proBNP > 125 пг/мл может свидетельствовать о наличии у больного ХСН [29, 90, 179]. BNP и NT-proBNP включены в универсальное определение СН, предложенное группой научных обществ [179].

Данные, приведенные в рекомендациях по диагностической ценности НУП, получены из исследований, преимущественно включавших больных с наличием систолической дисфункции ЛЖ. Диагностическая ценность НУП у больных ХСНсФВ противоречива, особенно при наличии ожирения [118]. Уровни BNP и NT-proBNP могут не превышать норму при ХСНсФВ, подтвержденной инвазивными методами диагностики. Кроме того, имеются данные о высокой изменчивости BNP и NT-proBNP при повторных измерениях [95].

У больных ХСНсФВ чаще наблюдается более низкий уровень NT-proBNP и BNP, чем у больных ХСН со сниженной ФВ при сопоставимой величине конечно-диастолического давления в ЛЖ. Это объясняется корреляцией уровня НУП с диастолическим напряжением стенки ЛЖ, которое повышается при увеличении размера полости ЛЖ (при ХСН со сниженной ФВ) [53].

Результаты многих исследований свидетельствуют о прогностическом значении BNP и NT-proBNP у больных СН. У больных, госпитализированных по поводу острой СН, уровень $BNP \geq 250$ пг/мл при выписке повышал риск неблагоприятных исходов (смерти и повторных госпитализаций), особенно в сочетании с ухудшением функции почек за медиану периода наблюдения 1 206 дней [142]. Salah K. et al. показали, что чем ниже уровень NT-proBNP, измеренный во время госпитализации по поводу острой декомпенсации СН при поступлении или выписке, тем меньше смертность от любых причин в течение 6 месяцев у больных ХСН с сохраненной, сниженной и умеренно сниженной ФВ ЛЖ. При этом у больных СН с сохраненной ФВ ЛЖ уровень биомаркера был ниже, чем у больных СН со сниженной и умеренно сниженной ФВ ЛЖ. Авторы исследования сделали вывод о том, что у больных СН с сохраненной ФВ ЛЖ прогноз сопоставим с больными ХСН со сниженной и умеренно сниженной ФВ ЛЖ при более низком уровне NT-proBNP за счет чаще встречающейся сопутствующей патологии (ГБ, фибрилляция предсердий, анемия) [147].

Согласно результатам исследования EMREROR – Reduced (Empagliflozin Outcome Trial in Patients With Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction), больные ХСН со сниженной ФВ и уровнем NT-proBNP в пределах высокого квартиля ($\geq 3\,480$ пг/мл) по сравнению с больными, у которых уровень биомаркера находился в низком квартиле ($< 1\,115$ пг/мл), риск смерти от АССЗ и госпитализации по поводу декомпенсации СН был выше в 4–6 раз. Прием ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа эмпаглифлозина в дозе 10 мг в сутки снижал риск неблагоприятных событий независимо от исходного уровня NT-proBNP [77].

В субанализе исследования TRA 2°P-TIMI 50 (Thrombin Receptor Antagonist

in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events – Thrombolysis in Myocardial Infarction 50) показано, что BNP является независимым предиктором риска госпитализации по поводу декомпенсации СН у больных со стабильной ИБС за 3 года наблюдения с неизменной прогностической эффективностью при наличии или отсутствии СД2 [58].

Представляет интерес изучение роли BNP и NT-proBNP для прогноза НССС у людей с различным уровнем артериального давления (АД), так как ГБ ассоциирована с повышенным риском неблагоприятных исходов. В проспективном исследовании, включавшем 9 309 участников исследования ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) без установленных АССЗ (средний возраст обследованных лиц – $(62,6 \pm 5,6)$ года, 41,7 % мужчин, медиана периода наблюдения – 16,3 года) показано, что больные с уровнем систолического АД в пределах 120–130 мм рт. ст. и NT-proBNP ≥ 100 пг/мл имеют более высокий риск развития НССС (коронарная болезнь сердца, ОНМК, госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН, смерть от сердечно-сосудистых заболеваний и от любых причин) по сравнению с лицами, у которых систолическое АД было более 140 мм рт. ст. и NT-proBNP < 100 пг/мл. Наибольшая частота НССС была у больных NT-proBNP ≥ 300 пг/мл независимо от уровня систолического АД [43].

Прогностическая роль BNP и NT-proBNP показана в различных когортах больных СД2. В субанализе исследования ELIXA (Evaluation of Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes After Acute Coronary Syndrome During Treatment With Lixisenatide), включавшем больных СД2 с перенесенным острым коронарным синдромом в течение предшествующих 180 дней, BNP и NT-proBNP определяли исходно и через 6 мес. наблюдения ($n = 5\,393$) в 1-м периоде и через 18 и 24 мес. во 2-м периоде ($n = 1\,613$). Показано, что однократное повышение уровня биомаркеров ассоциировано с увеличением риска неблагоприятных исходов (смерть от сердечно-сосудистых заболеваний или госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН) в течение 6 мес. наблюдения. Увеличение концентрации BNP и NT-proBNP в динамике в большей степени влияло на прогноз исходов [158]. В субанализе исследования EXAMINE

(Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care), в которое также включали больных СД2 с недавно перенесенным острым коронарным синдромом ($n = 5\,154$, медиана возраста 61 год, 67,7 % мужчин) показана взаимосвязь повышения уровня NT-proBNP с неблагоприятными исходами: смертью от сердечно-сосудистых заболеваний, госпитализациями в связи с декомпенсацией ХСН, назначением петлевых диуретиков и увеличением биомаркера в динамике через 6 месяцев за период наблюдения 1,5 года [62]. Ранее при анализе данных больных СД2, которых включали в это же исследование, была выявлена сильная взаимосвязь между повышением уровня NT-proBNP, определенным исходно (через 15–90 дней после острого коронарного синдрома) и через 6 месяцев, и увеличением частоты госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний за 2 года наблюдения [160].

Malachias M. V. B. et al. изучали дискриминационную способность NT-proBNP в развитии НССС или смерти от любых причин за 2,6 года наблюдения у больных СД2 ($n = 5\,509$) с альбуминурией и/или установленными АССЗ – участников исследования ALTITUDE (Aliskiren in Type 2 Diabetes Using Cardiorenal Points). Прогностическое значение биомаркера в отношении смерти от любых причин и для НССС в представленной выборке было сопоставимо с моделью, включавшей 20 традиционных клинико-лабораторных параметров риска [132].

Prausmuller S. et al. изучали прогностическое значение NT-proBNP, шкалы SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) и модели, предложенной Европейским обществом кардиологов и Европейской ассоциацией по изучению диабета у 1 690 больных СД2 (медиана возраста – 63 года, 46 % женщин) с установленными АССЗ в 18,4 % случаев. Около половины больных СД2 имели NT-proBNP > 125 пг/мл. При повышенном уровне биомаркера отмечено увеличение риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в 7,2 раза, смерти от любых причин – в 3,1 раз по сравнению с показателями NT-proBNP в пределах референсных значений ($p < 0,001$) за 10 лет наблюдения. NT-proBNP оказался

более специфичным маркером риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, чем риска смерти от любых причин [138]. В исследовании Sabbatinelli et al. показана прогностическая роль NT-proBNP у больных СД2 для развития НССС (инфаркт миокарда, ОНМК, жизнеугрожающие аритмии, смерть от любых причин) за 15 лет наблюдения [150].

В российском исследовании, включавшем 72 больных СД2 без установленных АССЗ, исходное повышение уровня NT-proBNP более 80 пг/мл оказалось одним из факторов развития ХСНсФВ через 3 года наблюдения [39].

В субанализе исследования DECLARE-TIMI 58 (Dapagliflozin Effect on CardiovascuLAR Events), включавшем 14 565 больных СД2 (средний возраст – 63,9 лет, медиана исходного уровня NT-proBNP – 75 [35; 165] пг/мл) показано, что повышение уровня биомаркера увеличивает риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН за медиану наблюдения 4,2 года [156].

Таким образом, НУП являются маркерами диагностики острой и хронической СН при наличии у больного симптомов и признаков, характерных для СН. Показана прогностическая роль BNP и NT-proBNP при АССЗ, а также в различных когортах больных СД2. Актуальна оценка значения NT-proBNP для прогноза неблагоприятных исходов у больных СД2 среднего возраста без симптомов и признаков сердечной недостаточности в настоящем и прошлом.

1.2 Значение инсулинорезистентности и хронической гипергликемии для развития сердечно-сосудистых заболеваний и хронической сердечной недостаточности при сахарном диабете 2-го типа

Инсулинорезистентность – это состояние, определяемое сниженным ответом на инсулин в тканях-мишенях. Она является одним из ключевых механизмов патогенеза СД2 [106]. Инсулинорезистентность способствует нарушению энергетического обмена в сердечной мышце, усилению воспаления и гипертрофии, липо- и глюкотоксичности, нарушению функции митохондрий и

продукции активных форм кислорода, аккумуляции конечных продуктов гликирования, нарушению кальциевого гомеостаза и нейрогормональным изменениям [69].

Передача сигналов инсулина начинается с его связывания с инсулиновым рецептором, приводя к активации сигнального пути фосфатидилинозитол-3-киназы и протеинкиназы В (PI3K-Akt), транслокации белка-переносчика глюкозы GLUT4 к клеточной мембране, стимуляции митохондриального окисления глюкозы и торможению окисления свободных жирных кислот. При СД2 снижается передача сигналов по пути PI3K-Akt и экспрессия GLUT4 [106].

Инсулинорезистентность приводит к повышению окисления свободных жирных кислот в миокарде (липотоксичности) и снижению окисления глюкозы. Потребление миокардом кислорода увеличивается, эффективность работы сердца снижается, и развивается его систолическая и диастолическая дисфункция. Отсутствие подавляющего действия инсулина на жировую ткань приводит к высвобождению жирных кислот из адипоцитов в кровоток, что приводит к повышению уровня свободных жирных кислот в плазме крови. Липотоксичность может приводить к гибели кардиомиоцитов и обширному замещению фиброзом, потому что гипергликемия повышает активность протеинкиназы С в фибробластах [137].

Инсулинорезистентность приводит к нарушению метаболизма кетонов в миокарде и энергодефициту. Кроме того, она способствует снижению окисления аминокислот с разветвленной цепью, что опосредует нарушение передачи сигналов инсулина и уменьшение окисления глюкозы в миокарде [69].

Утилизация и окисление глюкозы в миокарде больных СД2 снижены. При этом хроническая гипергликемия приводит к повышенному потоку глюкозы в кардиомиоциты, что активирует метаболизм глюкозы в сердечной мышце по полиоловому пути. Гипергликемия вызывает оксидативный стресс, дисфункцию митохондрий, повышение активности протеинкиназы С, накопление конечных продуктов гликирования, образование свободных радикалов [74].

При хронической гипергликемии развивается митохондриальная

дисфункция. На дисфункцию митохондрий в большей степени влияет активация гексозамин-биосинтетического пути. Нарушения митохондриального окислительного метаболизма и образование митохондриальных активных форм кислорода происходит как при ХСН, так и при СД2. Многие исследования предполагают, что гиперпродукция активных форм кислорода как результат митохондриальной дисфункции является ведущей причиной развития диабетической кардиомиопатии и развивается в результате окисления свободных жирных кислот [152]. Гиперпродукция активных форм кислорода в миокарде активирует многие важные медиаторы патологических сигнальных каскадов, например, протеинкиназу C, митоген-активированную протеинкиназу.

Развитию и прогрессированию диабетической кардиомиопатии в условиях хронической гипергликемии и инсулинорезистентности способствует хроническое низкоуровневое воспаление, характеризующееся повышением молекул клеточной адгезии и усиленной инфильтрации макрофагами, приводящей к высвобождению провоспалительных цитокинов – фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкина 6 (ИЛ-6) и других. Увеличение количества провоспалительных цитокинов в кардиомиоцитах происходит благодаря активации активными формами кислорода провоспалительного транскрипционного ядерного фактора κ B. Гиперрегуляция передачи сигналов воспаления приводит к апоптозу кардиомиоцитов, гипертрофии и профибротическому ответу за счет ремоделирования внеклеточного матрикса. Основным кардиальным цитокином, активирующим фибробласты, является трансформирующий фактор роста – β , что приводит к выработке белков внеклеточного матрикса, увеличивает выработку коллагена и снижает деградацию внеклеточного матрикса [121]. Воспаление также способствует эндотелиальному и микрососудистому повреждению и, как следствие, ишемии миокарда. Гиперинсулинемия, являющаяся результатом инсулинорезистентности, способствует гипертрофии кардиомиоцитов через стимуляцию ростовых факторов, приводит к фиброзу миокарда [51].

Нарушение передачи сигналов инсулина по пути

фосфатидилинозитол-3-киназы и протеинкиназы влечет за собой снижение активности кальциевой АТФ-азы и, как следствие, повышение внутриклеточного уровня кальция, способствует увеличению жесткости миокарда и диастолической дисфункции [107].

Инсулинорезистентность является причиной снижения активации эндотелиальной NO-синтазы и уровня оксида азота, приводит к нарушению коронарной микроциркуляции вследствие снижения расслабления гладкомышечных клеток коронарных артерий, а также к низкой активности протеинкиназы G в кардиомиоцитах, что способствует развитию гипертрофии ЛЖ [137].

Длительная хроническая гипергликемия при СД2 приводит к увеличению количества конечных продуктов гликирования. Они запускают процесс образования перекрестных связей коллагена и увеличения жесткости сердца и сосудов. Конечные продукты гликирования накапливаются в тканях, подвергающихся гипергликемии в результате неферментативной реакции между восстановленными сахарами и белками и способны повреждать миокард как напрямую, так и через повышение концентрации свободных радикалов [137]. Наличием конечных продуктов гликирования можно объяснить развитие ХСН у больных СД в результате ДД ЛЖ и увеличения толщины стенки ЛЖ при отсутствии ГБ. На сегодняшний день доказано, что индукция гексозамин-биосинтетического пути вносит важный вклад в прогрессирование сердечной дисфункции при СД [101].

Автономная нейропатия, проявляющаяся как гиперактивация симпатической нервной системы и снижение функционирования парасимпатической нервной системы, приводит к системной и коронарной сосудистой дисфункции, а также к ухудшению работы кардиомиоцитов [101]. Повышение активности симпатической нервной системы у больных СД2 развивается вследствие гипергликемии, гиперинсулинемии, инсулинорезистентности и опосредует гипертрофию и фиброз миокарда. Распространенность кардиоваскулярной формы автономной нейропатии у

больных СД2 достаточно высока и может достигать 71,3 % [7].

Сахарный диабет 2-го типа, способствуя развитию атеросклероза, повышает риск развития и тяжесть стабильной ИБС. Автономная нейропатия приводит к формированию атипичных и безболевых форм ИБС при СД [21]. В российском исследовании показано, что сочетание СД2 и стабильной ИБС повышает риск развития НССС в 2,55 раза [22]. При СД2 нарушено формирование коллатеральных сосудов как компенсаторный ответ на ишемию при окклюзии коронарных артерий. Shen Y. et al. установили, что при сочетании тяжелого коронарного атеросклероза с наличием СД2 существует длительное диффузное поражение сосудов малого калибра. Последнее может уменьшать градиент давления между коллатеральной «артерией-донором» и «артерией-реципиентом», ограничивая рост и функцию коллатеральных сосудов [155]. Преобладание дистального коронаросклероза и его диффузное поражение при СД2 и стабильной ИБС было также обнаружено отечественными исследователями [20].

Таким образом, механизмы, вовлеченные в патофизиологию СД2, могут поражать сердце через структурное, метаболическое и функциональное ремоделирование.

Золотым стандартом определения инсулинорезистентности является метод эугликемического гиперинсулинемического клэмпа, основанный на внутривенной инфузии инсулина и инфузии глюкозы [71]. Но данный метод является дорогостоящим и трудно выполнимым. Поэтому в рутинной клинической практике и клинических исследованиях используются косвенные методы оценки инсулинорезистентности. Чаще всего с данной целью определяется гомеостатическая модель оценки инсулинорезистентности (индекс НОМА-IR), учитывающая уровень инсулина и глюкозы натощак и отражающая печеночную инсулинорезистентность [70].

При обследовании 572 человек без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний, часть из которых имела СД2, выявлена ассоциация индекса НОМА-IR с субклинической дисфункцией ЛЖ, которую оценивали с помощью измерения продольного систолического сжатия ЛЖ. В

данном исследовании выявлено, что у больных СД2 индекс массы миокарда ЛЖ был больше, чем у обследованных лиц с нормальным метаболизмом глюкозы. Также в группе больных СД2 определены более выраженные нарушения диастолической функции ЛЖ [92]. В другом исследовании 485 больных без СД2, перенесших острый инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST, обнаружено, что дилатация ЛЖ через 12 месяцев была более выражена при исходном повышении значения HOMA-IR, а также при наличии нарушения гликемии натощак или нарушения толерантности к глюкозе [104].

В исследовании Wang S. et al. у 3 185 больных СД2 показана ассоциация индекса триглицериды/глюкоза (ТГ/глюкоза), но не индекса HOMA-IR с артериальной жесткостью, определенной с помощью измерения плече-лодыжечной пульсовой волны [165].

Взаимосвязь индекса HOMA-IR с НССС также установлена в клинических исследованиях. Выявлено, что $\text{HOMA-IR} > 3,13$ является предиктором неблагоприятного прогноза у больных стабильной ИБС, перенесших чрескожное коронарное вмешательство, часть из которых имели СД2 [23]. С другой стороны, не обнаружена ассоциация индекса HOMA-IR с НССС у больных СД2, перенесших острый коронарный синдром [93].

При анализе данных 4 крупных популяционных исследований обнаружено, что ожирение, инсулинорезистентность, нарушение гликемии натощак и ГБ ассоциированы с развитием ХСНсФВ за 12 лет наблюдения. Показано, что увеличение индекса HOMA-IR повышает риск развития ХСНсФВ, но не ХСН со сниженной ФВ ЛЖ в отдаленном периоде наблюдения. Кроме того, индекс HOMA-IR может частично опосредовать взаимосвязь ожирения с развитием ХСНсФВ [169].

Гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) является интегральным показателем гликемии за три месяца. Данный показатель наиболее часто используется для оценки компенсации СД и признается ключевым суррогатным маркером развития диабетических осложнений. На протяжении многих лет обсуждается роль HbA_{1c} для прогноза НССС у больных СД2. В систематическом обзоре и метаанализе

исследований по HbA_{1c} (как фактора риска НССС при СД2) показана взаимосвязь хронической гипергликемии со смертностью. Установлен оптимальный уровень HbA_{1c} от 6 до 8 %, связанный с наименьшим риском общей и сердечно-сосудистой смерти у больных СД2. Риск смерти от всех причин у больных СД2 оказался повышен не только при $\text{HbA}_{1c} > 8 \%$, но и при $\text{HbA}_{1c} < 6 \%$, что может быть связано с увеличением частоты эпизодов гипогликемии на проводимой сахароснижающей терапии [85]. По результатам крупных исследований – ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease-PreterAx and DiamicroN Controlled Evaluation), VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) не обнаружено преимущества интенсивного гликемического контроля, оцениваемого по HbA_{1c} , по сравнению с традиционным лечением у больных СД2. Это объясняется небольшой продолжительностью исследований, а также длительным течением диабета, особенно в исследованиях ACCORD и VADT. Кроме того, они были проведены до введения в клиническую практику классов антигипергликемических препаратов с доказанной сердечно-сосудистой безопасностью или эффективностью в снижении НССС [168].

Широко обсуждается важность строгого контроля гликемии в максимально ранние сроки с момента постановки диагноза СД с учетом формирования «положительной метаболической памяти» и профилактики развития не только микрососудистых, но и макрососудистых осложнений [8]. В исследовании, включавшем 34 737 больных СД2, при продолжительности наблюдения 13 лет показано, что $\text{HbA}_{1c} > 6,5 \%$ в течение 1 года после постановки диагноза был ассоциирован с повышением риска микрососудистых и макрососудистых осложнений по сравнению с $\text{HbA}_{1c} < 6,5 \%$, а длительные периоды воздействия $\text{HbA}_{1c} > 8 \%$ были связаны с увеличением риска смерти и микрососудистых осложнений [174]. С другой стороны, в работе Su W. Y. et al., предикторами НССС у 3 524 больных СД2 за 6 лет наблюдения были повышение уровня глюкозы натощак и индекса триглицериды-глюкоза (ТГ/глюкоза) как маркера инсулинорезистентности, но не уровня HbA_{1c} и триглицеридов [66].

В крупном ретроспективном когортном исследовании, основанном на анализе электронных медицинских карт 54 452 больных СД2 без установленной ХСН, разработана модель оценки риска госпитализации по поводу декомпенсации СН за 5 лет наблюдения, в которую вошли такие параметры, как уровень HbA_{1c} , мочевины, альбумина, систолического АД, а также возраст, наличие стабильной ИБС, фибрилляции предсердий, хронической болезни почек, курение [34].

Имеются данные, что постпрандиальная гипергликемия и гипертриглицеридемия являются важными предикторами НССС при СД2, усиливая воспаление, эндотелиальную дисфункцию, гиперкоагуляционный статус и другие атерогенные изменения [143]. В исследовании 379 больных СД2, получавших терапию метформином и статинами, выявлена положительная корреляция постпрандиальной гипергликемии с уровнем атерогенного холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП). В данной работе продемонстрировано, что больные СД2 со сходным уровнем HbA_{1c} могут иметь разный уровень постпрандиальной гипергликемии, взаимосвязанный с развитием стабильной ИБС [61]. В другом небольшом исследовании показано влияние постпрандиальной гликемии на прогрессирование кальцификации коронарных артерий у больных СД2 [109].

Таким образом, инсулинорезистентность и хроническая гипергликемия ассоциированы с развитием сердечно-сосудистых заболеваний и хронической сердечной недостаточности у больных СД2.

1.3 Влияние высокой вариабельности гликемии на развитие хронической сердечной недостаточности и сердечно-сосудистых катастроф

В дополнении к влиянию хронической гипергликемии на развитие сосудистых осложнений и ХСН при СД2, все больше внимания уделяется повышению вариабельности глюкозы крови как независимого фактора риска развития диабетических ангиопатий [68]. У больных СД могут наблюдаться

выраженные колебания уровня глюкозы крови как в течение суток, так и в различные дни.

Исследования *in vivo* на моделях животных показали, что высокая вариабельность гликемии в большей степени, чем хроническая гипергликемия, вызывает эндотелиальную дисфункцию через повышение продукции активных радикалов кислорода и маркеров воспаления [136]. Исследования *in vitro* на эндотелиальных клетках сетчатки, коронарных артерий и пупочной вены также продемонстрировали более тесную взаимосвязь вариабельности гликемии с эндотелиальной дисфункцией и сердечно-сосудистыми осложнениями по сравнению с хронической гипергликемией [178].

Высокая вариабельность гликемии связана с риском транзиторной гипергликемии, а также с риском гипогликемии, оказывающей неблагоприятные эффекты на сердечно-сосудистую систему через вазоконстрикцию, повышение активации факторов свертывания и эндотелиальную дисфункцию [166].

Вариабельность гликемии условно разделяют на долгосрочную, основанную на серийных определениях HbA_{1c} , уровня глюкозы в плазме натощак и постпрандиальной глюкозы в течение длительного периода времени и краткосрочную (внутрисуточную и межсуточную) [60]. Анализ вариабельности гликемии может быть проведен на основании данных, полученных при измерении глюкозы в лабораторных условиях, данных, хранящихся в памяти глюкометра или данных, полученных в ходе непрерывного мониторинга глюкозы в интерстициальной жидкости [12]. Существуют разные индексы вариабельности гликемии. Однако, в настоящее время нет единого мнения о том, какой из математических индексов является наиболее точным и оптимальным для определения вариабельности гликемии [166]. В рутинной клинической практике наиболее доступными методами оценки как долгосрочной, так и краткосрочной вариабельности гликемии являются расчет стандартного отклонения (SD) и коэффициента вариации (CV) гликемии. Стандартное отклонение гликемии показывает распределения измеренных значений гликемии относительно среднего, CV гликемии показывает, какой процент от среднего составляет SD.

Чем меньше SD, тем более устойчивый уровень глюкозы с минимальными колебаниями имеет пациент в течение дня. Однако, SD гликемии зависит от среднего уровня глюкозы: чем выше средний уровень гликемии, тем выше SD. Коэффициент вариации корректирует данную зависимость, поэтому использование CV является более предпочтительным, чем SD [87].

В исследованиях показана ассоциация долгосрочной вариабельности гликемии по изменчивости HbA_{1c} и/или глюкозы плазмы натощак с риском сердечно-сосудистых осложнений и смерти от всех причин. Cardoso C. R. L. et al. выявили взаимосвязь повышения вариабельности уровня HbA_{1c} и гликемии натощак с НССС и смертью от любых причин у 654 больных СД2 за медиану периода наблюдения 9,3 года [117]. В другой работе показана ассоциация высокой вариабельности гликемии натощак с повышением риска развития инфаркта миокарда, инсульта, смерти от любых причин за 8-летний период наблюдения у больных СД; при этом, риск неблагоприятных исходов увеличивался с возрастом и длительностью диабета [83]. В исследовании, включавшем 4 532 больных СД2 с ретинопатией и атерогенной дислипидемией выявлено, что повышение вариабельности HbA_{1c} взаимосвязано с НССС и прогрессированием хронической болезни почек за период наблюдения 38 месяцев, особенно при среднем уровне HbA_{1c} < 7 % [45]. Полученные данные указывают на негативные последствия повышения вариабельности гликемии не только у больных с высоким метаболическим риском, но и при относительно хорошо контролируемом СД2. Slieker R. C. et al. показали, что высокие показатели CV гликемии натощак в первые 5 лет после постановки диагноза СД2, по сравнению с низкими, ассоциированы с дебютом диабета в более молодом возрасте, а также с более высоким ИМТ, более высоким уровнем триглицеридов и более низким – холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и более ранним началом инсулинотерапии. Повышение CV гликемии натощак оказалось взаимосвязано с увеличением частоты развития ретинопатии, макрососудистых осложнений СД и смерти, независимо от традиционных факторов сердечно-сосудистого риска [187]. В работе, включавшей 1 659 больных

СД2 – участников VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial), обнаружено, что вариабельность гликемии натощак, измеренная с помощью CV, взаимосвязана с развитием сердечно-сосудистых осложнений в группе интенсивного гликемического контроля со средним уровнем HbA_{1c} 6,9 %, но не в группе стандартного контроля со средним уровнем HbA_{1c} 8,4 % за период наблюдения 5,6 года. Средний возраст больных СД2 в данном исследовании составил около 60 лет, и 40 % из них исходно имели АССЗ [181]. Ассоциация долгосрочной вариабельности гликемии натощак со смертностью от любых причин (но не с сердечно-сосудистыми событиями) выявлена в субанализе исследования ALLHAT (The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) за 5 лет наблюдения. Но у больных СД2 (35,3 % от общего количества участников) данная взаимосвязь не достигла статистической значимости. Авторы исследования предполагают недооценку истинного количества больных СД2 в проведенном исследовании, так как в нем не измеряли уровень постприандиальной гликемии и HbA_{1c} [186].

Имеются данные об ассоциации вариабельности глюкозы плазмы натощак с субклиническими изменениями структуры и функции левого желудочка у 455 больных СД2 без признаков явной ХСН за период наблюдения 4,7 года, особенно при уровне HbA_{1c} более 7 % [185]. В проведенном субанализе исследования ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), который включал больных СД2 без ХСН на момент первичного обследования и в течение трех лет наблюдения, была показана взаимосвязь повышения вариабельности HbA_{1c} , а также гликемии натощак с увеличением риска развития ХСН как при стандартном, так и при интенсивном гликемическом контроле, за медиану периода наблюдения 6,4 года [42].

На сегодняшний день остается неизученной взаимосвязь долгосрочной вариабельности гликемии с краткосрочной. Также не было исследований, изучавших влияние долгосрочной вариабельности гликемии на образование активных форм кислорода [162].

В литературе имеются данные о взаимосвязи краткосрочной

вариабельности с микро- и макрососудистыми осложнениями СД2. Выявлена ассоциация повышения краткосрочной вариабельности гликемии (SD и CV, время в целевом диапазоне и др. индексы) с тяжестью диабетической ретинопатии и степенью выраженности альбуминурии [47]. Повышение вариабельности гликемии (J-индекс) во время госпитализации по поводу ОНМК у 674 больных СД2 оказалось взаимосвязано с НССС (инфаркт миокарда, повторный эпизод ОНМК, смерть от сердечно-сосудистых заболеваний) за 3-месячный период наблюдения [144]. Повышение SD гликемии $> 2,7$ ммоль/л у больных СД2 в остром периоде инфаркта миокарда оказалось сильным независимым предиктором неблагоприятных исходов (повторный острый инфаркт миокарда, острая СН, смерть от сердечно-сосудистых заболеваний) за период наблюдения 16,9 месяца [88].

В работе Andersen A. определена взаимосвязь высокой вариабельности гликемии, но не гипогликемии, с сердечными аритмиями у 21 больного СД2 на инсулинотерапии. Данная ассоциация была более тесной в ночное, чем в дневное время [48]. В другом небольшом исследовании показано, что параметры вариабельности гликемии – SD и средняя амплитуда колебаний гликемии MAGE, взаимосвязаны с уязвимостью коронарных бляшек у больных СД2, дисгликемией и у людей без нарушений углеводного обмена [67]. Обнаружено, что повышение вариабельности гликемии в течение 24 ч после аортокоронарного шунтирования является предиктором фибрилляции предсердий [103].

Таким образом, данные экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о высоком риске развития микро- и макрососудистых осложнений СД при увеличении вариабельности гликемии. Однако, остается недостаточно изученной взаимосвязь долгосрочной вариабельности гликемии с краткосрочной и влияние последней на развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов при СД2.

1.4 Ассоциация снижения толерантности к физической нагрузке с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных сахарным диабетом 2-го типа

Хроническая сердечная недостаточность является не единственным патологическим диагнозом, а клиническим синдромом, характеризующимся типичными симптомами (одышка, отеки лодыжек, усталость и др.), которые могут сопровождаться объективными данными (повышение давления в яремных венах, хрипы в легких и периферические отеки), вызванным структурными или функциональными сердечными нарушениями, что приводит к снижению сердечного выброса и/или повышению внутрисердечного давления в покое или при нагрузке [29, 79].

Известно, что ИБС и ГБ являются основными причинами ХСН в Российской Федерации. Различные кардиомиопатии, в том числе диабетическая, занимают 3-е место в этиологии ХСН [29]. С другой стороны, СД2 и ГБ часто сочетаются друг с другом за счет общих патофизиологических аспектов, связанных с инсулинорезистентностью и ожирением [139]. Наличие СД2 повышает риск развития стабильной ИБС в 2–4 раза [3]. Поэтому, основные этиологические причины ХСН сочетаются между собой.

Диагностика ХСН основана на появлении типичных симптомов – одышки, утомляемости, учащенного сердцебиения, что приводит к снижению переносимости физической нагрузки. Однако, симптомы, характерные для ХСН неспецифичны. Наличие одышки при физической нагрузке показало высокую чувствительность, но низкую специфичность (около 50 %) для диагностики СН [95]. Кроме того, жалобы на слабость и быструю утомляемость при физической нагрузке характерны для хронической гипергликемии при декомпенсированном СД2 [3]. Инсулинотерапия, назначаемая больным СД, может приводить к задержке натрия и жидкости, способствовать увеличению массы тела, увеличивать частоту гипогликемии и последующей активации симпатической нервной системы и способствовать появлению одышки и снижения толерантности

к физической нагрузке [105]. У больных СД отмечена высокая частота автономной нейропатии, которая приводит к гиперактивации симпатической нервной системы и появлению тахикардии [164]. Одышка может быть эквивалентом боли, возникающей при физической нагрузке у больных стабильной ИБС [26].

Снижение толерантности к физической нагрузке коррелирует с развитием ХСН и неблагоприятными исходами у больных СД2. Оно может возникать при СД2 достаточно рано и при хорошем гликемическом контроле даже при отсутствии установленных АССЗ. Снижение переносимости физической нагрузки происходит в результате сложного взаимодействия между системными (ожирение, автономная и эндотелиальная дисфункция, саркопения, инсулинорезистентность, хроническое воспаление) и сердечно-сосудистыми факторами (снижение сердечного резерва вследствие систолической и диастолической дисфункции ЛЖ, дисфункции ЛП, нарушение энергетики миокарда, липотоксичность, коронарная микрососудистая дисфункция). Развиваются аномалии в работе мышечной системы вследствие снижения мышечной перфузии, потребления кислорода, плотности капилляров, повышения внутримышечного жира, изменения типа мышечных волокон. Существуют литературные данные, показывающие взаимосвязь снижения переносимости нагрузок со смертью как от сердечно-сосудистых, так и от других причин, а также с развитием ХСН [52].

Кардиореспираторный тест является наиболее значимым методом определения толерантности к физической нагрузке, так как оценивает пиковое потребление кислорода и не только сердечно-сосудистую, но и дыхательную, и костно-мышечную системы, задействованные в транспорте и утилизации кислорода [57]. Однако, проведение данного исследования ограничено в рутинной клинической практике, так как требует наличия специального оборудования и обученного персонала. Эквивалентом субмаксимальной нагрузки является ТШХ, который позволяет оценить уровень повседневной активности пациента и является простым в практическом применении. ТШХ проводится в коридоре с

разметками каждые 3 м и не менее 30 м в длину [49]. У больных СД2 выявлена взаимосвязь дистанции ТШХ с пиковым потреблением кислорода в ходе градуированного нагрузочного тестирования [163].

Метаанализ 13 исследований, включавших 6 076 больных ХСН, показал ассоциацию снижения дистанции, пройденной в ходе ТШХ, с повышением риска смерти от любых причин и повторных госпитализаций по поводу декомпенсации СН [81]. В работе Ferreira J. P. et al., включавшей 1 714 больных с установленным диагнозом ХСН на основании ФВ ЛЖ менее 40 % или уровня NT-proBNP более 2 000 пг/мл, короткая дистанция ТШХ была ассоциирована с плохим прогнозом. Факторами, взаимосвязанными с низкими показателями дистанции ТШХ, были увеличение возраста, повышение частоты сердечных сокращений (ЧСС), признаки застоя, ишемическая этиология СН, ОНМК в анамнезе, высокий уровень NT-proBNP и тропонина I [64]. Прогностическая значимость ТШХ, которая не зависела от уровня NT-proBNP, показана в крупном исследовании больных ХСН различной этиологии, наблюдавшихся амбулаторно в течение 2 лет [33].

Взаимосвязь дистанции ТШХ менее 345 м с НССС (смерть от сердечно-сосудистых заболеваний или госпитализации в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями) за период наблюдения 1,5 года показана у больных ревматоидным артритом. Снижение показателей ТШХ было ассоциировано с увеличением возраста, наличием абдоминального ожирения, уровнем NT-proBNP более 125 пг/мл, повышением уровня С-реактивного белка и снижением гемоглобина [63].

Таким образом, толерантность к физической нагрузке у больных СД2 может быть оценена с помощью проведения доступного для клинической практики исследования – ТШХ. В крупных исследованиях подтверждено прогностическое значение ТШХ для больных явной ХСН, подтвержденной данными ЭхоКГ и высоким уровнем NT-proBNP. Однако, недостаточно данных об ассоциации ТШХ с развитием НССС у больных СД2 без выраженных симптомов и признаков ХСН.

1.5 Распространенность диастолической дисфункции левого желудочка у больных сахарным диабетом 2-го типа и ее взаимосвязь с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями

Современная фенотипическая классификация ХСН основана на определении ФВ ЛЖ с помощью ЭхоКГ. Выделено три фенотипа ХСН: ХСН со сниженной ФВ ($\leq 40\%$), ХСН с умеренно сниженной ФВ (41–49 %) и ХСНсФВ ($\geq 50\%$) и структурными и/или функциональными изменениями сердца [79].

Патогенетические механизмы ХСНсФВ, как наиболее часто встречающегося фенотипа СН при СД2, до конца не определены. Одним из первых проявлений диабетической кардиомиопатии является ДД ЛЖ, которая проявляется в виде увеличения давления наполнения ЛЖ, уменьшения его расслабления, снижения конечного диастолического объема и повышения жесткости ЛЖ [124]. Диастолическую дисфункцию левого желудочка при СД2 усугубляет наличие артериальной гипертензии (АГ), приводящей к еще большему снижению релаксации и аномальному наполнению ЛЖ. Часто представленные патологические изменения сердца предшествуют дилатации и снижению ФВ ЛЖ. [69, 80, 159]. При этом, на ранних стадиях ДД ЛЖ не сопровождается появлением симптомов, характерных для ХСН, но ее прогрессирование связано с увеличением неблагоприятных исходов [115].

Детерминантами диастолического наполнения являются темп желудочковой релаксации, которая должна быть завершена в первую треть диастолы, и концепция эффективного оперативного соответствия, которая заключается в повышении давления на единицу объема крови. Нарушение расслабления приводит к компенсаторному повышению давления наполнения ЛЖ для достижения адекватного диастолического объема [130]. На ранних стадиях ДД ЛЖ релаксация ЛЖ продлевается до середины диастолы. Давление в ЛП повышается сначала при физической нагрузке, а далее – в покое, отражаясь на легочной циркуляции, что приводит к появлению симптомов ХСН. При ишемии

миокарда присутствует неравномерность релаксации, приводящая к замедлению темпа расслабления сердечной мышцы [124].

Диастолическую дисфункцию левого желудочка устанавливают при изменении нескольких параметров ЭхоКГ, так как ни один из них по отдельности не обладает высокой чувствительностью и специфичностью. Диагностика ДД ЛЖ основана на оценке трансмитрального кровотока методом импульсно-волновой доплерографии, определении скорости продольного движения митрального кольца в диастолу, отношения пиковой ранней скорости трансмитрального кровотока к среднему значению скорости движения митрального кольца в диастолу (E/e') методом тканевой доплер ЭхоКГ, измерении объема ЛП и максимальной скорости трикуспидальной регургитации методом постоянно-волновой доплерографии [128, 154]. Изучается взаимосвязь отдельных параметров диастолической функции ЛЖ с НССС. По результатам крупнейшего анализа данных национального ЭхоКГ регистра Австралии, обследованные лица имели сохраненную ФВ ЛЖ в 87,1 % случаев. Из них у 9,2 % была очевидная ДД ЛЖ, у 21,5 % – неопределенная диастолическая функция ЛЖ, которые оказались взаимосвязаны с сердечно-сосудистой и общей смертностью. Выявлена ассоциация максимальной скорости кровотока раннего диастолического наполнения-пика $E > 90$ см/с, скорости движения митрального кольца в диастолу $e' < 9$ см/с, отношения $E/e' > 9$ и индекса объема ЛП > 32 мл/м² с неблагоприятными исходами [128].

В испанском исследовании, проведенном на 307 больных СД2 без симптомов ХСН показано, что частота ДД ЛЖ составила 7 % согласно современным диагностическим критериям, наиболее точно отражающим повышение давления наполнения ЛЖ, а в 7,8 % случаев выявлены неопределенные результаты. С помощью многофакторного анализа не обнаружено предикторов ДД ЛЖ. При использовании более ранних диагностических критериев ДД ЛЖ выявлена у 37 % больных СД2, и ее предикторами были женский пол, увеличение возраста и увеличение систолического артериального давления (АД) [65]. Более высокая частота ДД ЛЖ,

в основном, по I типу (начальная стадия) у больных СД2 выявлена в исследовании Chee K. H. et al. и составила 70,1 %. Предикторами ДД ЛЖ оказались возраст, инсулинотерапия и китайская этническая принадлежность. Больные СД2 в представленном исследовании не имели стабильной ИБС, тяжелой почечной недостаточности и симптомов ХСН, но длительность диабета более 10 лет была более, чем в 80 % случаев, и около половины больных имели декомпенсацию углеводного обмена по уровню HbA_{1c} [145]. Сопоставимая частота ДД ЛЖ (69 %) у больных СД2 и ГБ без стабильной ИБС и клинических проявлений ХСН определена Цветковым В. А. и соавт. Авторы исследования установили, что при сочетании СД2 и ГБ тяжесть ДД ЛЖ оказалась больше, чем у нормотензивных больных СД2 или больных ГБ без дисгликемии [30].

Бондарь И. А. и соавт. выявили высокую распространенность ДД ЛЖ у больных СД2 и ГБ (71,3 %) и ее ассоциацию с наличием и тяжестью кардиоваскулярной формы автономной нейропатии [7].

Zoppini G. et al. выделили 4 различных ЭхоКГ фенотипа у 176 мужчин с СД2 без установленных АССЗ с сохраненной ФВ ЛЖ. Авторы исследования выявили, что больные СД2 с увеличением даже в пределах референсных значений конечно-диастолического объема ЛЖ и показателя E/e', отражающего увеличение давления наполнения ЛЖ, имеют худший клинический профиль с увеличением длительности диабета, снижением функции почек, повышением пульсового АД, большей частотой ретинопатии и более частым приемом антигипертензивных препаратов [114].

Факторы, способствующие повышению давления наполнения ЛЖ, также вызывают перегрузку давлением и дилатацию ЛП. Таким образом, увеличение ЛП отражает тяжесть и продолжительность ДД ЛЖ. По результатам метаанализа 91 исследования, увеличение размера ЛП ассоциировано с развитием ОНМК, тромбоэмболических осложнений, смерти от любых причин при отсутствии фибрилляции предсердий, а также инфаркта миокарда, ХСН вне зависимости от наличия или отсутствия фибрилляции предсердий. Предполагается, что ДД ЛЖ, гипертрофия ЛЖ и, как следствие, увеличение нагрузки на стенку ЛП являются

важными признаками ремоделирования предсердий [111].

Сахарный диабет 2-го типа является независимым предиктором увеличения ЛП [173]. Структурные и функциональные изменения ЛП играют важную роль в развитии диабетической кардиомиопатии, а степень ремоделирования ЛП имеет прогностическое значение у больных СД2 [167].

Дисфункция ЛП при диабетической кардиомиопатии может развиваться достаточно рано и за несколько лет до увеличения размера ЛП. Steele J. M. et al. оценивали диастолическую функцию ЛЖ и функцию ЛП с помощью анализа его деформации и скорости деформации у 331 человека; медиана возраста обследуемых составила 22,1 года. Авторы исследования выявили ухудшение параметров диастолической функции ЛЖ и функции ЛП при отсутствии его дилатации у больных СД2 и у больных ожирением без диабета. Показатели функции ЛП были ассоциированы с нарушением диастолической функции ЛЖ у больных СД2 и у больных ожирением [112].

У больных СД2 без установленных АССЗ выявлена ассоциация увеличения индекса объема ЛП $> 32 \text{ мл/м}^2$ с неблагоприятными исходами за медиану наблюдения 5,6 года [113]. Seko Y. et al. при обследовании 2 792 пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ и синусовым ритмом выявили взаимосвязь увеличения индекса объема ЛП с СД2, ГБ, хронической болезнью почек и гипертрофией ЛЖ. Дилатация ЛП увеличивала риск смерти от любых причин и сердечно-сосудистых осложнений за 3 года наблюдения [46].

У больных СД2, особенно при сопутствующей ГБ и ожирении, увеличивается риск развития гипертрофии и ремоделирования ЛЖ [16, 108, 173].

De Jong K. A. et al. обнаружили, что гипертрофия ЛЖ и концентрическое ремоделирование ЛЖ присутствуют у больных СД2 или ожирением с двумя и более компонентами метаболического синдрома даже при отсутствии ГБ. Концентрическая гипертрофия ЛЖ встречалась в 6,75 раза чаще у больных ГБ, ожирением и СД2, по сравнению с больными СД2 или ожирением без ГБ. Выявлена ассоциация повышения гликемии натощак и пульсового АД с ремоделированием ЛЖ. Обнаружена взаимосвязь концентрического

ремоделирования ЛЖ с 1-м типом диастолической дисфункции ЛЖ, а концентрической гипертрофии ЛЖ – с 3-м (рестриктивным) типом диастолической дисфункции ЛЖ у больных СД2 и/или ожирением, особенно в сочетании с ГБ [135]. Стаценко М. Е. и соавт. выявили увеличение частоты не только концентрической, но и эксцентрической гипертрофии ЛЖ (наиболее неблагоприятный вариант ремоделирования) у больных СД2, ГБ и ожирением по сравнению с больными «изолированной» ГБ. Авторы исследования обнаружили взаимосвязь гипертрофии ЛЖ с повышением гликемии, а также с различными индексами инсулинорезистентности [27]. Развитие концентрических вариантов ремоделирования ЛЖ у больных СД2 и ХСН с сохраненной и умеренно сниженной ФВ отмечено в исследовании Лебедева Д. А. и соавт. [17]. Zhang W. et al. показали ассоциацию гипертрофии ЛЖ с неудовлетворительной компенсацией СД2 и неконтролируемой артериальной гипертензией [50]. Взаимосвязь гипертрофии ЛЖ с уровнем $HbA_{1c} > 8 \%$ выявлена в исследовании Кондратьевой Д. С. и соавт. [25].

В проведенном метаанализе 3 когортных исследований: ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities), CHS (Cardiovascular Health Study), CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) выявлено, что больные СД2 с диабетической кардиомиопатией имели высокий риск развития явной ХСН в течение 5 лет, по сравнению с больными СД2 без кардиомиопатии и обследованными лицами без нарушений углеводного обмена. При этом вероятность развития прогрессирующей ХСН была тем выше, чем более строгие критерии были установлены для кардиомиопатии у больных СД2 (наличие более 2 ЭхоКГ изменений – увеличение ЛП, гипертрофия ЛЖ, диастолическая дисфункция ЛЖ и увеличение NT-proBNP > 125 пг/мл или > 100 пг/мл при ожирении) [146].

Inciardi R. M. et al. проанализировали данные комплексного обследования 6 059 пожилых участников (средний возраст (75 ± 5) лет, 58 % женщин) пятого визита исследования ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) в 2011–2013 гг., 33,5 % из которых имели СД2 и 30 % – дисгликемию. Авторы выявили увеличение риска смерти от АССЗ или госпитализаций по поводу СН у больных

СД2 за медиану наблюдения 5,5 года. Изменения структуры и функции сердца (гипертрофия ЛЖ, уменьшение ФВ ЛЖ, увеличение E/e' и ЛП) у участников данного исследования были ассоциированы с повышением риска неблагоприятных исходов независимо от наличия или отсутствия СД2. Также обнаружено, что у больных с дилатацией ЛП и СД2 риск смерти или декомпенсации СН был значительно выше, чем у лиц без диабета [56]. В популяционном исследовании 1 503 человек (31 % имели СД2, 31 % – нарушение гликемии натощак) за медиану периода наблюдения 8,3 года показано, что структурно-функциональные изменения сердца по ЭхоКГ (гипертрофия ЛЖ или ДД ЛЖ) ассоциированы с неблагоприятным прогнозом в большей степени у больных СД2 и предиабетом, чем у лиц без нарушений углеводного обмена [148].

В 2019 г. опубликованы рекомендации с новым пошаговым алгоритмом диагностики ХСНсФВ, включающим на 1-м этапе оценку клинических данных, структурных и функциональных изменений сердца по ЭхоКГ, на 2-м этапе – определение натрийуретических пептидов (НУП) в плазме крови и начислением баллов в зависимости от выявленных больших (2 балла) или малых (1 балл) критериев. Количество баллов ≥ 5 подтверждает, а ≤ 1 – исключает ХСНсФВ; при наличии 2–4 баллов рекомендовано проведение ЭхоКГ с нагрузкой или инвазивных гемодинамических тестов с физической нагрузкой [95]. Другой алгоритм диагностики ХСНсФВ – H2FPEF предложен в 2018 г. и основан на оценке наличия у больного ожирения, ГБ, фибрилляции предсердий, легочной гипертензии по ЭхоКГ, возраста и давления наполнения ЛЖ по показателю E/e' [35]. Таким образом, оба алгоритма, помимо клинических данных, основаны на углубленном ЭхоКГ обследовании с проведением тканевой доплерометрии.

Таким образом, ДД ЛЖ приводит к повышению давления наполнения ЛЖ и развитию ХСНсФВ. ДД ЛЖ распространена у больных СД2, особенно в сочетании с ГБ и ожирением. Учитывая изменение подходов к диагностике ДД ЛЖ, остаются недостаточно изученными факторы, способствующие ее развитию у больных СД2.

ГЛАВА 2 ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования и этические аспекты

Проведено проспективное когортное исследование с использованием метода случайного отбора больных. Обследование больных СД2 осуществляли на базе эндокринологического и кардиологического отделений ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» в 2009–2011 гг.

Критерии включения в исследование:

- наличие СД2;
- возраст 40–65 лет;
- присутствие факторов риска АССЗ: ГБ, дислипидемии, ожирения или избыточной массы тела;
- наличие или отсутствие АССЗ со стабильным течением: ИБС, ЗАНК, ОНМК в анамнезе.

Критерии исключения из исследования:

- клинически выраженная СН на уровне III и IV функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской Ассоциации сердца [29];
- наличие сниженной или умеренно сниженной фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ < 50 %) по данным ЭхоКГ;
- постоянная или персистирующая форма фибрилляции предсердий;
- заболевания легких с дыхательной недостаточностью;
- хроническая болезнь почек 3–5 стадий;
- синдром диабетической стопы;
- онкологические заболевания;
- острый инфаркт миокарда или ОНМК давностью менее 6 мес.;
- уровень гемоглобина < 100 г/л;

Средняя длительность наблюдения за больными составила ($8,8 \pm 0,7$) года. НССС (смерть от любых причин, инфаркт миокарда, экстренную реваскуляризацию миокарда, ОНМК, госпитализации по поводу декомпенсации

ХСН) оценивали в 2019–2020 гг. у 88 больных СД2. Повторно обследованы 43 больных СД2; сбор анамнеза по телефону выполнен 33 больным СД2, вследствие невозможности приехать на обследование (тяжесть состояния, проживание в отдаленном районе Новосибирской области). Летальные исходы и их причина выявлены в Федеральном регистре больных СД. По 6 пациентам информация отсутствовала.

Исследование одобрено этическим комитетом ГОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава» (протокол № 18 от 19.11.2009) и соответствовало этическим нормам Хельсинской декларации (2013). Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1. Клинико-лабораторное и ЭхоКГ обследование проведено 120 больным СД2. Впоследствии 26 больных были исключены из анализа в связи с отсутствием данных ЭхоКГ ($n = 2$), результатов NT-proBNP ($n = 16$). У остальных больных СД2 ($n = 8$) во время обследования в стационаре выявлены онкологические заболевания ($n = 3$), либо заболевания суставов с невозможностью оценки теста 6-минутной ходьбы ($n = 5$).

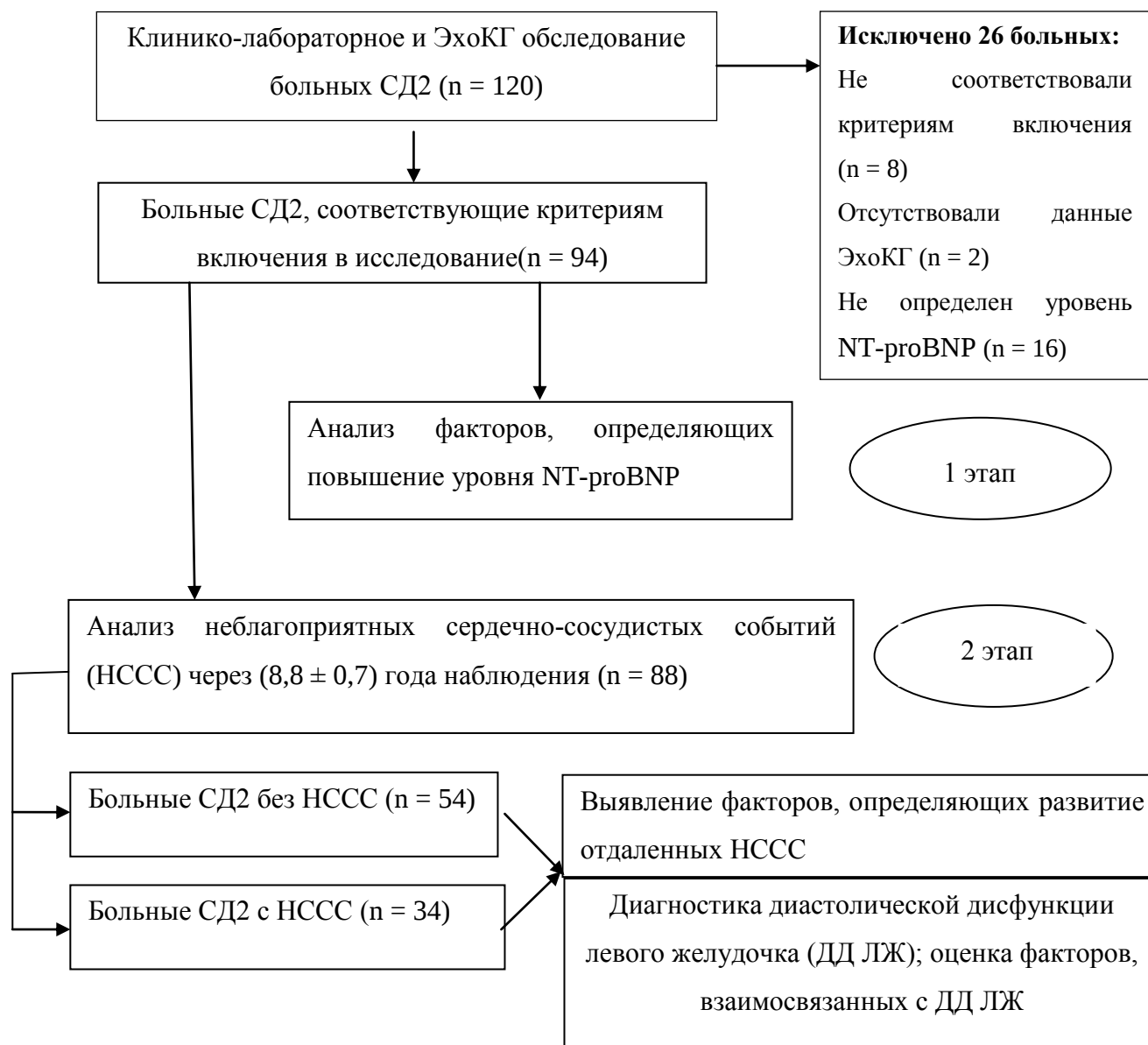


Рисунок 1 – Дизайн исследования

2.2 Клиническая характеристика больных

В исследование вошли 94 больных СД2, средний возраст которых на момент первичного обследования составил $(55,3 \pm 5,5)$ года, из них – 33 мужчины (35 %) и 61 женщина (65 %). Диагноз СД2 установлен в соответствии с критериями Комитета экспертов Всемирной организации здравоохранения по СД (1999 г.) [3].

Длительность СД2 составила от 0,6 до 20 лет (в среднем $9,1 \pm 5,9$) года).

Длительность СД2 до 5 лет имели 28 человек (29,8 %), от 5 до 10 лет – 34 человека (36,2 %), более 10 лет – 32 человека (34 %).

Все больные имели гипертоническую болезнь (ГБ), длительность которой в среднем составила $(14,5 \pm 9,3)$ года. Первая стадия ГБ отмечалась у 6 человек, II стадия ГБ – у 44 человек, III стадия ГБ – у 44 пациентов. Диагноз ГБ устанавливали на основании соответствующих Российских клинических рекомендаций [5].

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения по ИМТ (1995 г.) [15], 20 (21,2 %) больных СД2 имели избыточную массу тела, 35 (37,2 %) человек – ожирение I степени, 22 (23,4 %) – ожирение II степени и 17 (18,1 %) пациентов – ожирение III степени.

У 37 (39,4 %) больных СД2 диагностирована стабильная ИБС на основании соответствующих клинических рекомендаций [26], средняя длительность которой составила $(3,8 \pm 3,1)$ года. 18 из 37 больных СД2 имели постинфарктный кардиосклероз (ПИКС). 12 человек перенесли инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, 6 – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST. У 12 больных СД2 в анамнезе была реваскуляризация коронарных артерий: у 10 человек – стентирование, у 2 человек – аортокоронарное шунтирование.

Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе перенесли 6 больных СД2. Девять человек (9,6 %) имели заболевания артерий нижних конечностей (ЗАНК). Диагноз ЗАНК установлен на основании соответствующих клинических рекомендаций [19].

К клиническим проявлениям снижения толерантности к физической нагрузке относили появление одышки, утомляемости, учащенного сердцебиения, что, вероятно, соответствовало начальным стадиям хронической сердечной недостаточности [29].

Для определения толерантности больных к физической нагрузке проводили тест 6-минутной ходьбы (ТШХ) в соответствии с общепринятой методикой по заранее размеченному коридору длиной 50 м. Если больной останавливался в ходе проведения теста из-за ухудшения состояния, то эта пауза включалась в

намеченное время [49]. Результаты ТШХ 426–550 м, соответствующие I ФК ХСН, принимали за отсутствие снижения толерантности к физической нагрузке, 301–425 м, соответствующие II ФК ХСН, – за наличие снижения толерантности к физической нагрузке [29].

Все больные СД2 были осмотрены офтальмологом и неврологом с целью выявления ретинопатии и периферической полинейропатии. Диабетическая ретинопатия диагностирована у 25 (26,6 %) больных СД2, у 17 из них – непролиферативная стадия, у 4 – препролиферативная стадия и у 4 – пролиферативная стадия. Сочетание ретинопатии с альбуминурией > 30 мг/сут отмечалось у 15 (16 %) больных СД2. У 58 (61,7 %) пациентов диагностирована гипертоническая ангиопатия сетчатки. Периферическая полинейропатия выявлена у 55 (58,5 %) больных СД2. Для диагностики кардиоваскулярной формы автономной нейропатии использовали: 1) пробу Вальсальвы, в ходе которой проводили регистрацию ЭКГ во время натуживания больного с поддержанием давления выдоха 40 мм рт. ст. в течение 15 секунд и рассчитывали отношение максимального интервала R–R к минимальному интервалу R–R; 2) пробу с медленным глубоким дыханием, в ходе которой регистрировали ЭКГ в положении больного лежа на спине, при частоте дыхания 6 в одну минуту и рассчитывали отношение интервала R–R на вдохе и на выдохе; 3) ортостатическую пробу, в ходе которой измеряли АД у больного лежа и на 3-й минуте стоя. Кардиоваскулярную форму автономной нейропатии выявили у 65 (70 %) человек.

Одиннадцать (11,7 %) пациентов, включенных в исследование, получали монотерапию метформином, 28 (29,8 %) человек – комбинацию препаратов сульфонилмочевины и метформина, 44 (46,8 %) – инсулинотерапию в сочетании с метформином, 11 (11,7 %) человек – монотерапию инсулином. Шестнадцать больных СД2 получали интенсифицированную базис-болюсную инсулинотерапию, 21 человек – базальный инсулин в сочетании с инъекциями инсулина короткого действия перед завтраком и ужином или инсулин смешанного действия 2 раза в сутки, 18 человек – базальный инсулин. Средняя суточная доза инсулина составила $(0,4 \pm 0,2)$ ЕД/кг массы тела. Эпизоды

гипогликемии без потери сознания с частотой возникновения не реже 1 раза в месяц наблюдались у 38 больных СД2 (40,4 %). За эпизоды гипогликемии принимали снижение уровня глюкозы менее 3,9 ммоль/л по данным индивидуального глюкометра или внезапное ухудшение состояния, которое пациент купировал приемом легкоусвояемых углеводов.

Все больные СД2 получали антигипертензивную терапию ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) ($n = 57$) или антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) ($n = 37$). Терапию β -блокаторами проводили 60 (63,8 %) больным СД2, дигидропиридиновыми антагонистами кальция – 29 (30,9 %), тиазидовыми и тиазидоподобными диуретиками – 54 больным СД2 (57,5 %). На фоне проводимой антигипертензивной терапии целевого уровня АД достигли 33 (35,1 %) больных СД2. Тридцать пять (37,2 %) больных СД2 получали статины на момент включения в исследование. Антиагреганты принимали 42 (44,7 %) человека.

2.3 Лабораторные методы обследования

Для оценки компенсации углеводного обмена больным СД2 исследовали гликемический профиль глюкозооксидазным методом с оценкой уровня глюкозы натощак и через 2 часа после еды. Гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на автоматическом анализаторе D-10 фирмы BIO-RAD с помощью наборов той же фирмы. Семь (7,4 %) больных СД2 имели уровень $HbA_{1c} < 7 \%$, 11 (11,7 %) больных – в диапазоне 7–8 %, 13 (13,8 %) больных – в диапазоне 8–9 % и 63 (67 %) больных – $HbA_{1c} > 9 \%$.

Вариабельность гликемии в течение дня определяли с помощью расчета стандартного отклонения (SD) и коэффициента вариации (CV) гликемии [84], измеренных 3-4 раза в сутки в течение 3 последовательных дней. Вариабельность гликемии натощак рассчитывали с помощью вычисления SD и CV 3 последовательных измерений глюкозы утром до завтрака. Стандартное

отклонение рассчитывали по формуле:

$$SD = \sqrt{\frac{\sum(G_t - \bar{G})^2}{k-1}},$$

где G_t – значение гликемии в определенный момент;

$\bar{G}$ – среднее значение гликемии;

k – число измерений.

CV рассчитывали по формуле:

$$CV = \frac{SD}{\bar{G}} \times 100 \%$$

Уровень С-пептида и инсулина определяли методом иммуноферментного анализа на аппарате «BIORAD model 680» с помощью наборов DRG-C-peptide и DRG-insulin (Германия). Перед определением С-пептида и инсулина больные, получающие инсулин продленного действия, были переведены на вечерние инъекции инсулина короткого действия.

Инсулинорезистентность оценивали по: 1) индексу HOMA-IR, который рассчитывали с использованием формулы: (глюкоза натощак (ммоль/л) × инсулин натощак (мкЕД/мл) / 22,5 [94]. За инсулинорезистентность принимали повышение индекса HOMA-IR > 2,77; 2) индексу ТГ/глюкоза, который рассчитывали по формуле: $Lp (ТГ (мг/дл) \times \text{глюкоза плазмы крови натощак (мг/дл)} / 2) [176]$.

Больным СД2 определяли уровень общего белка, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, билирубина, мочевой кислоты, мочевины, креатинина на анализаторе «Olimpus AU 640». Незначительное (менее, чем в 2 раза) повышение уровня трансаминаз наблюдалось у 13 (13,8%) обследованных пациентов. Средний уровень мочевой кислоты составил $(318,5 \pm 89,3)$ ммоль/л. Гиперурикемия отмечалась у 13 (13,8 %) больных СД2.

Для оценки функции почек определяли расчетную скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) по формуле исследования Chronic Kidney Disease

Epidemiology Collaboration (2009 г.) Средний уровень рСКФ составил $(77 \pm 11,8)$ мл/мин/1,73м², креатинина – $(82,7 \pm 14,2)$ мкмоль/л, мочевины – $(5,8 \pm 1,5)$ ммоль/л. СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м² имели 14 (14,9 %) пациентов СД2; у остальных больных рСКФ находилась в диапазоне 60–89 мл/мин/1,73м².

Всем больным СД2 после исключения инфекции мочевыводящих путей исследовали суточную микроальбуминурию количественным иммунотурбидиметрическим методом на биохимическом анализаторе OLIMPUS-640, медиана которой была 18,6 мг/сут [10,5;55,8]. При этом нормоальбуминурия (А1) зарегистрирована у 47 (52,2 %) пациентов, микроальбуминурия (А2) – у 36 (40 %) больных и макроальбуминурия (А3) – у 7 (7,8 %) человек.

Исследования проводили в биохимической лаборатории ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница».

Всем больным СД2 определяли липидный спектр (содержание общего холестерина (ХС), триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП). Липиды плазмы крови определяли количественным методом с помощью колориметрического фотометрического теста на анализаторе Beckman Coulter серии AU 480. Исследование липидного профиля проводили в клинко-диагностической лаборатории Федерального государственного бюджетного учреждения «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Средний уровень общего холестерина у больных СД2 был $(5,3 \pm 1,4)$ ммоль/л, триглицеридов – $(2,5 \pm 2,1)$ ммоль/л, ХС ЛПНП – $(3 \pm 0,9)$ ммоль/л, ХС ЛПВП – $(0,7 \pm 0,3)$ ммоль/л. Всем больным СД2 определяли уровень гемоглобина в общем анализе крови, который в среднем составил $(134,1 \pm 12,4)$ г/л.

Концентрацию NT-proBNP определяли на анализаторе Immulait 2000 Siemens методом ферментного иммунохемилюминесцентного анализа с использованием наборов NT-proBNP производства Siemens. Образцы крови забирали утром натощак, центрифугировали при температуре +4 °С и подвергали

замораживанию при температуре -70°C . Исследование содержания NT-proBNP в сыворотке крови проводили в клинко-диагностической лаборатории Федерального государственного бюджетного учреждения «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Министерства здравоохранения Российской Федерации. При анализе результатов измерения NT-proBNP использовали показатели, установленные производителем тест-системы: медиана у лиц до 75 лет – 28,5 пг/мл, 95 перцентиль – 110 пг/мл. При уровне NT-proBNP > 125 пг/мл предполагали наличие ХСН [29].

2.4 Инструментальные методы исследования

Эхокардиографию (ЭхоКГ) проводили в отделении функциональной диагностики и электрокардиографии ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» (сертифицированный специалист, канд. мед. наук Иванов С. В.). Исследование выполняли на аппарате Siemens Sonoline G50 мультимастотным датчиком Р 4–2 в М-модальном и двухмерном режимах в стандартных ЭхоКГ позициях с использованием импульсной и постоянно-волновой доплерографии и цветного доплеровского картирования. Определяли размер аорты, левого предсердия (ЛП), конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ, конечно-систолический размер (КСР) ЛЖ, толщину межжелудочковой перегородки (МЖП), задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ). Систолическую функцию ЛЖ оценивали по ФВ ЛЖ, которую рассчитывали по методу Simpson. Массу миокарда ЛЖ определяли по формуле:

$$0,8 \times 1,04 \times [(МЖП + ЗСЛЖ + КДР ЛЖ)^3 - КДР ЛЖ^3] + 0,6 \text{ г},$$

где МЖП – межжелудочковая перегородка,

ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка,

КДР конечно-диастолический размер ЛЖ.

Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) получали делением

массы миокарда ЛЖ на площадь поверхности тела пациента; увеличение данного показателя более 95 г/м^2 у женщин и более 115 г/м^2 у мужчин расценивали как гипертрофию ЛЖ. Относительную толщину стенок ЛЖ (ОТС ЛЖ) рассчитывали по формуле $(2 \times \text{ЗСЛЖ}) / \text{КДР ЛЖ}$. При отсутствии гипертрофии ЛЖ, $\text{ОТС ЛЖ} \leq 0,42$ см расценивали как нормальную геометрию ЛЖ, $\text{ОТС ЛЖ} \geq 0,42$ см – как концентрическое ремоделирование ЛЖ. При наличии гипертрофии ЛЖ $\text{ОТС ЛЖ} \geq 0,42$ см трактовали как концентрическую гипертрофию ЛЖ, $\text{ОТС ЛЖ} \leq 0,42$ см – как эксцентрическую гипертрофию ЛЖ [37, 153].

Для оценки диастолического наполнения ЛЖ определяли трансмитральный кровоток в режиме импульсного доплера из верхушечной четырехкамерной позиции. Измеряли максимальную скорость кровотока раннего диастолического наполнения (пик E), максимальную скорость кровотока во время систолы предсердий (пик A), отношение E/A, время изоволюметрического расслабления (IVRT), время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT). Нарушение диастолического наполнения по I типу устанавливали при уменьшении соотношения $E/A < 0,8$, увеличении $\text{IVRT} > 88 \text{ мс}$, увеличении $\text{DT} > 220 \text{ мс}$, по II типу («псевдонормализация» трансмитрального потока) – при отношении $E/A = 0,8\text{--}2$, $\text{DT} = 160\text{--}240 \text{ мс}$ [18].

Через $(8,8 \pm 0,7)$ года 43 больным СД2 выполняли ЭхоКГ в динамике на аппарате GE Vivid 9. В дополнении к описанным выше параметрам, определяли объем ЛП методом дисков и индексировали на площадь поверхности тела больного. С помощью тканевой доплерометрии измеряли септальную и латеральную скорость движения митрального кольца в диастолу (e'), отношение пиковой ранней скорости трансмитрального кровотока к среднему значению скорости движения митрального кольца в диастолу (E/e'), максимальную скорость трикуспидальной регургитации. Диастолическую дисфункцию левого желудочка (ДД ЛЖ) устанавливали согласно критериям, указанным в клинических рекомендациях Российского кардиологического общества по ХСН 2020 г. [29].

2.5 Методы статистического анализа

Для оценки исследуемых параметров была разработана база данных на основе программного обеспечения Microsoft Excel 2010. Статистический анализ данных выполнен в центре «Биостатистика» под руководством доцента, канд. техн. наук Леонова В. П. Процедуры статистического анализа выполняли с помощью пакетов SAS 9.4, STATISTICA 13 и SPSS-26. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05.

Проверку нормальности распределения количественных признаков проводили с использованием критерия Shapiro – Wilk. Количественные данные представлены в виде средних значений и стандартного отклонения при нормальном распределении признаков ($M \pm SD$), в виде медианы и 25–75 % квартилей ($Me [Q1; Q3]$) – при отличном от нормального распределении признаков. Категориальные признаки представлены в виде количества больных СД2 с наличием данного показателя и процентов. Проверку гипотез о равенстве групповых средних и дисперсий всех количественных признаков отдельно в группах, образованных грациями признака «наличие снижения толерантности к физической нагрузке», «уровень NT-proBNP > 125 пг/мл», «наличие НССС», «наличие ДД ЛЖ» проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) и непараметрических критериев Kruskal – Wallis и Vander Waerden. Исследование взаимосвязи между парами дискретных качественных признаков в указанных группах проводили с использованием анализа таблиц сопряженности. С помощью метода дискриминантного анализа определяли взаимосвязь между наличием или отсутствием снижения толерантности к физической нагрузке и количественными клинико-лабораторными и эхокардиографическими показателями [188].

Для анализа взаимосвязи между наличием или отсутствием отдаленных НССС у больных СД2 и подмножеством количественных и качественных признаков использовали метод логистической регрессии с пошаговым

алгоритмом включения и исключения предикторов. Использовали уравнение логистической регрессии:

$$P = e^Z / (1 + e^Z),$$

где P – вероятность наступления события (принимает значение от 0 до 1);

e – основание натурального логарифма ($e = 2,7183$).

$$Z = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_j X_j,$$

где β_0 – свободный член уравнения,

β_j – регрессионные коэффициенты для предикторов X_j , X_j – конкретное значение предиктора у j -того наблюдения.

На основании построения множества уравнений логистической регрессии производили отбор моделей с наибольшей практической значимостью и предсказательной ценностью. Ранжирование выделенных предикторов по степени связи с зависимой переменной проводили путем сортировки предикторов по модулю стандартизованных коэффициентов регрессии. Для интерпретации структуры уравнений использовали результаты анализа таблиц сопряженности и результаты сравнения центральных мер для групп зависимого признака. Качество модели оценивали с помощью ROC-анализа и расчета процента конкордации (верного предсказания), равного доле наблюдений, правильно переклассифицированных в группы с наличием или отсутствием НССС. Силу связи между фактической и предсказанной принадлежностью больных к анализируемым группам определяли с помощью коэффициента Somers'D, равного от 0 при полном несовпадении до 1 при полном совпадении. С помощью критерия Hosmer – Lemeshow оценивали качество подгонки, сравнивая наблюдаемые частоты и расчетные.

Методом логистической регрессии с пошаговым алгоритмом включения и исключения предикторов выявляли показатели, взаимосвязанные с наличием ДД

ЛЖ у больных СД2 в отдаленном периоде наблюдения. Пороговый уровень факторов, взаимосвязанных с наличием ДД ЛЖ, определяли с помощью ROC-анализа [13, 14].

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Анализ исходного уровня N-концевого натрийуретического гормона (В-типа) и толерантности к физической нагрузке у больных сахарным диабетом 2-го типа

NT-proBNP – это биомаркер, повышение которого является одним из критериев диагностики ХСНсФВ. Кроме того, повышение уровня NT-proBNP ассоциировано с неблагоприятным прогнозом по результатам ряда исследований, в том числе у больных СД2. Нарушение толерантности к физической нагрузке у больных СД2 коррелирует с развитием неблагоприятных исходов. В представленном фрагменте исследования проанализированы факторы, взаимосвязанные с увеличением уровня NT-proBNP и снижением толерантности к физической нагрузке у больных СД2.

3.1.1 Уровень N-концевого пропептида натрийуретического гормона В-типа у больных сахарным диабетом 2-го типа

Уровень NT-proBNP у больных СД2 ($n = 94$) варьировал от 20 до 729 пг/мл. Медиана уровня NT-proBNP была выше у больных СД2 со стабильной ИБС по сравнению с больными без таковой (49 пг/мл [25,1; 148] против 23,4 пг/мл [20; 58,8], $p < 0,01$ (Рисунок 2).

Также отмечены более высокие показатели NT-proBNP у больных СД2 со снижением толерантности к физической нагрузке, проявляющейся снижением показателей теста 6-минутной ходьбы по сравнению с больными СД2 с нормальной толерантностью к физической нагрузке (38,5 пг/мл [23,2; 125,5] против 27,2 пг/мл [20; 71,1], $p = 0,03$).

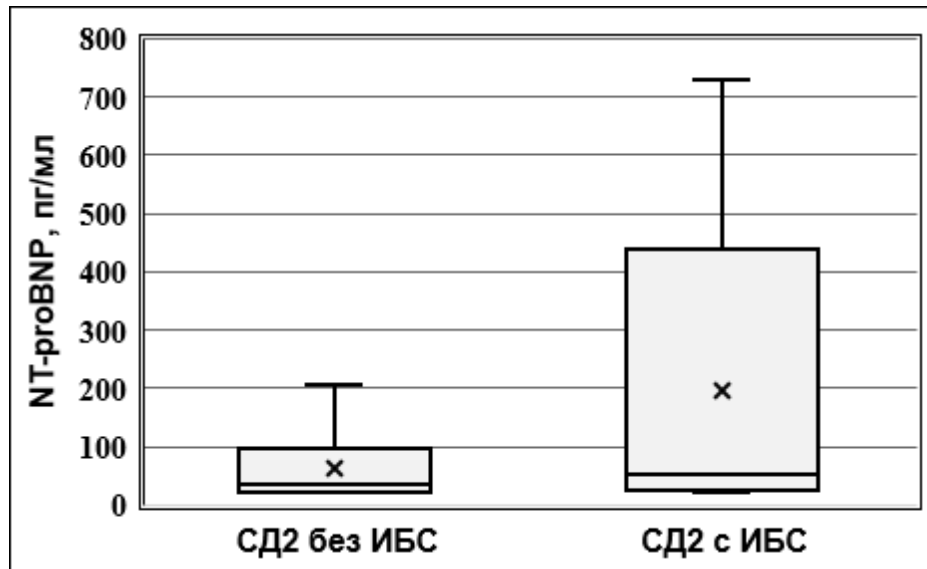


Рисунок 2 – Уровень NT-proBNP у больных сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от наличия или отсутствия стабильной ишемической болезни сердца

Как показано на рисунке 3, медиана уровня NT-proBNP оказалась выше у больных с длительностью СД2 больше 10 лет по сравнению с больными с длительностью диабета до 5 лет и от 6 до 10 лет (48,2 пг/мл [26,6; 125,5] против 27,6 пг/мл [20; 64,4], против 24,1 пг/мл [20; 54,2], $p = 0,01$).

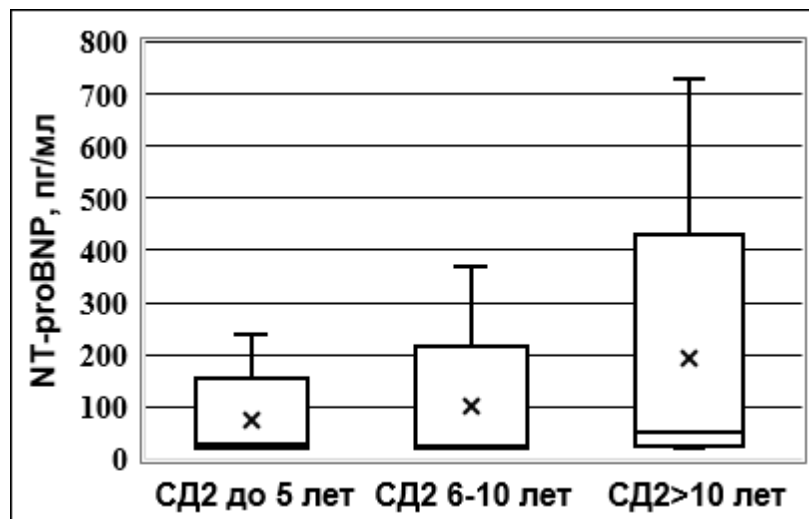


Рисунок 3 – Уровень NT-proBNP в зависимости от длительности сахарного диабета 2-го типа

Повышение уровня NT-proBNP > 125 пг/мл наблюдалось у 15 из 94 (16 %) больных СД2. Сравнительная характеристика больных СД2 в зависимости от наличия или отсутствия повышенного уровня NT-proBNP показана в таблице 1. Как видно из таблицы, в группе больных СД2 с NT-proBNP > 125 пг/мл преобладало наличие стабильной ИБС и ЗАНК. Повышение NT-proBNP > 125 пг/мл у большинства больных СД2 сопровождалось наличием жалоб на одышку и утомляемость при физической нагрузке, что объективно подтверждалось более низкими показателями ТШХ по сравнению с больными СД2, которые имели показатели биомаркера в пределах референсных значений (395 м [335; 415] против 405 м [380; 450], $p = 0,04$). Двое больных СД2 с уровнем NT-proBNP > 125 пг/мл, у которых отсутствовали жалобы на одышку при физической нагрузке, перенесли инфаркт миокарда в анамнезе, один из данных пациентов имел ЗАНК, при этом длительность диабета не превышала 10 лет, и больные получали таблетированную сахароснижающую терапию. Еще у одной больной с уровнем NT-proBNP > 125 пг/мл и нормальной толерантностью к физической нагрузке не была подтверждена стабильная ИБС, но наблюдалось длительное течение сахарного диабета 2-го типа и ГБ, частые эпизоды гипогликемии в анамнезе на фоне проводимой инсулинотерапии, по ЭхоКГ выявлена гипертрофия ЛЖ.

Не получено статистически значимых различий по частоте диабетической ретинопатии, нефропатии, автономной и периферической нейропатии между группами больных с нормальным и повышенным уровнем NT-proBNP.

Показатели, характеризующие состояние углеводного обмена, вариабельность гликемии, функцию почек, не отличались между группами с нормальным и повышенным уровнем биомаркера. В группе больных с NT-proBNP > 125 пг/мл отмечались более низкие значения ХС ЛПВП, чем в группе с уровнем гормона в пределах референсных значений (0,8 ммоль/л [0,6; 0,8] против 0,9 ммоль/л [0,7; 1,1], $p = 0,01$), а также более низкий уровень С-пептида (1,3 нг/мл [0,7; 1,7] против 2,4 нг/мл [1,7; 3,5], $p < 0,01$).

При сравнении видов терапии, которую получали больные с нормальным и повышенным значением NT-proBNP выявлено, что частота лечения инсулином, метформином, препаратами сульфонилмочевины не отличалась между группами.

Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или АРА II получали все участники исследования. Больные СД2 с NT-proBNP > 125 пг/мл чаще принимали статины (80 % против 29,1 %, $p < 0,01$) и β -блокаторы (86,7 % против 59,5 %, $p = 0,04$), чем больные СД2 с NT-proBNP < 125 пг/мл.

Таблица 1 – Сравнительная характеристика больных сахарным диабетом 2-го типа с нормальным и повышенным уровнем NT-proBNP

Показатель	Больные СД2 с NT-proBNP < 125 пг/мл (n = 79)	Больные СД2 с NT-proBNP > 125 пг/мл (n = 15)	p
NT-proBNP, пг/мл	24,7 [20; 49]	202 [134; 366]	< 0,01
Мужской пол, n (%)	24 (30,4)	8 (53,3)	0,08
Возраст, лет	54,8 ± 5,3	58,4 ± 5,6	0,02
Длительность СД2 (до 10 лет/более 10 лет), n (%)	56 (70,9)/23 (29,1)	6 (40)/9 (60)	0,04
Длительность ГБ, лет	15 [8; 20]	12 [5; 28]	0,61
ИМТ, кг/м ²	34,4 ± 5,4	32,8 ± 3,9	0,37
Стабильная ИБС, n (%)	24 (30,4)	13 (86,7)	< 0,01
ПИКС, n (%)	10 (12,7)	8 (53,3)	< 0,01
ОНМК, n (%)	7 (8,9)	1 (6,7)	0,78
ЗАНК, n (%)	4 (5,1)	12 (33,3)	< 0,01
Альбуминурия > 30 мг/сут, n(%)	35 (46,1)	8 (57,1)	0,44
Ретинопатия, n (%)	19 (24)	6 (40)	0,26
Автономная нейропатия, n (%)	42 (70)	6 (75)	0,77
Периферическая полинейропатия, n (%)	45 (57)	10 (66,7)	0,48
Снижение толерантности к физической нагрузке, n (%)	29 (36,7)	12 (80)	< 0,01
ТШХ, м	405 [380; 450]	395 [335; 415]	0,047
Гликемия натощак, ммоль/л	7,7 [6,7; 9,3]	7,3 [5,9; 9,3]	0,54
Постприандиальная гликемия, ммоль/л	8,6 [6,8; 9,9]	9,7 [8,7; 11,5]	0,13
HbA _{1c} , %	10,2 [8,2; 11,4]	9,6 [9; 10,4]	0,91
SD гликемии натощак, ммоль/л	1,5 [0,9; 2,2]	1,7 [1,1; 2,3]	0,47

Продолжение таблицы 1

Показатель	Больные СД2 с NT-proBNP < 125 пг/мл (n = 79)	Больные СД2 с NT-proBNP > 125 пг/мл (n = 15)	p
CV гликемии натощак, %	17,5 [11,7; 26,1]	25,9 [12,3; 28,7]	0,33
SD гликемии в течение дня, ммоль/л	1,8 [1,2; 2,4]	2,1 [1,7; 2,7]	0,17
CV гликемии в течение дня, %	20,4 [16,6; 26,7]	24,6 [16,9; 31,6]	0,15
С-пептид, нг/мл	2,4 [1,7; 3,5]	1,3 [0,7; 1,7]	< 0,01
НОМА-IR	4,8 [3,1; 6,5]	2,9 [2,1; 4,9]	0,29
Индекс ТГ/глюкоза	5,1 [4,9; 5,3]	5 [4,8; 5,1]	0,18
Общий холестерин, ммоль/л	5,3 [4,5; 6,2]	4,9 [3,5; 5,6]	0,12
Триглицериды, ммоль/л	2,1 [1,4; 2,9]	1,8 [1,4; 2]	0,24
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,9 [2,4; 3,6]	2,6 [1,9; 3,1]	0,16
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,9 [0,7; 1,1]	0,8 [0,6; 0,8]	0,01
Креатинин, мкмоль/л	78 [74; 92]	85,5 [70; 95]	0,63
pСКФ мл/мин/1,73 м ²	76 [69; 85]	76 [66; 80]	0,45
Мочевая кислота, мкмоль/л	308 [256; 355]	327 [285; 391]	0,34
Инсулинотерапия, n (%)	45 (55,7)	10 (66,7)	0,43
Метформин, n (%)	65 (81)	13 (86,7)	0,64
Препараты сульфонилмочевины, n (%)	28 (35,4)	1 (6,7)	0,057
β-блокаторы, n (%)	47 (59,5)	13 (86,7)	0,04
Антагонисты кальция, n (%)	27 (34,2)	2 (13,3)	0,15
Диуретики, n (%)	49 (62)	5 (33,3)	0,03
Статины, n (%)	23 (29,1)	12 (80)	< 0,01

При сравнении ЭхоКГ показателей у больных СД2 с нормальным и повышенным уровнем NT-proBNP (Таблица 2) выявлены различия по ФВ ЛЖ (70 % [67; 75] против 58 % [50; 64], $p < 0,0001$). Как показано на рисунке 5, гипертрофия ЛЖ была у 10 из 15 (66,7 %) больных СД2 с NT-proBNP > 125 пг/мл и у 26 из 79 (32,9 %) больных СД2 с NT-proBNP < 125 пг/мл ($\chi^2 = 6,1$, $p = 0,013$). Показатели диастолической функции ЛЖ (Е/А, IVRT, DT) и размера ЛП были сопоставимы между группами больных СД2 с нормальным и повышенным уровнем NT-proBNP.

Таблица 2 – Сравнение показателей эхокардиографии у больных сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от наличия или отсутствия повышения NT-proBNP

Показатель	Больные СД2 с NT-proBNP < 125 пг/мл (n = 79)	Больные СД2 с NT-proBNP > 125 пг/мл (n = 15)	p
Аорта, см	3,3 [3,1; 3,6]	3,6 [3,1; 3,9]	0,23
ЛП, см	4,3 [3,9; 4,7]	4,5 [4; 4,8]	0,22
КДР ЛЖ, см	4,9 ± 0,4	5,3 ± 0,4	< 0,01
КСР ЛЖ, см	2,9 ± 0,4	3,6 ± 0,6	< 0,01
ФВ ЛЖ, %	70 [67; 75]	58 [52; 64]	< 0,01
IVRT, мс	92 [84; 100]	89,5 ± 36,1	0,69
DT, мс	201,3 ± 37,9	202,2 ± 32,8	0,94
Пик E, см/с	0,7 [0,6; 0,8]	0,64 ± 0,23	0,26
Пик A, см/с	0,8 ± 0,14	0,8 ± 0,2	0,46
E/A	0,83 [0,72; 1,05]	0,72 [0,49; 0,94]	0,08
ИММЛЖ, г/м ²	94,5 [80,6; 105,8]	112,4 [104,7; 140]	< 0,01
ОТС ЛЖ, см	0,39 [0,36; 0,43]	0,41 [0,37; 0,45]	0,76

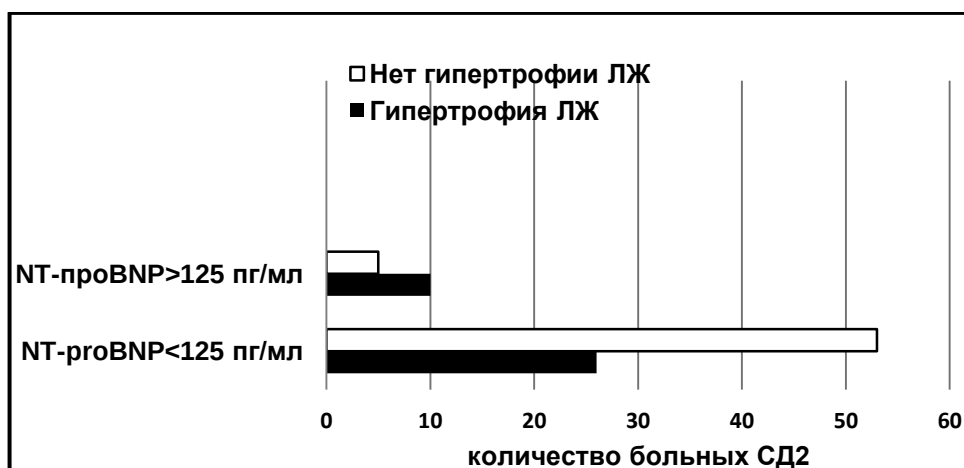


Рисунок 4 – Взаимосвязь гипертрофии ЛЖ с повышением уровня NT-proBNP у больных сахарным диабетом 2-го типа

Таким образом, в проведенном исследовании установлено, что повышение уровня NT-proBNP у больных СД2 взаимосвязано с увеличением длительности диабета, наличием стабильной ИБС, ЗАНК, снижением толерантности к физической нагрузке на основании результатов ТШХ, с более низкими показателями ФВ ЛЖ, а также с наличием гипертрофии ЛЖ. Полученные данные будут использованы для оценки взаимосвязи представленных факторов с развитием отдаленных НССС у больных СД2.

3.1.2 Клинико-лабораторные и эхокардиографические параметры, взаимосвязанные со снижением толерантности к физической нагрузке у больных сахарным диабетом 2-го типа

По результатам ТШХ больных СД2 ($n = 94$) разделили на 2 группы. Первую группу составили больные СД2 с показателями ТШХ, соответствующими I ФК ХСН ($n = 54$); вторую группу – больные СД2 с результатами ТШХ, соответствующими II ФК ХСН ($n = 40$), что расценивали, как снижение толерантности к физической нагрузке. Медиана дистанции, пройденной в ходе ТШХ, у больных 1-й группы составила 450 м [430; 475], у больных 2-й группы – 380 м [320; 400] ($p < 0,01$).

Сравнительная характеристика клинико-лабораторных показателей обеих групп приведена в таблице 3. Не обнаружено отличий между группами больных СД2 с отсутствием и наличием снижения толерантности к физической нагрузке по возрасту, полу, ИМТ, частоте микрососудистых осложнений, автономной нейропатии. Больные СД2 2-й группы по сравнению с больными СД2 1-й группы чаще имели стабильную ИБС ($\chi^2 = 27,4$, $p < 0,01$) и ЗАНК (точный критерий Фишера – 0,03, $p = 0,02$).

У больных СД2 2-й группы по сравнению с больными СД2 1-й группы отмечалось более длительное течение диабета и гипертонической болезни, более высокий уровень триглицеридов и меньшие значения рСКФ. У больных СД2 2-й группы по сравнению с больными СД2 1-й группы выявлена большая

вариабельность гликемии в течение дня по величине SD и CV. Обнаружено, что практически все больные СД2 2-й группы испытывали рецидивирующие легкие гипогликемии ($\chi^2 = 57,6$, $p < 0,01$). Больные СД2 с наличием и отсутствием снижения толерантности к физической нагрузке не отличались по индексу инсулинорезистентности НОМА-IR, но индекс ТГ/глюкоза был выше у больных СД2 со снижением толерантности к физической нагрузке.

Больные СД2 2-й группы по сравнению с больными СД2 1-й группы чаще принимали β -адреноблокаторы и статины, что, возможно, связано с преобладанием среди них пациентов со стабильной ИБС. Различий по проводимой терапии другими антигипертензивными и сахароснижающими препаратами между группами не получено.

Таблица 3 – Характеристика больных сахарным диабетом 2-го типа с отсутствием и наличием снижения толерантности к физической нагрузке

Показатель	1-я группа больных СД2 (n = 54)	2-я группа больных СД2 (n = 40)	p
Клинические показатели			
Мужской пол, n (%)	21 (38,9)	11 (27,5)	0,25
Стабильная ИБС, n (%)	9 (16,7)	28 (70)	< 0,01
ОНМК в анамнезе, n (%)	2 (3,7)	6 (15)	0,06
ЗАНК, n (%)	2 (3,7)	7 (17,5)	0,02
Автономная нейропатия, n (%)	38 (71,4)	28 (69,2)	0,83
Периферическая полинейропатия, n (%)	29 (53,7)	26 (65)	0,27
Диабетическая ретинопатия, n (%)	11 (20,4)	14 (35)	0,13
Возраст, лет	54 [51; 59]	56,5 [53; 59,5]	0,07
Длительность СД2, лет	7,5 [4; 10]	10,5 [6; 14]	0,02
Длительность ГБ, лет	10 [4; 20]	15 [10; 24]	0,009
ИМТ, кг/м ²	34 [29,7; 36]	33,4 [30,4; 39,1]	0,34
Гипогликемии, n (%)	5 (9,2 %)	36 (90 %)	< 0,01

Продолжение таблицы 3

Показатель	1-я группа больных СД2 (n = 54)	2-я группа больных СД2 (n = 40)	p
Лабораторные показатели			
Гликемия натощак, ммоль/л	7,5 [6,6; 9,2]	8,1 [6,6; 9,4]	0,42
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	8,8 [6,6; 9,7]	8,8 [7,6; 10,5]	0,23
HbA _{1c} , %	9,6 [7,9; 11,2]	10,3 [9,1; 11,5]	0,23
SD гликемии натощак, ммоль/л	1,3 [0,9; 1,9]	1,8 [1,1; 2,4]	0,08
CV гликемии натощак, %	17,1 [10,1; 26,2]	2 [13,4; 28,6]	0,19
SD гликемии в течение дня, ммоль/л	1,7 [1; 2,1]	2 [1,7; 2,7]	0,01
CV гликемии в течение дня, %	19,1 [14,2; 24,6]	23,4 [18; 31,2]	0,02
С-пептид, нг/мл	2,4 [1,4; 3,6]	1,9 [1,7; 3]	0,49
Инсулин, мкЕД/мл	12,7 [7; 17,9]	15,5 [10,5; 20,3]	0,16
НОМА-IR	4,7 [2,3; 6,3]	4,9 [3,5; 7,4]	0,31
Индекс ТГ/глюкоза	5 [4,8; 5,2]	5,2 [5; 5,4]	0,02
Общий холестерин, ммоль/л	4,9 [4,2; 6,1]	5,2 [4,8; 6,2]	0,31
Триглицериды, ммоль/л	1,6 [1,3; 2,4]	2,3 [1,8; 3,3]	0,03
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,8 [2,2; 3,8]	2,8 [2,5; 3,3]	0,64
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,9 [0,7; 1,1]	0,9 [0,7; 1]	0,21
Креатинин, мкмоль/л	78 [72,5; 92]	81 [71; 94]	0,63
pСКФ мл/мин/1,73 м ²	76 [73; 87]	74,1 [65,5; 82,5]	0,04
Мочевая кислота, мкмоль/л	306 [258; 345]	341 [263; 377]	0,22
Альбуминурия, мг/сут	29,4 [14; 136,5]	28 [12; 150]	0,93
Лечение			
Инсулинотерапия, n (%)	27 (50)	27 (67,5)	0,09
Метформин, n (%)	46 (85,1)	32 (80)	0,53
Препараты сульфонилмочевины, n (%)	18 (33,3)	8 (20)	0,12
иАПФ/АРА II, n (%)	54 (100)	40 (100)	1,0
Антагонисты кальция, n (%)	13 (24,1)	16 (40)	0,12
Тиазидовые диуретики, n (%)	33 (61,1)	21 (52,5)	0,56
В-блокаторы, n (%)	26 (48,2)	34 (85)	< 0,01
Статины, n (%)	13 (24,1)	22 (55)	< 0,01

При сравнении показателей ЭхоКГ, выявлены большие значения размера ЛП и толщины ЗСЛЖ у больных СД2 2-й группы по сравнению с больными СД2 1-й группы (Таблица 4). Гипертрофия ЛЖ была у 50 % больных СД2 2-й группы и у 29,6 % больных СД2 1-й группы ($\chi^2 = 4,03$, $p = 0,04$). Отмечена высокая частота нарушения диастолического наполнения ЛЖ, преимущественно по I типу, в обеих группах. Статистически значимой разницы по характеристике диастолического наполнения ЛЖ между группами не обнаружено.

Таблица 4 – Эхокардиографические показатели больных сахарным диабетом 2-го типа с отсутствием и наличием жалоб на снижение толерантности к физической нагрузке

Параметры ЭхоКГ	1-я группа больных СД2 (n = 54)	2-я группа больных СД2 (n = 40)	p
Аорта, см	3,3 [3,1; 3,6]	3,4 [3,1; 3,7]	0,32
ЛП, см	4,2 [3,9; 4,5]	4,4 [4,1; 4,9]	0,04
ФВ ЛЖ, %	70 [67; 75]	67 [62,5; 72,5]	0,06
МЖП, см	1,1 [1; 1,15]	1,2 [1; 1,3]	0,08
ЗСЛЖ, см	0,95 [0,85; 1,05]	1,05 [0,95; 1,1]	0,02
IVRT, мс	92 [80; 100]	92 [72; 104]	0,64
DT, мс	192 [176; 236]	204 [172; 236]	0,81
Е/А	0,86 [0,73; 1,1]	0,78 [0,67; 0,89]	0,18
ИММЛЖ, г/м ²	92,9 [81; 107,6]	101,1 [86,2; 115,9]	0,06
Гипертрофия ЛЖ, n (%)	16 (29,6)	20 (50)	0,04
Нарушение диастолического наполнения ЛЖ 0/I тип/II тип, n (%)	13(24,1)/39(72,2)/2(3,7)	4(10)/32(80)/4(10)	0,09

С целью выявления комбинации показателей, наиболее точно различающих группы больных СД2 с наличием и отсутствием снижения толерантности к физической нагрузке, выполнен дискриминантный анализ. Определена следующая комбинация признаков: длительность стабильной ИБС (принимаемая за 0 при ее отсутствии, $p < 0,01$), толщина задней стенки ЛЖ ($p < 0,01$), рСКФ ($p < 0,01$), размер ЛП ($p < 0,01$), уровень триглицеридов ($p = 0,03$), длительность

СД2 ($p = 0,04$). Процент верно переклассифицированных наблюдений составил 84 %. Практически все больные (90,7 %) СД2 с отсутствием снижения толерантности к физической нагрузке были верно переклассифицированы в свою группу; только 5 больных вошли во 2-ю группу. Десять из 40 больных СД2 со снижением толерантности к физической нагрузке были переклассифицированы в 1-ю группу. Процент правильной переклассификации составил 75 % для больных 2-й группы, что может объяснить большую специфичность, чем чувствительность представленной комбинации дискриминирующих признаков.

Таким образом, снижение толерантности к физической нагрузке, выявленное у больных СД2 по результатам ТШХ, ассоциировано с наличием и длительностью стабильной ИБС и продолжительностью диабета, незначительным снижением рСКФ и увеличением уровня триглицеридов, увеличением размера ЛП и толщины ЗСЛЖ по ЭхоКГ. Определена взаимосвязь снижения толерантности к физической нагрузке с эпизодами нетяжелой рецидивирующей гипогликемии с увеличением SD и CV гликемии в течение дня.

3.2 Анализ исходных факторов, ассоциированных с развитием отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при сахарном диабете 2-го типа

В данном разделе исследования проанализированы неблагоприятные сердечно-сосудистые события (НССС) у больных СД2 (инфаркт миокарда, экстренная реваскуляризация миокарда, ОНМК, госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН, смерть от любых причин) в отдаленном периоде наблюдения и исходные факторы, влияющие на их развитие.

3.2.1 Взаимосвязь отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных сахарным диабетом 2-го типа с исходным уровнем NT-proBNP, эхокардиографическими показателями и традиционными факторами сердечно-сосудистого риска

Средняя длительность наблюдения за больными, клиническая характеристика которых представлена в главе 2, составила ($8,8 \pm 0,7$) года. За данный период зарегистрировано 12 летальных исходов (13,6 %), из них 10 – от сердечно-сосудистых заболеваний. Пять человек перенесли инфаркт миокарда, 9 – нестабильную стенокардию. В 9 случаях больным СД2 проведена реваскуляризация миокарда: стентирование коронарных артерий ($n = 5$), аортокоронарное шунтирование ($n = 4$). Четверо больных СД2 перенесли ОНМК за указанный период наблюдения и еще 4 человека – госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН. В целом, НССС произошли у 34 из 88 больных (в 38,6 % случаев).

При сравнении исходных клинических показателей больных СД2 в зависимости от наличия или отсутствия НССС в отдаленном периоде (Таблица 5) выявлено, что больные СД2 с наличием и отсутствием НССС были сопоставимы по возрасту и полу, ИМТ, уровню систолического и диастолического АД, ЧСС. Больные СД2 с НССС по сравнению с больными СД2 без НССС имели большую длительность СД2 с момента постановки диагноза (11 лет [6; 15] против 8 лет [4; 10], $p = 0,02$). У больных СД2 с НССС в отдаленном периоде наблюдения исходная длительность диабета более 10 лет составляла 52,9 % случаев, а в группе больных СД2 без НССС – 24,1 % случаев ($p = 0,02$). Продолжительность ГБ также оказалась более выраженной в группе больных СД2 с НССС (14 лет [10; 23] против 10 лет [4; 20], $p = 0,02$).

У больных СД2 с НССС по сравнению с больными СД2 без НССС исходно чаще встречалась стабильная ИБС (55,9 % против 27,8 %, $p < 0,01$), а толерантность к физической нагрузке была ниже, что сопровождалось более низкими результатами ТШХ ($391,8 \pm 56,2$) м против ($418,8 \pm 53,9$) м, $p = 0,04$). Не

обнаружено статистически значимых различий между больными СД2 с отдаленными НССС и без отдаленных НССС по частоте встречаемости исходных микрососудистых осложнений – диабетической ретинопатии и периферической полинейропатии, а также автономной нейропатии.

Таблица 5 – Исходные клинические показатели больных сахарным диабетом 2-го типа с наличием и отсутствием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий

Параметр	Больные СД2 с НССС (n = 34)	Больные СД2 без НССС (n = 54)	p
Возраст, лет	56,4 ± 5,8	54,4 ± 5,2	0,09
Мужской пол, n (%)	13 (38,2)	19 (35,2)	0,8
Длительность СД2, лет	11 [6; 15]	8 [4; 10]	0,02
Длительность ГБ, лет	14 [10; 23]	10 [4; 20]	0,03
Систолическое АД, мм рт. ст.	140 [130; 150]	140 [120; 150]	0,45
Диастолическое АД, мм рт. ст.	80 [80; 90]	80 [80; 90]	0,7
ЧСС в мин.	75 [70; 80]	70 [67; 80]	0,1
ИМТ, кг/м ²	33,8 [30; 38]	34,1 [29,7; 37]	0,3
ТШХ, м	391,8 ± 56,2	418,8 ± 53,9	0,04
Стабильная ИБС, n (%)	19 (55,9)	15 (27,8)	< 0,01
Снижение толерантности к физической нагрузке, n (%)	21 (61,8)	15 (27,8)	< 0,01
Диабетическая ретинопатия, n (%)	10 (29,4)	13 (24,1)	0,63
Периферическая полинейропатия, n (%)	21 (61,8)	30 (55,6)	0,65
Автономная нейропатия, n (%)	23 (67,6)	28 (52,2)	0,14
иАПФ/АРА II, n (%)	34 (100)	54 (100)	1
В-блокаторы, n (%)	26 (76,5)	30 (55,6)	0,06
Антагонисты кальция, n (%)	12 (35,3)	13 (24,1)	0,25
Тиазидовые диуретики, n (%)	17 (50)	35 (64,8)	0,34
Статины, n (%)	19 (55,9)	14 (25,9)	< 0,01

Исходная частота альбуминурии > 30 мг/сут была выше среди больных СД2 с отдаленными НССС по сравнению с больными без отдаленных НССС (66,7 % против 37,3 %, p < 0,01). При этом, больные обеих групп не отличались по уровню

креатинина и рСКФ. В проведенном исследовании исходные показатели липидного спектра не отличались между группами больных СД2 с наличием и отсутствием отдаленных НССС (Таблица 6), несмотря на то, что больные СД2 с НССС исходно чаще принимали статины, чем больные без НССС (55,9 % против 25,9 %, $p < 0,01$).

Таблица 6 – Лабораторные показатели больных сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от наличия или отсутствия неблагоприятных сердечно-сосудистых событий

Показатель	Больные СД2 с НССС (n = 34)	Больные СД2 без НССС (n = 54)	p
Креатинин	78 [70; 94]	80,5 [70,4; 93]	0,85
рСКФ, мл/мин/1,73м ²	75,5 [67; 83]	76 [69; 85]	0,56
Микроальбуминурия, мг/сут	100 [21,6; 200]	20 [8; 60]	< 0,01
Альбуминурия > 30 мг/сут, n (%)	23 (66,7)	20 (37,3)	< 0,01
Общий холестерин, ммоль/л	5 [4,6; 5,6]	5,5 [4,3; 6,5]	0,4
Триглицериды, ммоль/л	1,6 [1,2; 2,9]	1,9 [1,3; 3]	0,5
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,9 [0,7; 1]	0,9 [0,7; 1,1]	0,3
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,8 [2,5; 3,3]	3,1 [2,2; 3,7]	0,4
Мочевая кислота, мкмоль/л	325,1 ± 71,8	307 ± 78,1	0,3

Медиана исходного уровня NT-proBNP была выше у больных СД2 с отдаленными НССС по сравнению с больными СД2 без НССС: 46,9 пг/мл [20,6; 113] против 24,2 пг/мл [20; 54,2], $p = 0,01$ (Рисунок 5). Исходный уровень NT-proBNP > 125 пг/мл имели 5 (9,3 %) больных СД2 без НССС и 10 (29,4 %) больных СД2 с НССС ($p = 0,04$).

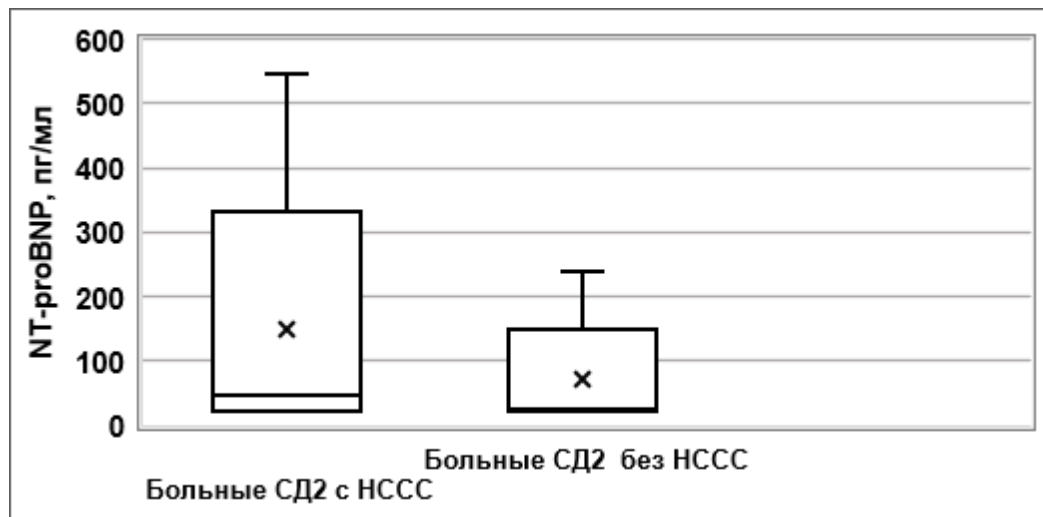


Рисунок 5 – Исходный уровень NT-proBNP у больных сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от развития отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий

При сравнении исходных показателей ЭхоКГ больных СД2 с наличием и отсутствием отдаленных НССС (Таблица 7) выявлено, что размер аорты в восходящем отделе был больше у больных СД2 с отдаленными НССС по сравнению с больными СД2 без отдаленных НССС (3,4 [3,1; 3,9] см против 3,3 [3,1; 3,6] см, $p = 0,04$), что, возможно, связано с большей длительностью ГБ и перегрузкой давлением. Различия между группами больных СД2 с НССС и без НССС по исходным показателям систолической функции ЛЖ (ФВ ЛЖ, КДР ЛЖ, КСР ЛЖ) не достигли уровня статистической значимости. Больные СД2 с НССС не отличались от больных СД2 без НССС по исходной частоте гипертрофии ЛЖ (38,2 % против 33 %, $p = 0,63$). В представленной выборке больных СД2 не обнаружено взаимосвязи между исходными типами геометрии ЛЖ и отдаленными НССС ($p = 0,8$). Но обращает на себя внимание изменение геометрии ЛЖ более, чем у половины больных СД2 (55,9 % случаев в группе с отдаленными НССС и 51,9 % случаев в группе без отдаленных НССС).

Больные СД2 с отдаленными НССС и больные СД2 без отдаленных НССС не отличались по параметрам ЭхоКГ, характеризующим диастолическое наполнение ЛЖ (Е/А, IVRT, DT). Однако, пик А был выше в группе больных СД2

с НССС по сравнению с группой больных СД2 без НССС ($0,9 \pm 0,2$) см/с против ($0,8 \pm 0,1$) см/с, $p = 0,01$), что может свидетельствовать о более высокой исходной частоте начального нарушения диастолического наполнения у больных с неблагоприятными исходами. Размер ЛП был больше в группе больных СД2 с НССС по сравнению с больными СД2 без НССС ($4,5 \pm 0,6$) см против ($4,2 \pm 0,5$) см, $p = 0,04$).

Таблица 7 – Исходные эхокардиографические показатели больных сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от наличия или отсутствия отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий

Показатель	Больные СД2 с НССС (n = 34)	Больные СД2 без НССС (n = 54)	p
Аорта, см	3,4 [3,1; 3,9]	3,3 [3,1; 3,6]	0,04
ЛП, см	$4,5 \pm 0,6$	$4,2 \pm 0,5$	0,02
КДР ЛЖ, см	$5 \pm 0,5$	$5 \pm 0,4$	0,91
КСР ЛЖ, см	3,1 [2,8; 3,4]	3 [2,7; 3,3]	0,92
ФВ ЛЖ, %	67,5 [63; 71]	71 [67; 75]	0,18
ИММЛЖ, г/м ²	96,5 [85,1; 113,3]	94,8 [81; 108,7]	0,44
ОТС ЛЖ, см	0,41 [0,36; 0,44]	0,39 [0,37; 0,43]	0,97
Гипертрофия ЛЖ, n (%)	13 (38,2)	18 (33,3)	0,63
Тип геометрии ЛЖ:			
Норма n (%)	15 (44,1)	26 (48,1)	0,84
Концентрическое ремоделирование ЛЖ, n (%)	6 (17,6)	10 (18,5)	
Концентрическая гипертрофия ЛЖ, n (%)	7 (20,6)	7 (13)	
Эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, n (%)	6 (17,7)	11 (20,4)	
Пик E, см/с	$0,69 \pm 0,21$	$0,68 \pm 0,18$	0,52
Пик A, см/с	$0,86 \pm 0,16$	$0,77 \pm 0,14$	0,01
E/A	0,8 [0,7; 0,9]	0,8 [0,7; 1,1]	0,24
IVRT, мс	92 [76; 104]	92 [84; 100]	0,51
DT, мс	$195,2 \pm 38,7$	$202,6 \pm 37,2$	0,53

Таким образом, у больных СД2 выявлена взаимосвязь НССС с повышением уровня NT-proBNP, наличием стабильной ИБС, снижением толерантности к физической нагрузке по результатам ТШХ, а также с большей длительностью диабета и ГБ и большим уровнем суточной альбуминурии, а также с увеличением размера ЛП по результатам ЭхоКГ. Полученные данные будут использованы для многофакторного анализа.

3.2.2 Ассоциация отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий с исходными показателями углеводного обмена, вариабельностью гликемии и инсулинорезистентностью, уровнем гликированного гемоглобина и С-пептида

Исходно 62,5 % больных СД2, включенных в данное исследование, имели выраженную декомпенсацию углеводного обмена по уровню HbA_{1c} и в 53,4 % случаев – уровень гликемии натощак > 7,5 ммоль/л.

При сравнении исходных показателей углеводного обмена, вариабельности гликемии, инсулинорезистентности больных СД2 в зависимости от наличия или отсутствия НССС (Таблица 8) не обнаружено статистически значимых различий по исходному уровню гликемии натощак и через 2 ч после еды, а также HbA_{1c}. По исходному индексу НОМА-IR большая часть больных СД2 с НССС и без НССС имели инсулинорезистентность. Не обнаружено взаимосвязи между исходным увеличением индекса НОМА-IR > 2,77 и отдаленными НССС у больных СД2. Не выявлено статистически значимых различий по исходному индексу ТГ/глюкоза между больными СД2 с НССС и без НССС. Исходные показатели SD и CV гликемии натощак и гликемии в течение дня оказались выше в группе больных СД2 с отдаленными НССС по сравнению с группой больных СД2 без НССС и свидетельствовали о более высокой вариабельности уровня глюкозы крови.

Таблица 8 – Исходные показатели углеводного обмена, вариабельности гликемии, инсулинорезистентности больных сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от наличия или отсутствия неблагоприятных сердечно-сосудистых событий

Показатель	Больные СД2 с НССС (n = 34)	Больные СД2 без НССС (n = 54)	p
Гликемия натощак, ммоль/л	7,5 [6,9; 9,4]	7,8 [6,2; 9]	0,51
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	9,1 [8; 10,5]	8,5 [6,6; 10]	0,11
Гликемия натощак > 7,5 ммоль/л, n (%)	18 (52,9)	29 (53,7)	0,83
Постпрандиальная гликемия > 10 ммоль/л, n (%)	10 (29,4)	14 (25,9)	0,72
HbA _{1c} , %	10,4 [8,6; 11,7]	9,2 [7,9; 11,1]	0,13
HbA _{1c} > 9%, n (%)	24 (70,5)	31 (57,4)	0,21
SD гликемии натощак, ммоль/л	2,1 [1,2; 2,6]	1,2 [0,9; 1,8]	< 0,01
CV гликемии натощак, %	22,2 [13,8; 29,1]	16,8 [9,5; 24,6]	0,02
SD гликемии в течение дня, ммоль/л	2,3 [1,7; 2,8]	1,6 [1,1; 1,9]	< 0,01
CV гликемии в течение дня, %	28,2 [20,7; 32,3]	18,8 [13,8; 22,7]	< 0,01
С-пептид, нг/мл	1,9 [1,5; 2,9]	2,5 [1,6; 3,6]	0,27
Инсулин, мЕД/мл	15,3 [7; 17,1]	13,2 [8,7; 19,7]	0,42
НОМА-IR > 2,77, n (%)	25 (73,5)	37 (68,5)	0,53
Индекс ТГ/глюкоза	5,1 [4,9; 5,4]	5,1 [4,8; 5,3]	0,46
Гипогликемии, n (%)	22 (64,7)	16 (29,6)	< 0,01

Исходная сахароснижающая терапия больных СД2 представлена в таблице 9. Несмотря на более высокую вариабельность гликемии и большее количество эпизодов гипогликемии у больных СД2 с отдаленными НССС по сравнению с больными СД2 без отдаленных НССС, не обнаружено различий между группами по частоте терапии инсулином и препаратами сульфонилмочевины, а также по суточной дозе инсулина.

Таблица 9 – Характеристика исходной сахароснижающей терапии больных сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от наличия или отсутствия отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий

Терапия	Больные СД2 с НССС (n = 34)	Больные СД2 без НССС (n = 54)	p
Монотерапия инсулином, n (%)	5 (14,7)	6 (11,1)	0,62
Монотерапия метформином, n (%)	5 (14,7)	8 (14,8)	0,96
Инсулиноterapia в сочетании с метформином, n (%)	18 (52,9)	23 (42,6)	0,34
Препараты сульфонилмочевины в сочетании с метформином, n (%)	6 (17,6)	17 (31,5)	0,15
Суточная доза инсулина, ЕД/кг массы тела	0,4 [0,2; 0,5]	0,4 [0,4; 0,5]	0,76

С другой стороны, при сравнении показателей вариабельности гликемии в зависимости от проводимой сахароснижающей терапии, выявлено, что у больных СД2, исходно получавших традиционную и интенсифицированную базис-болюсную инсулиноterapia, показатели SD и CV гликемии в течение дня и SD гликемии натошак были выше по сравнению с больными СД2 на терапии препаратами сульфонилмочевины в комбинации с метформином и монотерапии метформином (Таблица 10).

Таблица 10 – Характеристика исходной сахароснижающей терапии больных сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от наличия или отсутствия отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий

Показатель	Метформин (n = 10)	Препараты сульфонил- мочевины (n = 26)	Традици- онная инсулино- терапия (n = 36)	Интенсифи- цированная инсулино- терапия (n = 16)	p
SD гликемии натощак, ммоль/л	1,1 [0,8; 1,3]	1,5 [0,9; 2,1]	1,7 [1,1; 2,4]	1,8 [1,2; 2,4]	0,04
CV гликемии натощак, %	14,2 [10; 16,9]	17,5 [12,4; 27,6]	20 [11,7; 27,3]	20,6 [15,2; 27,4]	0,2
SD гликемии в течение дня, ммоль/л	1,4 [0,7; 1,5]	1,6 [1,1; 1,9]	2,1 [1,7; 2,7]	2,1 [1,7; 2,7]	< 0,01
CV гликемии в течение дня, %	14,8 [9,8; 16,9]	18,3 [14,8; 24,6]	23,5 [19,3; 29,5]	22 [20,1; 31,7]	< 0,01

Таким образом, выявлена взаимосвязь НССС при СД2 с увеличением вариабельности гликемии натощак и в течение дня, а также с эпизодами легкой рецидивирующей гипогликемии. Полученные данные будут использованы для многофакторного анализа.

3.2.3 Модели прогнозирования отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных сахарным диабетом 2-го типа

Проведенная оценка различия средних значений и медиан различных показателей и найденные ассоциации между парами качественных признаков не позволяют установить причинно-следственные связи между ними за счет возможного наличия взаимодействий между переменными. Логистическая регрессия является продуктивным методом статистического анализа, с помощью которого возможно определение набора признаков, наиболее значимо ассоциированных с наличием отдаленных НССС при СД2. Также с помощью

данного метода возможно провести распределение предикторов по степени воздействия на зависимую переменную и провести оценку множества различных уравнений с использованием разных наборов признаков для выбора максимально надежных результатов, имеющих наибольшую клиническую значимость и предсказательную ценность.

Для прогнозирования вероятности отнесения больных СД2 в группы с наличием или отсутствием отдаленных НССС использованы различные варианты отбора потенциальных признаков-предикторов. На первом этапе проводилась оценка уравнений логистической регрессии по одному предиктору (Таблица 11). Наибольший процент верного предсказания отдаленных НССС в представленной выборке больных СД2 имели такие исходные показатели, как размер ЛП, длительность СД2, пройденная дистанция во время ТШХ, уровень NT-proBNP, SD и CV гликемии натощак и CV гликемии в течение дня. Однако, уравнения логистической регрессии, которые можно составить с использованием только одного из указанных предикторов, имеют невысокую предсказательную ценность. Поэтому, в большинстве случаев развитие НССС при СД2 определяется не одним, а сочетанием нескольких факторов.

Для оценки наличия многомерных связей между отдаленными НССС и исходными клинико-лабораторными и ЭхоКГ параметрами больных СД2 использованы разные способы отбора признаков для уравнений логистической регрессии. В первом варианте проведен анализ только количественных клинических, лабораторных и ЭхоКГ показателей, представленных в разделах 3.2.1 и 3.2.2. Во втором варианте для составления уравнений логистической регрессии использовали только качественные признаки. Третий вариант построения уравнений основан на совместном исследовании количественных и качественных параметров. Таким образом, составлено и проанализировано несколько десятков уравнений логистической регрессии с использованием методов пошагового включения и пошагового исключения признаков. Среди данных уравнений отобраны модели с наибольшей клинической значимостью и высокой прогностической ценностью (более 80 %).

Таблица 11 – Результаты логистической регрессии по одному предиктору

Признак	Статистика Вальда Хи-квадрат	Стандартизованный коэффициент регрессии (SE)	Процент верного предсказания	p
Наличие стабильной ИБС	6,71	–0,32	40,4 %	< 0,01
Микроальбуминурия > 30 мг/сут	6,69	–0,33	41,8 %	0,01
Длительность СД2	5,35	–0,33	61,8 %	< 0,01
Размер аорты	4,67	–0,27	57,8 %	0,03
Размер ЛП	7,16	–0,36	63,5 %	< 0,01
NT-proBNP	4,98	–0,39	60,6 %	0,02
ТШХ	3,81	0,29	61,2 %	0,05
SD гликемии натощак	10,2	–0,44	71 %	< 0,01
CV гликемии натощак	6,3	–0,32	66,1 %	0,01
CV гликемии в течение дня	12,2	–0,52	76,7 %	< 0,01

Методом пошагового включения отобраны следующие параметры, ассоциированные с вероятностью развития НССС у больных СД2 в отдаленном периоде наблюдения: результаты ТШХ, размер ЛП и уровень NT-proBNP (Таблица 12). Процент конкордации (верного предсказания) модели составил 81,9 %, коэффициент Somers'D – 0,639. Тест согласия Хосмера – Лемешова (Hosmer and Lemeshow Goodness-of-Fit test) показал следующие результаты: $\chi^2 = 7,09$, $p = 0,53$, что показывает хорошую калибровку модели. Стандартизированные коэффициенты регрессии (SE) предикторов, включенных в уравнение, примерно равны, что говорит об их одинаковом вкладе в прогнозирование риска отдаленных НССС у больных СД2.

Уравнение логистической регрессии, составленное для прогнозирования вероятности отдаленных НССС у больных СД2, имеет следующий вид: $P = e^Z / (1 + e^Z)$. В данной формуле e – основание натурального логарифма ($e = 2,7183$). $Z = \beta_1 \times X_1 + \beta_2 \times X_2 + \beta_3 \times X_3$, где X_1 – размер ЛП (в см), $\beta_1 = (-1,0069)$; X_2 – уровень NT-proBNP (пг/мл), $\beta_2 = (-0,009)$; X_3 – результаты

ТШХ (в м), $\beta_3 = 0,0144$. Чем ближе к нулю значение Р, тем выше риск развития НССС у больных СД2. Подставив результаты указанных показателей пациента с СД2 в формулу, можно прогнозировать риск НССС в отдаленном периоде.

Таблица 12 – Результаты пошагового включения предикторов в уравнение логистической регрессии

Признак	Коэффициенты регрессии	Статистика Вальда хи-квадрат	p	SE	Точечная оценка (95 % доверительный интервал)
ТШХ	0,01	9,5	< 0,01	0,45	1,01 [1,01; 1,03]
Размер ЛП	–1,01	5,78	0,01	–0,33	0,4 [0,2; 0,8]
NT-proBNP	–0,009	3,6870	0,05	–0,53	0,9 [0,8; 0,9]

Для определения качества модели прогнозирования была построена ROC-кривая. Площадь под кривой AUC (area under curve) составила 0,8196, что свидетельствует о хорошем качестве модели, построенной при помощи метода логистической регрессии (Рисунок 6).

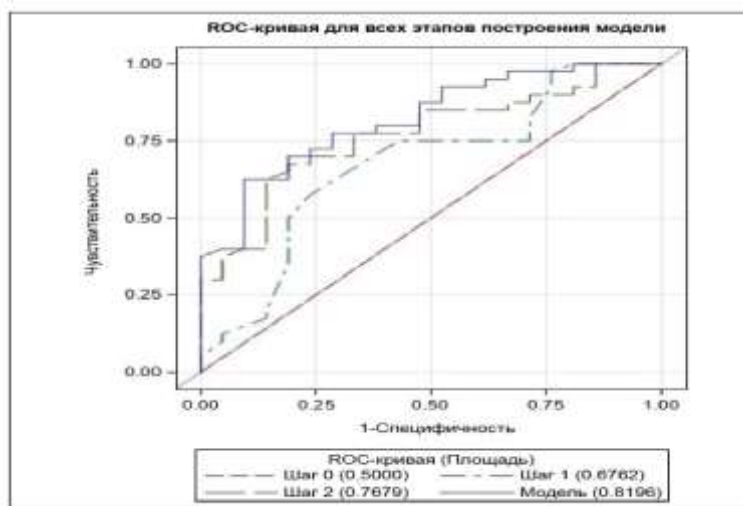


Рисунок 6 – ROC-кривая оценки качества модели, полученной методом логистической регрессии

На основании приведенного уравнения логистической регрессии создан калькулятор прогнозирования отдаленных НССС у больных СД2 в программе Microsoft Excel (Рисунок 7). Подставив показатели ТШХ, размера ЛП, уровня NT-proBNP больного СД2 в ячейки С4, С5 и С6 соответственно, можно рассчитать значение Р будет рассчитано автоматически (ячейка Е4).

	A	B	C	D	E
1					
2					
3		Коэффициенты регрессии	Показатели больного		P
4	Тест 6-минутной ходьбы	0,0144	400	5,76	0,059
5	Левое предсердие, см	-1,0069	5,2	-5,236	
6	NT-проBNP, пг/мл	-0,009	366	-3,294	
7					
8		P=0-1. Чем меньше P, тем выше риск неблагоприятного исхода			

Рисунок 7 – Калькулятор прогнозирования отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при сахарном диабете 2-го типа

По результатам полученного уравнения логистической регрессии типичным представителем группы больных СД2 с наличием отдаленных НССС был пациент К., возраст которого на момент первичного обследования составил 56 лет. Пациент проходил лечение в эндокринологическом отделении ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» в 2010 году (история болезни № 1-4184). На момент госпитализации пациент К. имел длительный анамнез СД2 (11 лет) и ГБ (20 лет), стабильную ИБС: постинфарктный кардиосклероз (Q-позитивный инфаркт миокарда задней стенки левого желудочка неизвестной давности), осложнения сахарного диабета – кардиоваскулярную форму автономной нейропатии, непролиферативную ретинопатию обоих глаз, периферическую сенсомоторную полинейропатию. Получал интенсифицированную базис-болюсную инсулинотерапию в суточной дозе 0,4 ЕД на кг массы тела в сочетании с метформином, иАПФ, статины. Исходный ИМТ больного был 30 кг/м², уровень АД – 130 и 80 мм рт. ст., ЧСС – 60 в минуту.

Показатели ТШХ у больного К. составили 400 м, размер ЛП – 5,2 см, уровень NT-proBNP – 366 пг/мл. Соответственно, значение $Z = -1,0069 \times 5,2 - 0,009 \times 366 + 0,0144 \times 400 = -2,77$. $P = 2,7183^{(-2,77)} / 1 + 2,7183^{(-2,77)} = 0,05$. Таким образом, вероятность отнесения больного К. в группу с наличием НССС в отдаленном периоде высока.

Через 9 лет пациент К. был обследован повторно. На момент осмотра у больного имелись клинические симптомы ХСН на уровне III ФК – жалобы на одышку при незначительной физической нагрузке. По данным проведенной ЭхоКГ отмечалось снижение ФВ ЛЖ до 40 % (в 2010 г. ФВ ЛЖ была 58 %), сохранялось увеличение ЛП. В 2017 году у больного выявлены окклюзии артерий правой голени. В 2017 и 2018 гг. пациенту были проведены ампутации 5 и 4 пальцев правой стопы, резекция 4 и 5 плюсневых костей справа в связи с развитием остеомиелита. Также больному была проведена коронарография в 2017 г., выявлена хроническая окклюзия средней трети передней нисходящей артерии, окклюзия передней трети огибающей артерии, хроническая окклюзия передней трети правой коронарной артерии.

Типичным представителем группы больных СД2 без отдаленных НССС была пациентка Л., возраст которой на момент включения в исследование составил 54 года. В 2010 г. больная проходила обследование и лечение в эндокринологическом отделении ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» (история болезни №1-5012). У пациентки Л. отмечалась большая длительность СД2 (около 15 лет) и ГБ (18 лет) с максимальным уровнем АД – 180 и 100 мм рт. ст., диагностирована стабильная ИБС (по результатам сцинтиграфии миокарда), стенокардия напряжения I функционального класса, выявлены осложнения СД: периферическая сенсомоторная полинейропатия, непролиферативная ретинопатия обоих глаз. Получала интенсифицированную базис-болюсную инсулинотерапию (суточная доза инсулина – 0,4 ЕД на кг массы тела) в сочетании с метформином, иАПФ, диуретики, β -блокаторы. ИМТ больной Л. был 34,1 кг/м², уровень АД – 150 и 90 мм рт. ст., ЧСС – 85 в минуту.

Результаты ТШХ больной Л. составили 500 м, размер ЛП – 3,6 см, уровень NT-proBNP – 20 пг/мл. Полученные данные соответствовали значению $Z = -1,0069 \times 3,6 - 0,009 \times 20 + 0,0144 \times 500 = 3,4$. $P = 2,7183^{(3,4)} / 1 + 2,7183^{(3,4)} = 0,96$. Полученные результаты свидетельствуют о высокой вероятности отнесения пациентки Л. в группу больных СД2 с отсутствием отдаленных НССС. Через 9 лет представленной больной проведено повторное клинико-лабораторное обследование и выполнена ЭхоКГ. За данный период наблюдения у пациентки не ухудшилось течение стабильной ИБС, не диагностированы другие АССЗ, не появились клинические признаки декомпенсированной СН и не обнаружены структурные и функциональные изменения сердца по результатам ЭхоКГ.

Другое уравнение логистической регрессии составлено методом пошагового исключения предикторов и представлено следующей комбинацией признаков, ассоциированных с развитием отдаленных НССС у больных СД2: CV гликемии в течение дня, размер ЛП, толерантность к физической нагрузке по результатам ТШХ: 426–550 м или 301–425 м (Таблица 13). Процент верного предсказания составил 87,8 %, коэффициент Somers'D – 0,756, тест согласия Hosmer – Lemeshow: $\chi^2 = 6,49$, $p = 0,59$.

Данное уравнение представлено формулой $P = e^Z / (1 + e^Z)$, где e – основание натурального логарифма ($e = 2,7183$). $Z = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3$, где β_0 – свободный член уравнения (10,8), X_1 – CV гликемии в течение дня, $\beta_1 = (-0,11)$; X_2 – размер ЛП (в см), $\beta_2 = (-1,36)$; X_3 – толерантность к физической нагрузке по дистанции, пройденной в ходе ТШХ (значение 1 – результаты ТШХ 426–550 м, значение 2 – результаты ТШХ 301–425 м), $\beta_3 = -1,35$. Риск развития отдаленных НССС у больных СД2 уменьшается по мере увеличения значения P . Подставив результаты указанных показателей пациента с СД2 в формулу, возможно прогнозирование риска отдаленных НССС с вероятностью 87,8 %.

Таблица 13 – Результаты логистической регрессии с пошаговым исключением предикторов

Параметры	Коэффициенты регрессии	Статистика Вальда хи-квадрат	p	SE	Точечная оценка (95 % доверительный интервал)
Свободный член уравнения	10,8	13,8	0,0002	—	—
Размер ЛП	–1,36	5,2	0,02	–0,42	0,3 [0,1; 0,8]
CV гликемии в течение дня	–0,11	10,5	0,0012	–0,62	0,9 [0,8; 0,9]
Толерантность к физической нагрузке по результатам ТШХ	–1,35	4,6	0,03	–0,36	0,3 [0,1; 0,9]

ROC-кривая, демонстрирующая качество модели, построенной при помощи метода логистической регрессии, представлена на рисунке 9. Площадь под кривой AUC (area under curve) составила 0,8779.

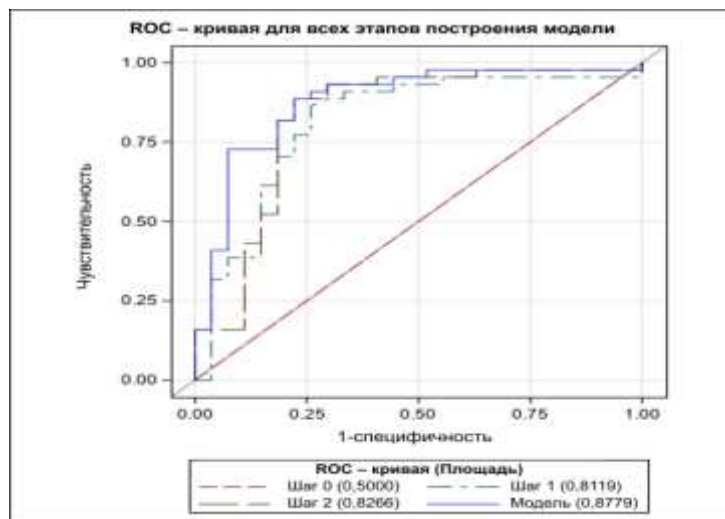


Рисунок 8 – ROC-кривая оценки качества модели, полученной методом логистической регрессии

На основании полученных данных создан калькулятор прогнозирования отдаленных НССС у больных СД2 в программе Microsoft Excel для автоматического расчета значения Р (Рисунок 9).

	A	B	C	D	E
1					
2					
3		Коэффициенты регрессии	Показатели больного		P
4	CV гликемии в течение дня	-0,11	38,7	-4,257	0,064
5	Левое предсердие, см	-1,36	4,8	-6,528	
6	Результаты ТШХ 426-550 м/301-425 м	-1,35	2	-2,7	
7					
8	P=0-1. Чем меньше P, тем выше риск неблагоприятного исхода				

Рисунок 9 – Калькулятор оценки риска отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при сахарном диабете 2-го типа

Таким образом, с помощью метода логистической регрессии разработаны модели прогнозирования отдаленных НССС при СД2. Первое уравнение логистической регрессии показало, что исходное повышение уровня NT-proBNP, увеличение размера ЛП и уменьшение дистанции ТШХ ассоциированы с развитием отдаленных НССС у больных СД2. Согласно второму уравнению логистической регрессии, увеличение CV гликемии в течение дня, увеличение размеров ЛП и наличие снижения толерантности к физической нагрузке на уровне II ФК ХСН по результатам ТШХ определяют повышение риска отдаленных НССС у больных СД2.

3.3 Оценка факторов, ассоциированных с развитием диастолической дисфункции левого желудочка у больных сахарным диабетом 2-го типа

Диастолическая дисфункция ЛЖ приводит к повышению давления наполнения ЛЖ и ХСНсФВ. Оценка давления наполнения ЛЖ возможна с помощью ЭхоКГ и тканевой доплер ЭхоКГ. В данном фрагменте исследования

проведена оценка распространенности ДД ЛЖ у больных СД2 через $(8,8 \pm 0,7)$ года наблюдения и факторов, взаимосвязанных с ДД ЛЖ.

3.3.1 Выявление показателей, взаимосвязанных с наличием диастолической дисфункции левого желудочка у больных сахарным диабетом 2-го типа в отдаленном периоде наблюдения

Через $(8,8 \pm 0,7)$ года наблюдения ЭхоКГ исследование выполнено 43 из 94 больных СД2. Двое пациентов были исключены из анализа в связи с выявленной постоянной формой фибрилляции предсердий и снижением ФВ ЛЖ до 40 %. Из 41 обследованного больного СД2 15 человек имели стабильную ИБС (34,9 %), 7 – ОНМК (16,3 %), 7 – ЗАНК (16,3 %). При этом 3 случая стабильной ИБС, 2 случая ОНМК и 5 случаев ЗАНК были верифицированы после первоначального обследования. Ухудшение функции почек за указанный период наблюдения отмечено у 13 больных (30,2 %): у 10 из них диагностирована хроническая болезнь почек 3а стадии, у 3 – хроническая болезнь почек 3б стадии.

Диастолическая дисфункция левого желудочка была определена у 21 (51,2 %) больного согласно текущим клиническим рекомендациям [29]. У 13 пациентов она была нарушена по I типу и у 8 – по II типу.

Исходные клинико-лабораторные показатели больных СД2 в зависимости от наличия или отсутствия ДД ЛЖ в отдаленном периоде наблюдения представлены в таблице 14. Обнаружены статистически значимые различия между группами больных СД2 без ДД ЛЖ и больных СД2 с ДД ЛЖ по исходной величине ИМТ ($31,2 \text{ кг/м}^2$ [29,6; 33,7] против $34,6 \text{ кг/м}^2$ [30; 38], $p = 0,04$) и уровню суточной альбуминурии (14 мг/сут [5,5; 30] против $43,2 \text{ мг/сут}$ [16,4; 117,5], $p = 0,02$). Медиана исходного уровня NT-proBNP была выше в группе больных СД2 с ДД ЛЖ, чем у больных СД2 без ДД ЛЖ ($47,3 \text{ пг/мл}$ [23,4; 111] против 20 пг/мл [20; 20,3], $p < 0,01$). Не выявлено отличий между группами больных СД2 без ДД ЛЖ и больных СД2 с ДД ЛЖ по уровню HbA_{1c} , $p\text{СКФ}$,

С-пептида, показателям вариабельности гликемии и инсулинорезистентности, дистанции ТШХ.

Таблица 14 – Исходные клинико-лабораторные показатели у больных сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от наличия или отсутствия диастолической дисфункции левого желудочка в отдаленном периоде наблюдения

Показатель	Больные СД2 без ДД ЛЖ (n = 20)	Больные СД2 с ДД ЛЖ (n = 21)	p
Мужской пол, n (%)	3 (15 %)	6 (28,6 %)	0,29
ИМТ, кг/м ²	31,2 [29,6; 33,7]	34,6 [30; 38]	0,04
Систолическое АД, мм рт. ст.	140 [130; 155]	140 [120; 150]	0,38
Диастолическое АД, мм рт. ст.	80 [70; 80]	85 [80; 95]	0,11
ЧСС в мин.	75 [66; 85]	70 [67; 80]	0,54
ТШХ, м	421,2 ± 53,1	400 ± 72,6	0,35
Альбуминурия, мг/сут	14 [5,5; 30]	43,2 [16,4; 117,5]	0,02
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	76 [72,5; 83]	75 [68; 83]	0,49
НbA _{1c} , %	9,3 [7,7; 10,3]	9,7 [9; 11,1]	0,21
SD гликемии натощак, ммоль/л	1,4 [0,9; 1,8]	1,8 [1,1; 2,4]	0,24
CV гликемии натощак, %	17,5 [13,3; 24]	20,6 [13,8; 27,3]	0,4
SD гликемии в течение дня, ммоль/л	1,8 [1,1; 2,1]	1,8 [1,3; 2,4]	0,51
CV гликемии в течение дня, %	20,4 [16,6; 23]	19,9 [16,7; 26,7]	0,67
НОМА-IR	5,2 [2,4; 6,3]	4,9 [4,5; 6,5]	0,93
Индекс ТГ/глюкоза	5,1 [4,9; 5,3]	5 [4,8; 5,2]	0,4
С-пептид, нг/мл	3,3 [1,6; 3,6]	1,9 [1,7; 2,7]	0,3
NT-proBNP, пг/мл	20 [20; 20,3]	47,3 [23,4; 111]	< 0,01

При сравнении исходных показателей ЭхоКГ у больных СД2 без ДД ЛЖ и у больных СД2 с ДД ЛЖ в отдаленном периоде наблюдения (Таблица 15), не выявлено статистически значимых различий по ФВ ЛЖ, параметрам диастолической функции ЛЖ, ОТС ЛЖ. Однако, исходный ИММЛЖ оказался выше у больных СД2 с ДД ЛЖ в отдаленном периоде наблюдения, чем у больных СД2 без ДД ЛЖ (101,1 ± 13) г/м² против (86,3 ± 14,1) г/м², p = 0,02).

Таблица 15 – Исходные показатели эхокардиографии у больных сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от наличия или отсутствия диастолической дисфункции левого желудочка в отдаленном периоде наблюдения

Показатель	Больные СД2 без ДД ЛЖ (n = 20)	Больные СД2 с ДД ЛЖ (n = 21)	P
Размер ЛП, см	4 ± 0,4	4,3 ± 0,6	0,09
ФВ ЛЖ, %	70,4 ± 6,3	69,2 ± 6,9	0,54
IVRT, мс	92 [84; 96]	88 [74; 96]	0,55
DT, мс	198,4 ± 39,5	196,5 ± 48	0,91
E/A	0,8 ± 0,2	0,9 ± 0,3	0,71
ИММЛЖ, г/м ²	86,3 ± 14,1	101,1 ± 13	0,02
ОТС ЛЖ, см	0,39 [0,35; 0,44]	0,39 [0,36; 0,41]	0,11
Нарушение диастолического наполнения ЛЖ, n (%)	15 (75 %)	18 (85,7 %)	0,4

Сравнительная характеристика больных СД2 на момент повторного обследования в зависимости от наличия или отсутствия ДД ЛЖ представлены в таблице 16. При наличии ДД ЛЖ у больных СД2 чаще наблюдались жалобы на одышку при физической нагрузке (47,6 % против 15 % у больных СД2 без ДД ЛЖ, $p = 0,02$). Длительность СД2 была выше у больных с ДД ЛЖ по сравнению с больными без ДД ЛЖ ($21,1 \pm 7,1$) против ($17,4 \pm 3,7$) года, $p = 0,04$). ИМТ был выше у больных СД2 с ДД ЛЖ, чем у больных СД2 без ДД ЛЖ ($34,7 \pm 5,1$) кг/м² против ($31,6 \pm 3,8$) кг/м², $p = 0,03$). Группы больных с наличием и отсутствием ДД ЛЖ были сопоставимы по показателям углеводного и липидного обмена. Частота АССЗ (стабильной ИБС, ОНМК в анамнезе, ЗАНК) была сопоставима между группами с наличием и отсутствием ДД ЛЖ. Отдаленные НССС (инфаркт миокарда, реваскуляризация миокарда по экстренным показаниям, ОНМК) выявлены у 3 из 20 (15 %) больных СД2 без ДД ЛЖ и у 7 из 21 (33,3 %) больного СД2 с ДД ЛЖ ($p = 0,2$, точный критерий Фишера).

На момент повторного обследования инсулинотерапию получали 90,5 % больных СД2 с ДД ЛЖ и 75 % больных СД2 без ДД ЛЖ ($p = 0,2$) при

сопоставимой между группами суточной дозе инсулина ($0,5 \pm 0,4$) ЕД на кг массы тела против ($0,5 \pm 0,3$) ЕД на кг массы тела, $p = 0,9$). Больные СД2 с ДД ЛЖ реже, чем больные СД2 без ДД ЛЖ принимали метформин (52,4 % против 90 %, $p < 0,01$). Частота эпизодов гипогликемии была выше в группе больных СД2 с ДД ЛЖ, чем в группе больных СД2 без ДД ЛЖ, но не достигла статистической значимости (52,3 % против 25 % соответственно, $p = 0,1$). Не обнаружено различий между группами по антигипертензивной, гиполипидемической терапии.

Таблица 16 – Сравнительная характеристика больных сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от наличия или отсутствия диастолической дисфункции левого желудочка в отдаленном периоде

Показатель	Больные СД2 без ДД ЛЖ (n = 20)	Больные СД2 с ДД ЛЖ (n = 21)	p
Возраст, лет	$63,9 \pm 4,9$	$64,5 \pm 4,4$	0,7
Длительность СД2, лет	$17,4 \pm 3,7$	$21,1 \pm 7,1$	0,04
Длительность ГБ, лет	$22,6 \pm 9,2$	$22,6 \pm 9,6$	0,9
Стабильная ИБС, n (%)	5 (25 %)	10 (47,6 %)	0,13
ОНМК в анамнезе, n (%)	4 (20 %)	3 (14,3 %)	0,63
ЗАНК, n (%)	1 (5 %)	6 (28,6 %)	0,09
Одышка при физической нагрузке, n (%)	3 (15 %)	10 (47,6 %)	0,02
Систолическое АД, мм рт. ст.	140 [130; 150]	140 [130; 170]	0,4
Диастолическое АД, мм рт. ст.	80 [70; 80]	80 [70; 90]	0,3
ЧСС в мин	$78,5 \pm 10,5$	$73,6 \pm 9,2$	0,15
ИМТ, кг/м ²	$31,6 \pm 3,8$	$34,7 \pm 5,1$	0,03
Лабораторные показатели			
НbA _{1c} , %	$8,5 \pm 1,9$	$8,8 \pm 1,7$	0,6
Глюкоза натощак, ммоль/л	$11,7 \pm 4,7$	$10,8 \pm 3,4$	0,5
Общий холестерин, ммоль/л	$5,2 \pm 1,6$	$4,8 \pm 1$	0,3
Триглицериды, ммоль/л	$2,2 \pm 1,9$	$2 \pm 1,3$	0,7
ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,2 \pm 0,2$	$1,2 \pm 0,3$	0,6

Продолжение таблицы 16

Показатель	Больные СД2 без ДД ЛЖ (n = 20)	Больные СД2 с ДД ЛЖ (n = 21)	p
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,5 ± 1,4	3,1 ± 0,8	0,2
Креатинин, мкмоль/л	82,5 ± 12,7	92 ± 20,7	0,08
рСКФ, мл/мин/1,73м ²	69,8 ± 14,8	65,4 ± 16,3	0,4
Мочевая кислота, мкмоль/л	336,8 ± 71,4	316,1 ± 82,2	0,4
С-реактивный белок, мг/л	3,2 [2; 6,3]	3,4 [2,3; 6,2]	0,9
Лечение			
Препараты сульфонилмочевины, n (%)	8 (40 %)	3 (14,3 %)	0,06
Метформин, n (%)	18 (90 %)	11 (52,4 %)	< 0,01
Инсулин, n (%)	15 (75 %)	19 (90,5 %)	0,2
Суточная доза инсулина, ЕД/кг массы тела	0,5 ± 0,4	0,5 ± 0,3	0,9
иАПФ/АРА II, n (%)	19 (95 %)	17 (80,9 %)	0,2
В-блокаторы, n (%)	16 (80 %)	18 (85,7 %)	0,6
Антагонисты кальция, n (%)	10 (50 %)	11 (52,4 %)	0,9
Диуретики, n (%)	10 (50 %)	15 (71,4 %)	0,2
Статины, n (%)	13 (65 %)	18 (85,7 %)	0,12

По результатам ЭхоКГ чаще всего выявляли снижение параметров септальной и латеральной e' (70,7 % и 85,4 % соответственно). Увеличение показателей индекса объема ЛП, E/e' , максимальной скорости трикуспидальной регургитации наблюдали с одинаковой частотой (31,7 %).

По результатам ЭхоКГ (Таблица 17), у больных СД2 с ДД ЛЖ частота легочной гипертензии составила 47,6 %, а у больных СД2 без ДД ЛЖ – 5 % ($\chi^2 = 9,5$, $p < 0,01$). Фракция выброса левого желудочка в среднем была ниже в группе больных СД2 с ДД ЛЖ, чем у больных СД2 без ДД ЛЖ ($64,9 \pm 7,2$) % против ($70,6 \pm 5,8$) %, $p = 0,01$). Размер аорты в восходящем отделе был больше у больных СД2 с ДД ЛЖ ($3,7 \pm 0,34$) см против ($3,37 \pm 0,36$) см, $p < 0,01$).

Таблица 17 – Сравнительная характеристика показателей эхокардиографии больных сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от наличия или отсутствия диастолической функции ЛЖ в отдаленном периоде

Показатель	Больные СД2 без ДД ЛЖ (n = 20)	Больные с ДД ЛЖ (n = 21)	P
Легочная гипертензия, n (%)	1 (5 %)	10 (47,6 %)	< 0,01
Аорта, см	3,37 ± 0,36	3,7 ± 0,34	< 0,01
Размер ЛП, см	3,6 ± 0,35	4,1 ± 0,26	< 0,01
Индекс объема ЛП, мл/м ²	26,6 ± 4,2	36,1 ± 6,4	< 0,01
КДР ЛЖ, см	4,6 ± 0,3	5,2 ± 0,4	< 0,01
КСР ЛЖ, см	2,8 ± 0,3	3,3 ± 0,5	< 0,01
ФВ ЛЖ, %	70,6 ± 5,8	64,9 ± 7,2	0,01
Е/А	0,8 [0,6; 0,9]	0,9 [0,7; 1,2]	0,06
IVRT, мс	94,5 [81,5; 105]	78 [61; 96]	0,04
DT, мс	250,8 ± 59,4	235,3 ± 65,5	0,4
Е/е'	9,2 [8,5; 10]	14,1 [12,6; 16,7]	< 0,01
Максимальная скорость трикуспидальной регургитации, см/с	2,3 [2,1; 2,4]	2,7 [2,5; 2,9]	< 0,01
ИММЛЖ, г/м ²	73,9 [71; 82,7]	94,8 [82,5; 107]	< 0,01
ОТС ЛЖ, см	0,35 [0,33; 0,38]	0,34 [0,3; 0,38]	0,26

В группе больных СД2 с ДД ЛЖ чаще встречалась гипертрофия ЛЖ, чем в группе больных СД2 без ДД ЛЖ: 33,3 % против 5 %, $\chi^2 = 5,23$, $p < 0,01$ (Рисунок 10).

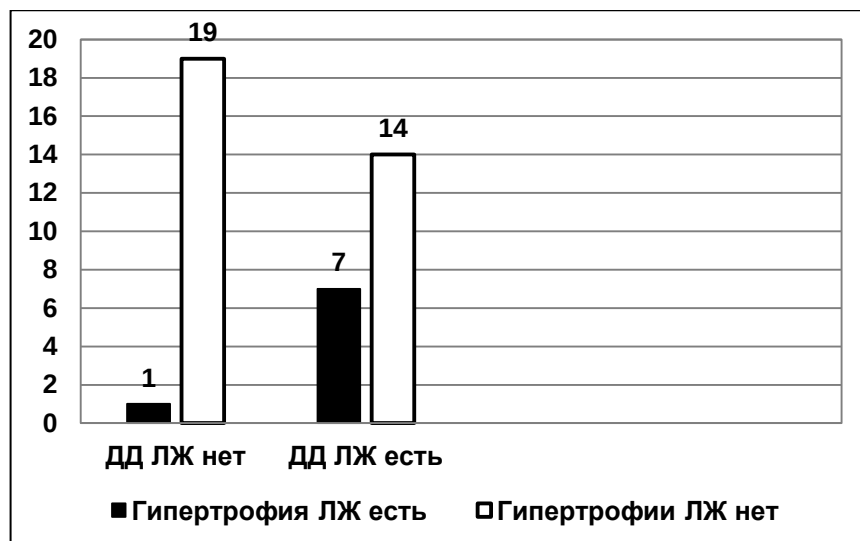


Рисунок 10 – Взаимосвязь гипертрофии левого желудочка с диастолической дисфункцией левого желудочка у больных сахарным диабетом 2-го типа

Не обнаружено статистически значимых различий по типам геометрии ЛЖ между больными СД2 с ДД ЛЖ и без ДД ЛЖ, но эксцентрическая гипертрофия ЛЖ встречалась только у пациентов с ДД ЛЖ ($\chi^2 = 6,78$, $p = 0,08$) (Рисунок 11).



Рисунок 11 – Типы геометрии левого желудочка у больных сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от наличия или отсутствия диастолической дисфункции

Таким образом, выявлена взаимосвязь ДД ЛЖ у больных СД2 в отдаленном периоде наблюдения с увеличением исходного уровня NT-proBNP и суточной альбуминурии, повышением ИМТ исходно и на момент повторного обследования, увеличением длительности диабета и ИММЛЖ как исходно, так и на момент повторного обследования. Полученные данные будут использованы для построения уравнений логистической регрессии с целью выявления наиболее значимой совокупности факторов, ассоциированных с наличием ДД ЛЖ в отдаленном периоде наблюдения у больных СД2.

3.3.2 Прогностическое значение N-концевого пропептида натрийуретического гормона В-типа и других факторов для развития диастолической дисфункции левого желудочка у больных сахарным диабетом 2-го типа в отдаленном периоде наблюдения

Выявление наиболее значимых факторов, взаимосвязанных с ДД ЛЖ у больных СД2 в отдаленном периоде наблюдения, проводили с помощью построения уравнений логистической регрессии. Отдельно проведен анализ исходных показателей больных СД2 и данных, полученных через $(8,8 \pm 0,7)$ года наблюдения, которые были подробно проанализированы в разделе 3.3.1.

Уравнение логистической регрессии, составленное методом пошагового включения предикторов, представлено комбинацией исходных признаков, взаимосвязанных с ДД ЛЖ у больных СД2 через $(8,8 \pm 0,7)$ года наблюдения: уровень NT-proBNP, ИМТ и ИММЛЖ (Таблица 18). Чем больше были исходные значения данных показателей, тем выше оказалась вероятность наличия ДД ЛЖ у больных СД2 в отдаленном периоде наблюдения. Стандартизированный коэффициент регрессии (SE) имеет наибольшее значение у NT-proBNP, что характеризует преимущественный вклад данного предиктора в модель логистической регрессии. Процент верного предсказания составил 95,7 %, коэффициент Somers'D – 0,914. Тест согласия Хосмера – Лемешова (Hosmer and Lemeshow Goodness-of-Fit test) показал следующие результаты: $\chi^2 = 8,5$, $p = 0,87$,

что отражает хорошую калибровку данной модели логистической регрессии.

Уравнение логистической регрессии, оценивающее вероятность наличия ДД ЛЖ у больных СД2 в отдаленном периоде наблюдения, представлено в виде $P = e^Z / (1 + e^Z)$, где e – основание натурального логарифма ($e = 2,7183$). $Z = \beta_0 + \beta_1 \times X_1 + \beta_2 \times X_2 + \beta_3 \times X_3$, где X_1 – исходный уровень NT-proBNP (пг/мл), $\beta_1 = (-0,17)$; X_2 – исходный ИМТ (кг/м^2), $\beta_2 = (-0,29)$; X_3 – исходный ИММЛЖ (г/м^2), $\beta_3 = (-0,08)$. Чем ближе к нулю значение P , тем выше вероятность наличия ДД ЛЖ у больных СД2 в отдаленном периоде наблюдения.

Таблица 18 – Исходные факторы, ассоциированные с диастолической дисфункцией левого желудочка в отдаленном периоде наблюдения у больных сахарным диабетом 2-го типа по результатам логистической регрессии

Параметры	Коэффициенты регрессии	Статистика Вальда хи-квадрат	p	SE	Точечная оценка (95 % доверительный интервал)
Свободный член уравнения	21,3	8,32	0,004	—	—
NT-proBNP	-0,17	4,97	0,03	-3,9	0,8 [0,7; 0,9]
ИМТ	-0,29	4,2	0,04	-0,75	0,7 [0,5; 0,9]
ИММЛЖ	-0,08	5,9	0,01	-0,77	0,9 [0,8; 0,9]

Для оценки качества представленной модели логистической регрессии построена ROC-кривая. Площадь под кривой AUC (area under curve) составила 0,9571 (Рисунок 12).

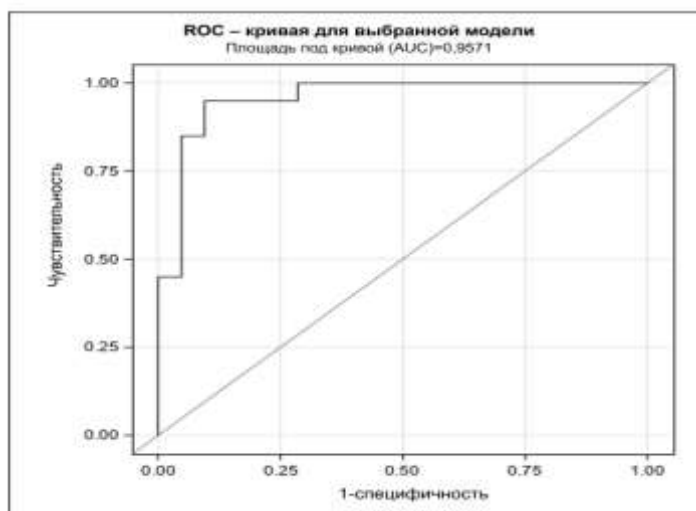


Рисунок 12 – ROC-кривая оценки качества модели, полученной методом логистической регрессии

Пороговый исходный уровень NT-proBNP, отражающий различие между группами с отсутствием и наличием ДД ЛЖ, определен с помощью ROC-анализа. Площадь под кривой AUC (area under curve) составила 0,89 (с отклонениями в рамках 95 % доверительного интервала 0,753; 0,996, $p < 0,01$). Исходный уровень NT-proBNP $> 31,2$ пг/мл показал чувствительность 66,7 % и специфичность 100 % в отношении наличия ДД ЛЖ у больных СД2 через $(8,8 \pm 0,7)$ года наблюдения (Рисунок 13). Оптимальные показатели чувствительности и специфичности были определены с помощью индекса Юдена J. Более высокая специфичность по сравнению с чувствительностью показывает преимущество отрицательного предсказательного значения NT-proBNP в отношении развития ДД ЛЖ у больных СД2 в отдаленном периоде наблюдения.

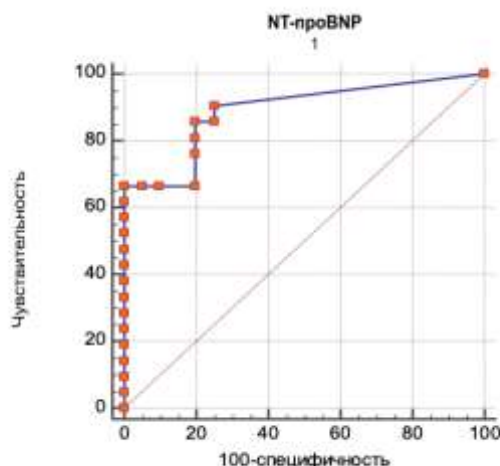


Рисунок 13 – ROC-кривая, отражающая взаимосвязь между наличием диастолической дисфункции левого желудочка и исходным уровнем NT-proBNP у больных сахарным диабетом 2-го типа

Таким образом, наличие ДД ЛЖ в отдаленном периоде наблюдения у больных СД2 в большей степени взаимосвязано с исходным увеличением уровня NT-proBNP, особенно в сочетании с исходным увеличением индекса массы миокарда левого желудочка и индекса массы тела.

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Сахарный диабет 2-го типа считается одним из основных факторов риска развития АССЗ [102]. Результаты нескольких лонгитудинальных обсервационных исследований показали, что риск ХСН у больных СД выше в 2–4 раза, чем у людей без диабета [91]. Выявление факторов, определяющих высокий риск развития НССС у больных СД2 в рутинной клинической практике, может способствовать оптимизации диагностических подходов и выявлению больных, у которых назначение новых классов антигипергликемических препаратов – ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа и агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида-1 может повлиять на снижение НССС [91, 161].

Целью данного исследования явилась оценка значения факторов, ассоциированных с развитием отдаленных НССС у больных СД2.

Обследовано 94 больных СД2 – 33 мужчины и 61 женщина в возрасте от 40 до 65 лет без проявлений ХСН на уровне III-IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской Ассоциации сердца. Все больные имели избыток массы тела или ожирение, ГБ (средняя продолжительность – $(14,5 \pm 9,3)$ года), а длительность СД2 с момента постановки диагноза варьировала от 0,6 до 20 лет. У 37 из 94 больных СД2 была стабильная ИБС (ПИКС – в 18 случаях). Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе перенесли 6 больных СД2 и 9 больных СД2 имели ЗАНК (из них у всех была стабильная ИБС). У обследуемых больных СД2 отсутствовала хроническая болезнь почек 3–5 стадий, в 47,8 % случаев выявлена альбуминурия > 30 мг/сут. 70 % больных СД2 имели кардиоваскулярную форму автономной нейропатии по результатам ЭКГ-тестов, 58,5 % – периферическую полинейропатию, 26,6 % – диабетическую ретинопатию.

Инсулинотерапию получали 58,5 % больных СД2. Шестьдесят семь процентов больных СД2 имели выраженную декомпенсацию углеводного обмена ($HbA_{1c} > 9\%$), у 58,5 % – не был достигнут целевой уровень АД, 70,2 % – имели дислипидемию.

Больным СД2 оценивали толерантность к физической нагрузке по результатам ТШХ. Для диагностики структурных и функциональных изменений сердца больным СД2 выполняли ЭхоКГ. Всем больным СД2 измеряли уровень NT-proBNP в плазме крови. Дистанция, пройденная в ходе ТШХ, у 54 из 94 больных СД2 соответствовала I ФК ХСН (426–550 м), а у 40 из 94 больных СД2 – II ФК ХСН (301–425 м): 375 м [320; 400] против 450 м [430; 475], $p < 0,01$. С помощью дискриминантного анализа выявлена взаимосвязь снижения толерантности к физической нагрузке с комбинацией следующих факторов: длительность диабета, наличие и длительность стабильной ИБС, увеличение размера ЛП, повышение уровня ТГ, увеличение толщины задней стенки ЛЖ, уменьшение рСКФ.

Уровень NT-proBNP более 125 пг/мл при наличии симптомов, характерных для ХСН, указывает на высокую вероятность ее наличия и необходимость проведения ЭхоКГ для подтверждения диагноза [29, 37, 79]. Повышенный уровень биомаркера у больных СД2 обнаружен в 16 % случаев. Большинство больных СД2 с уровнем NT-proBNP более 125 пг/мл (80 %) имели жалобы на снижение толерантности к привычной физической нагрузке – появление одышки и утомляемости и показатели ТШХ, соответствующие II ФК ХСН.

Больные СД2 с повышенным уровнем NT-proBNP по сравнению с больными СД2 без повышения данного биомаркера, были старше по возрасту, чаще имели стабильную ИБС и длительность диабета более 10 лет. Обнаружена взаимосвязь повышения NT-proBNP с увеличением ИММЛЖ. Полученные данные согласуются с результатами исследования Nah E. H. et al., в котором выявлена ассоциация повышения NT-proBNP с увеличением ИММЛЖ и объема ЛП у 652 человек без установленных сердечно-сосудистых заболеваний [141]. Увеличение уровня NT-proBNP происходит вследствие растяжения миокарда, которое является результатом повышения давления наполнения ЛЖ. А повышение давления наполнения ЛЖ патофизиологически связано с гипертрофией ЛЖ, так как приводит к повышению жесткости миокарда и развитию фиброза [116].

Выявлено, что больные СД2 с повышенным уровнем NT-proBNP имели ФВ ЛЖ ниже, чем больные СД2 с показателями биомаркера в пределах референсных значений (58 % [52; 64] против 70 % [67; 75], $p < 0,01$). Все больные имели ФВ ЛЖ > 50 %. В проведенных ранее исследованиях продемонстрировано, что больные ХСН со сниженной ФВ имеют более высокий уровень NT-proBNP, чем больные ХСНсФВ, так как патофизиологические процессы при ХСН со сниженной ФВ в большей степени взаимосвязаны с растяжением миокарда и расширением ЛЖ [53].

Через $(8,8 \pm 0,7)$ года наблюдения проведен анализ НССС (смерть от любых причин, инфаркт миокарда, ОНМК, экстренная реваскуляризация миокарда в связи с нестабильной стенокардией, госпитализации по поводу декомпенсации ХСН) у 88 из 94 обследованных больных СД2. За данный период наблюдения НССС выявлены у 34 из 88 (38,6 %) больных СД2: 12 летальных исходов, из них 10 – от сердечно-сосудистых заболеваний, 5 случаев инфаркта миокарда, 9 случаев нестабильной стенокардии, 4 случая ОНМК, 4 госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН. Результаты анализа частоты НССС были сходными с данными Gori M. et al., полученными при исследовании 1 510 больных СД2, у 540 (35,7 %) из которых развились НССС за медиану наблюдения 13,1 года; однако, больные СД2 не имели установленных АССЗ [126].

С помощью метода логистической регрессии разработана модель прогнозирования отдаленных НССС у больных СД2, в которую вошли 3 исходных параметра с сопоставимым вкладом в уравнение: уровень NT-proBNP, размер ЛП и дистанция, пройденная во время ТШХ. Ассоциация повышения уровня NT-proBNP с неблагоприятным прогнозом в отдаленном периоде наблюдения у больных СД2 подтверждается результатами недавно проведенных крупных исследований. Prausmüller S. et al. выявили, что повышение NT-proBNP более 125 пг/мл даже при отсутствии комбинации с другими факторами является предиктором смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и, в меньшей степени, смерти от любых причин за период наблюдения 10 лет, а также предиктором госпитализации по любой причине за период наблюдения 5 лет у 1 690 больных

СД2с установленными АССЗ в 18,4 % случаев [138]. В работе Sabbatinelli J. et al. показана ассоциация повышения NT-proBNP, особенно в комбинации с увеличением растворимого ST2 и высокочувствительного тропонина I, с развитием НССС у больных СД2 за 15-летний период наблюдения [150]. В другом исследовании обнаружено, что у больных СД2 с наличием АССЗ и/или персистирующей альбуминурии категории А2 (30–300 мг/сут) или А3 (более 300 мг/сут) при уровне СКФ > 30 мл/мин/1,73 м² повышение NT-proBNP является предиктором неблагоприятных исходов (смерть от сердечно-сосудистых заболеваний и от любых причин, инфаркт миокарда, ОНМК, госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН) за период наблюдения 2,6 года. Прогностическое значение данного биомаркера было сопоставимо с моделью, включавшей 20 клинически значимых факторов риска (возраст, женский пол, уровень систолического и диастолического АД, ЧСС, HbA_{1c}, инсулинотерапия и другие факторы). Кроме того, при добавлении NT-proBNP в данную модель из 20 известных факторов риска, произошло улучшение ее прогностической значимости [132]. Wolsk E. et al. показали взаимосвязь повышенного уровня NT-proBNP с развитием неблагоприятных исходов у больных СД2 с перенесенным острым коронарным синдромом [158]. Полученные данные подчеркивают клиническую значимость определения NT-proBNP у больных СД2 для прогноза НССС.

В представленной диссертационной работе выявлена взаимосвязь увеличения размера ЛП с развитием отдаленных НССС при СД2. Существование предсердной кардиомиопатии является предметом научных дискуссий на протяжении длительного времени. Увеличение ЛП при отсутствии фибрилляции предсердий ассоциировано с увеличением риска инсульта, тромбоэмболических осложнений, сердечной недостаточности и комбинации НССС (смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркт миокарда, ОНМК) [111]. Левое предсердие как структурно, так и функционально связано с давлением наполнения ЛЖ. Левое предсердие может расширяться вследствие повышения напряжения его стенок как результат длительного повышения конечно-

диастолического давления ЛЖ в результате диастолической дисфункции ЛЖ [130]. В проспективном популяционном когортном исследовании показано, что наличие СД2, но не нарушения толерантности к глюкозе или нарушенной гликемии натощак, является независимым предиктором увеличенного объема ЛП исходно и взаимосвязано с увеличением объема ЛП через 2 года наблюдения [173]. В исследовании, включавшем 86 больных (40 из них имели СД2), которым было проведено аортокоронарное шунтирование, изучено структурное ремоделирование предсердий с помощью ЭхоКГ, расчета объемной фракции коллагена и определения уровня экспрессии коллагена I и III в биоптате из ушка правого предсердия. Обнаружена взаимосвязь СД2 с увеличением и фиброзом предсердий. Тяжесть структурного ремоделирования предсердий была связана с уровнем гликемического контроля [86]. В крупном исследовании, включавшем больных СД2 без установленных АССЗ, показано, что увеличение ЛП является важным фактором, определяющим высокий риск развития явной ХСН через 5 лет наблюдения [146]. Полученные в диссертационной работе данные о взаимосвязи увеличения ЛП с развитием НССС в отдаленном периоде наблюдения согласуются с результатами исследования Seko Y. et al. При обследовании 2 792 пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ, без фибрилляции предсердий, пороков сердца с нарушением гемодинамики, было показано, что увеличение ЛП является независимым предиктором неблагоприятных исходов (инфаркта миокарда, ОНМК, нестабильной стенокардии, острой СН, аневризмы аорты, смерти от любых причин) за 3 года наблюдения. При этом, частота СД2 в группе больных с увеличенным ЛП составила 40 %, а в группе больных без увеличения ЛП – 27,5 % ($p < 0,01$), но наиболее значимыми факторами, ассоциированными с увеличением ЛП в данной работе были возраст, ГБ и увеличение ИММЛЖ [46].

В настоящем исследовании обнаружена взаимосвязь снижения показателей ТШХ с развитием НССС у больных СД2 при отсутствии клинических проявлений ХСН на уровне III-IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской Ассоциации сердца. На сегодняшний день, прогностическая значимость ТШХ доказана у больных с установленной ХСН с сохраненной, сниженной и умеренно

сниженной ФВ при периоде наблюдения не более 3 лет. Так, в крупном исследовании, включавшем 5 519 больных, показано, что ТШХ является сильным независимым предиктором смерти у больных ХСН ишемической и неишемической этиологии, наблюдавшихся амбулаторно в течение двух лет наблюдения. Прогностическое значение ТШХ не зависело от уровня NT-proBNP. Наибольшую взаимосвязь со смертностью показала дистанция ТШХ менее 380 м. Следует отметить, что большинство больных ХСН, вовлеченных в исследование, имели сниженную ФВ ЛЖ, были мужчинами, а частота СД2 составила 23 % [33]. В исследовании C. Zotter-Tufaro et al. обнаружено, что у пожилых больных ХСНсФВ, подтвержденной катетеризацией правых отделов сердца, дистанция ТШХ являлась сильным независимым прогностическим фактором смерти и госпитализаций по поводу декомпенсации СН, коррелируя с количеством внеклеточного матрикса, выявленного при биопсии миокарда. Выявлено, что больные ХСНсФВ с СД2 имели показатели ТШХ ниже, чем больные ХСНсФВ без СД2, а СД2 был независимым предиктором неблагоприятного прогноза [149].

В проведенной работе выявлена взаимосвязь отдаленных НССС у больных СД2 с более высокой частотой нетяжелой рецидивирующей гипогликемии, повышением вариабельности гликемии натошак и в течение дня по результатам расчета SD и CV гликемии с использованием показателей гликемического профиля пациентов, находившихся на стационарном лечении. По результатам анализа логистической регрессии, из перечисленных факторов наиболее значимым для прогноза НССС оказался коэффициент вариации (CV) гликемии в течение дня. Разработана вторая модель логистической регрессии, в которой основными исходными факторами, дискриминирующими больных СД2 с отдаленными НССС и без отдаленных НССС, были CV гликемии в течение дня, размер ЛП и толерантность к физической нагрузке по результатам ТШХ на уровне I ФК ХСН (426–550 м) или II ФК ХСН (301–425 м). Взаимосвязь повышения вариабельности гликемии с увеличением риска развития НССС у больных СД2 показана в нескольких исследованиях. Cardoso C. R. L. et al. выявили ассоциацию долгосрочной вариабельности уровня HbA_{1c} и гликемии

натошак с развитием отдаленных микро- и макроваскулярных осложнений и смерти (медиана периода наблюдения – 9,3 года) у 654 больных СД2, определяя указанные параметры не менее 3 раз в год в течение 2 лет. [117]. В исследовании DEVOTE 2 обнаружена ассоциация высокой вариабельности гликемии натошак с увеличением риска тяжелых гипогликемий в 2,7 раза, общей смертности – в 1,4 раза, НССС – в 1,2 раза [72]. Взаимосвязь повышения вариабельности гликемии натошак с развитием НССС за 7-летний период наблюдения была выявлена в когорте больных СД2 – участников исследования VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) с длительным течением диабета (11,5 года), средним уровнем HbA_{1c} 9,4 %, средним уровнем рСКФ 83,1 мл/мин/1,73м² и наличием АССЗ в 40 % случаев [181].

Повышенная вариабельность гликемии ассоциирована с эпизодами гипогликемии у больных СД2 [12]. Взаимосвязь эпизодов тяжелой гипогликемии с развитием НССС как в ближайшем, так и в отсроченном (около 12 мес.), периоде у больных СД2 показана в крупных исследованиях [96]. Литературные данные об ассоциации эпизодов нетяжелой гипогликемии с развитием НССС при СД2 неоднозначны. В крупном проспективном когортном исследовании, включавшем 18 589 больных СД2 из Гонконга, которые относились к объединенному регистру диабета в Азии (Joint Asia Diabetes Evaluation Registry), показано, что рецидивирующая гипогликемия легкой степени не является прогностическим фактором АССЗ или смерти от любых причин. Но определена взаимосвязь между частыми эпизодами легкой рецидивирующей гипогликемии и увеличением частоты НССС у больных СД2, находившихся на инсулинотерапии, а также у больных СД2 с уровнем СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м². Авторы исследования подчеркнули, что эпизоды рецидивирующей легкой гипогликемии могут быть прогностически значимыми для больных СД2, более уязвимых к развитию сердечно-сосудистых катастроф [44]. В работе Magri C. J. et al. выявлено, что у больных СД2 при небольшой продолжительности заболевания и стабильном гликемическом контроле (средний уровень HbA_{1c} – 6,8 %), легкая бессимптомная гипогликемия, выявленная по данным непрерывного

мониторирования глюкозы в течение 72 ч, ассоциирована с АССЗ. В исследовании только 5 % больных получали терапию инсулином, 29,8 % – препаратами сульфонилмочевины [157].

В диссертационном исследовании не обнаружено ассоциации между исходным уровнем HbA_{1c} , гликемией натощак, постпрандиальной гликемией и НССС. Вероятно, это связано с наличием у большинства больных СД2 выраженной декомпенсации углеводного обмена, так как исходно 67 % из них имели уровень HbA_{1c} более 9 %, 13,8 % – уровень HbA_{1c} – от 8 до 9 %. Метаанализ 46 обсервационных исследований, изучавших взаимосвязь уровня HbA_{1c} с НССС показал, что уровень HbA_{1c} более 8 % ассоциирован с увеличением риска смерти от любых причин при СД2 [85]. В крупном исследовании, включавшем больных СД2 без установленной ХСН, увеличение HbA_{1c} более 8 % оказалось прогностическим фактором госпитализации в связи с декомпенсацией СН за 5-летний период наблюдения [34]. В работе Lu J. et al. у 6 090 больных СД2, которым во время стационарного лечения проводилось непрерывное мониторирование глюкозы в течение 72 ч, также было выявлено повышение риска смерти от любых причин при уровне $HbA_{1c} > 8 \%$ по сравнению с уровнем HbA_{1c} в пределах 6,0–6,9 % (медиана длительности периода наблюдения – 6,8 лет). Однако авторами исследования не обнаружено ассоциации уровня HbA_{1c} более 8 % с повышением риска смерти у больных СД2 с высокой вариабельностью гликемии [41]. В апостериорном анализе исследования DECLARE-TIMI 58 (Dapagliflozin Effect on CardiovascuLAR Events) высокий исходный уровень HbA_{1c} был ассоциирован с возрастанием частоты НССС за медиану периода наблюдения 4,2 года, причем в большей степени у больных СД2 с множественными факторами риска АССЗ, чем у больных СД2 с установленными АССЗ [40]. В исследовании, основанном на материалах российской ветви международного когортного исследования HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors in Eastern Europe), выявлена взаимосвязь повышения гликемии натощак и длительности диабета с сердечно-сосудистой смертью у больных СД2 за 14 лет наблюдения [6]. Возможно, что в проведенной диссертационной работе на развитие НССС у

больных СД2 оказывал влияние не исходный уровень HbA_{1c} , а продолжительность декомпенсации углеводного обмена, начиная с дебюта заболевания, то есть феномен «отрицательной метаболической памяти» [8]. Тем более, что исходная длительность СД2 была выше у больных СД2 с НССС по сравнению с больными СД2 без НССС (11 лет [6; 15] против 8 лет [4; 10], $p = 0,02$) и большинство больных СД2 получали терапию инсулином или препаратами сульфонилмочевины с высоким риском гипогликемии. Кроме того, часть больных СД2 в проведенном исследовании исходно имели АССЗ (стабильную ИБС, ЗАНК, ОНМК в анамнезе), что могло снижать влияние исходной декомпенсации углеводного обмена на развитие НССС.

В проведенном исследовании большая часть больных СД2 обеих групп имели инсулинорезистентность, рассчитанную с использованием индекса НОМА-IR. Не выявлено взаимосвязи данного показателя с развитием отдаленных НССС. В литературе обсуждается влияние различных маркеров и индексов инсулинорезистентности на развитие макроваскулярных осложнений и смерти. Сваровская А. В. и соавт. установили, что индекс НОМА-IR является одним из предикторов неблагоприятного прогноза у больных стабильной ИБС, перенесших чрескожное коронарное вмешательство, за медиану периода наблюдения 14,5 мес. Около половины данных больных имели СД2 [23]. Противоположные результаты продемонстрированы в субанализе крупного интервенционного исследования AleCardio, где отсутствовала ассоциация индекса НОМА-IR с развитием НССС у больных СД2 с недавно перенесенным острым коронарным синдромом за период наблюдения около 2 лет [93]. В другом, недавно проведенном исследовании, Сваровская А. В. и соавт. показали, что у больных стабильной ИБС и ожирением, 66 % из которых имели СД2, индекс ТГ/глюкоза является важным предиктором неблагоприятных исходов (внезапная смерть, инфаркт миокарда, повторные реваскуляризации) при медиане наблюдения 15,1 мес. [4]. Отсутствие взаимосвязи индексов инсулинорезистентности (НОМА-IR, индекс ТГ/глюкоза) с НССС в представленной диссертационной работе, вероятно, связано с длительным течением СД2 и, соответственно, продолжительностью

декомпенсации углеводного обмена, глюкозотоксичностью и апоптозом β -клеток и, как следствие, большей ассоциацией повышения вариабельности гликемии на фоне проводимой инсулинотерапии, чем инсулинорезистентности, с развитием отдаленных НССС.

Таким образом, не вызывает сомнений важность комплексного обследования больных СД2 среднего возраста, особенно при длительном течении заболевания, с определением уровня NT-proBNP и CV гликемии в течение дня, оценкой размера ЛП по результатам ЭхоКГ, оценкой наличия жалоб на снижение толерантности к физической нагрузке, проведением ТШХ для наиболее раннего выявления высокого риска НССС и назначения приоритетных классов антигипергликемических препаратов – ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа и агонистов глюкагоноподобного пептида-1. Одним из важных эффектов терапии указанными классами препаратов для больных СД2 является снижение вариабельности гликемии [110].

По данным крупных эпидемиологических исследований, ХСН является распространенным осложнением СД2 [91] и главной причиной смерти больных СД2 в Российской Федерации [32]. Развитие ХСНсФВ у больных СД2, как наиболее часто встречающегося фенотипа СН, происходит через ДД ЛЖ, наличие которой взаимосвязано с увеличением вероятности развития НССС, а также прогрессирования ХСН [171]. Диастолическая дисфункция левого желудочка возникает в результате повышения давления наполнения ЛЖ. Диагностика ДД ЛЖ основана на исследовании нескольких ЭхоКГ параметров: индекса объема ЛП, E/e' , скорости трикуспидальной регургитации [29, 154]. Американскими и европейскими экспертами предложены алгоритмы диагностики ХСНсФВ (HFA-PEFF и H₂FPEF), которые учитывают данные ЭхоКГ [35, 95]. Однако, в рутинной клинической практике не уделяется должного внимания диагностике ДД ЛЖ с оценкой указанных параметров [1].

В отдаленном периоде наблюдения (через $(8,8 \pm 0,7)$ года) 41 больному СД2 с ФВ ЛЖ $> 50\%$ проведена повторная оценка ДД ЛЖ согласно современным клиническим рекомендациям [29, 154]. Диастолическая дисфункция левого

желудочка определена в 51,2 % случаев. Полученные данные подтверждают специфичность изменения указанных показателей ЭхоКГ в отношении диагностики ДД ЛЖ, характеризующейся повышением давления наполнения ЛЖ. В популяционном исследовании 1 000 человек старше 45 лет без известных сердечно-сосудистых заболеваний обнаружено значительное снижение распространенности ДД ЛЖ, диагностированной согласно последним алгоритмам ЭхоКГ по оценке диастолической функции ЛЖ по сравнению с предыдущими критериями [100]. Аналогичные результаты были получены Wan S. H. et al. на испанской популяции больных СД2 без симптомов ХСН [65].

У 47,6 % больных СД2 с ДД ЛЖ в отдаленном периоде наблюдения была выявлена легочная гипертензия. Ухудшение диастолической функции приводит к повышению давления наполнения левых отделов сердца и, в дальнейшем, к пассивному застою и хроническим изменением легочных сосудов. Такая легочная гипертензия является посткапиллярной. Имеются существенные данные, что пограничная легочная гипертензия повышает риск смерти и госпитализаций [36]. Возможно, взаимосвязь легочной гипертензии и ДД ЛЖ объясняется использованием в качестве одного из параметров оценки диастолической функции ЛЖ максимальной скорости трикуспидальной регургитации, с помощью измерения которой можно рассчитать давление в легочной артерии неинвазивным способом.

В представленном исследовании обнаружена взаимосвязь исходного уровня NT-proBNP с ДД ЛЖ в отдаленном периоде наблюдения. По данным ROC-анализа, исходный уровень NT-proBNP > 31,2 пг/мл определял наличие ДД ЛЖ у больных СД2 через $(8,8 \pm 0,7)$ года наблюдения (чувствительность 66,7 %, специфичность 100 %). Более высокая специфичность по сравнению с чувствительностью определяет преимущество отрицательного предсказательного значения данного биомаркера, что подтверждается данными метаанализа 51 исследования по изучению эффективности NT-proBNP в диагностике ДД ЛЖ или ХСНсФВ [127].

При проведении логистического регрессионного анализа выявлена

взаимосвязь исходного уровня NT-proBNP в комбинации с увеличением исходного ИМТ и ИММЛЖ с наличием ДД ЛЖ у больных СД2 в отдаленном периоде наблюдения. Ассоциация NT-proBNP, воспалительных биомаркеров, компонентов метаболического синдрома, уровня диастолического АД с ДД ЛЖ показана в исследовании Mosca M. et al. [123]. В другой работе определена взаимосвязь абдоминального ожирения в сочетании с гипертриглицеридемией у практически здоровых людей молодого и среднего возраста с ДД ЛЖ через 20 лет наблюдения. Развитие диастолической дисфункции и ремоделирования ЛЖ при ожирении связано с увеличением объема крови, а также воспалением низкого уровня, инсулинорезистентностью, активацией симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем [134].

Проведенное исследование имеет ограничения. Уровень NT-proBNP определяли однократно при первоначальном обследовании больных СД2, поэтому неизвестна его изменчивость с течением времени. Исходно оценку диастолической функции ЛЖ у больных СД2 не проводили с помощью тканевой доплер ЭхоКГ. Измерение гликемии натощак и постпрандиальной гликемии, а также оценку вариабельности уровня глюкозы крови натощак и в течение дня проводили в условиях стационара, что может не соответствовать показателям самоконтроля в домашних условиях. Определение вариабельности гликемии с помощью непрерывного мониторингирования глюкозы будет более точным. Поэтому возможны дальнейшие исследования в данном направлении.

С другой стороны, проведено комплексное обследование больных СД2 с оценкой клинических, биохимических, гормональных, эхокардиографических параметров и определением их влияния на отдаленные НССС. Данное исследование приобретает особую актуальность в связи с возможностью выявления больных СД2, которым необходимо рано назначать антигипергликемические препараты (ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1), снижающие риск НССС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В диссертационном исследовании проведен анализ клинических, метаболических, гормональных, эхокардиографических факторов, ассоциированных с НССС у больных СД2 за период наблюдения ($8,8 \pm 0,7$) года. Выявлено 12 летальных исходов (10 из них – от сердечно-сосудистых заболеваний), 4 случая ОНМК по ишемическому типу, 5 случаев инфаркта миокарда, 9 случаев коронарной реваскуляризации по поводу нестабильной стенокардии, 4 госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН. Таким образом, частота НССС у больных СД2 за период наблюдения ($8,8 \pm 0,7$) года составила 38,6 %.

Исходно больные СД2 с НССС по сравнению с больными без НССС чаще имели альбуминурию > 30 мг/сут (66,7 % против 37,3 %, $p < 0,01$), большую длительность диабета (11 лет [6; 15] против 8 лет [4; 10], $p = 0,02$), большую частоту встречаемости стабильной ИБС (55,9 % против 27,8 %, $p < 0,01$), более низкие результаты ТШХ (390 м [375; 410] против 410 м [380; 450], $p = 0,04$). Исходный уровень NT-proBNP у больных СД2 с НССС был выше по сравнению с больными СД2 без НССС (46,9 пг/мл [20,6; 113] против 24,2 пг/мл [20; 54,2], $p = 0,01$). По результатам ЭхоКГ у больных СД2 с НССС по сравнению с больными СД2 без НССС наблюдались большие значения размера ЛП ($4,5 \pm 0,6$) см против ($4,2 \pm 0,5$) см, $p = 0,02$).

В проведенном исследовании исходно у 62,5 % больных отмечалась выраженная декомпенсация углеводного обмена (уровень $HbA_{1c} > 9\%$). Не обнаружено отличий между группами больных СД2 с НССС и без НССС по исходному уровню HbA_{1c} (10,4 % [8,6; 11,7] против 9,2 % [7,9; 11,1], $p = 0,13$). У больных СД2 с НССС по сравнению с больными СД2 без НССС при первоначальном обследовании выявлена большая частота наличия эпизодов нетяжелой рецидивирующей гипогликемии в анамнезе (64,7 % против 29,6 %, $p < 0,01$), большая вариабельность гликемии, рассчитанная по величине SD натошак (2,1 ммоль/л [1,2; 2,6] против 1,2 ммоль/л [0,9; 1,8], $p < 0,01$) и

CV натощак (22,2 % [13,8; 29,1] против 16,8 %, [9,5; 24,6], $p = 0,02$), SD в течение дня (2,3 ммоль/л [1,7; 2,8] против 1,6 ммоль/л [1,1; 1,9], $p < 0,01$) и CV в течение дня (28,2 % [20,7; 32,3] против 18,8 % [13,8; 22,7], $p < 0,01$). Не выявлено различий между группами больных СД2 с НССС и без НССС по исходному уровню С-пептида (1,9 нг/мл [1,5; 2,9] против 2,5 нг/мл [1,6; 3,6], $p = 0,27$), а также по величине индексов инсулинорезистентности: индексу НОМА-IR (более 2,77 в 73,5 % случаев против 68,5 % случаев, $p = 0,53$) и индексу ТГ/глюкоза (5,1 [4,9; 5,4] против 5,1 [4,8; 5,3], $p = 0,45$). У больных СД2 с НССС и у больных СД2 без НССС не обнаружено различий по исходной частоте терапии инсулином (67,6 % против 53,7 %, $p = 0,3$), препаратами сульфонилмочевины (17,6 % против 31,5 %, $p = 0,1$), метформином (79,4 % против 85,2 %, $p = 0,5$) и по суточной дозе инсулина (0,4 ЕД/кг массы тела [0,2; 0,5] против 0,4 ЕД/кг массы тела [0,4; 0,5], $p = 0,8$).

С помощью метода логистической регрессии определены наиболее значимые комбинации исходных факторов, дискриминирующих больных СД2 с наличием и отсутствием отдаленных НССС. Разработаны две модели прогнозирования отдаленных НССС у больных СД2. Первая модель представлена комбинацией следующих факторов: NT-proBNP ($SE = -0,53$, $p = 0,05$), размер ЛП ($SE = -0,32$, $p = 0,01$) и дистанция ТШХ ($SE = 0,45$, $p = 0,002$) и имеет процент верного предсказания 81,9 %. Вторая модель логистической регрессии включала следующие исходные показатели: CV гликемии в течение дня ($SE = -0,62$, $p = 0,001$), размер ЛП ($SE = -0,42$, $p = 0,02$), толерантность к физической нагрузке по результатам ТШХ ($SE = -0,36$, $p = 0,03$) с процентом верного предсказания 87,8 %.

При СД2 чаще развивается фенотип ХСНсФВ, характеризующийся ДД ЛЖ и/или гипертрофией ЛЖ. В проведенном исследовании исходно выявлена высокая частота нарушения диастолического наполнения ЛЖ (в 81,9 % случаев), в основном, по I типу (замедленная релаксация). Через $(8,8 \pm 0,7)$ года наблюдения проведено повторное клинико-лабораторное и ЭхоКГ обследование 41 больному СД2 с использованием тканевой доплер ЭхоКГ и оценкой параметров,

характеризующих повышение давления наполнения ЛЖ. Диастолическая дисфункция левого желудочка выявлена у 51,2 % больных СД2 и на момент обследования была взаимосвязана с наличием легочной гипертензии ($\chi^2 = 9,5$, $p < 0,01$), а также гипертрофией ЛЖ ($\chi^2 = 9,5$, $p < 0,01$). Больные СД2 с ДД ЛЖ по сравнению с больными СД2 без ДД ЛЖ имели более высокий ИМТ ($34,7 \pm 5,1$ против $31,6 \pm 3,8$, $p = 0,03$) и большую длительность диабета ($21,1 \pm 7,1$ года против $17,4 \pm 3,7$ года, $p = 0,04$). По результатам логистической регрессии, выявлена ассоциация ДД ЛЖ у больных СД2 в отдаленном периоде наблюдения с исходным повышением уровня NT-proBNP ($SE = -3,9$, $p = 0,03$), особенно в сочетании с исходным увеличением ИМТ ($SE = -0,75$, $p = 0,04$) и индекса массы миокарда ЛЖ ($SE = -0,77$, $p = 0,01$). Исходный уровень NT-proBNP $> 31,2$ пг/мл был взаимосвязан с наличием ДД ЛЖ у больных СД2 через $(8,8 \pm 0,7)$ года наблюдения (чувствительность 66,7 % и специфичность 100 %).

Таким образом, в проведенном исследовании подтверждена гипотеза о том, что NT-proBNP является новым важным фактором риска, ассоциированным с развитием НССС у больных СД2 в отдаленном периоде наблюдения. Поэтому, необходимо определение уровня данного биомаркера у больных СД2 в клинической практике вместе с оценкой размера левого предсердия по ЭхоКГ и дистанции, пройденной в ходе ТШХ. Помимо этого, при клиническом ведении больных СД2, был выявлен новый научный факт, подтверждающий взаимосвязь повышения коэффициента вариации гликемии в течение дня с развитием отдаленных НССС у больных СД2. Полученные результаты могут способствовать улучшению диагностики и лечения сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете.

ВЫВОДЫ

1. Неблагоприятные сердечно-сосудистые события у больных сахарным диабетом 2-го типа через $(8,8 \pm 0,7)$ года наблюдения взаимосвязаны с исходным повышением уровня N-концевого пропептида натрийуретического гормона (В-типа), суточной альбуминурии, увеличением размера левого предсердия, наличием стабильной ишемической болезни сердца, продолжительностью сахарного диабета и гипертонической болезни, уменьшением дистанции, пройденной в ходе теста 6-минутной ходьбы.

2. Метаболическими факторами риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде наблюдения являются повышение коэффициента вариации гликемии в течение дня и наличие эпизодов нетяжелой рецидивирующей гипогликемии.

3. Наиболее значимой комбинацией факторов, ассоциированных с развитием отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных сахарным диабетом 2-го типа, является исходное повышение уровня NT-proBNP ($SE = -0,53$, $p = 0,05$), увеличение размера левого предсердия ($SE = -0,32$, $p = 0,01$) и уменьшение показателей теста 6-минутной ходьбы ($SE = 0,45$, $p = p < 0,01$).

4. Повышение коэффициента вариации гликемии ($SE = -0,62$, $p < 0,01$) в сочетании с увеличением размера левого предсердия ($SE = -0,42$, $p = 0,02$) и снижением переносимости физической нагрузки ($SE = -0,36$, $p = 0,03$) взаимосвязаны с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных сахарным диабетом 2-го типа за $(8,8 \pm 0,7)$ года наблюдения.

5. У больных сахарным диабетом 2-го типа через $(8,8 \pm 0,7)$ года наблюдения повышение исходного уровня NT-proBNP в сочетании с увеличением исходного индекса массы миокарда левого желудочка и индекса массы тела ассоциировано с наличием диастолической дисфункции левого желудочка; уровень NT-proBNP более 31,2 пг/мл имеет чувствительность 66,7 % и специфичность 100 % в определении наличия диастолической дисфункции левого желудочка.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется определение уровня N-концевого пропептида натрийуретического гормона (В-типа) у больных сахарным диабетом 2-го типа без явных клинических признаков хронической сердечной недостаточности для прогнозирования развития диастолической дисфункции левого желудочка в отдаленном периоде наблюдения.

2. Рекомендуется применять модели прогнозирования отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных сахарным диабетом 2-го типа: 1) первая модель включает оценку уровня NT-proBNP, размера левого предсердия и дистанции, пройденной в ходе теста 6-минутной ходьбы; 2) вторая модель включает определение коэффициента вариации гликемии в течение дня, размера левого предсердия, а также наличия или отсутствия снижения толерантности к физической нагрузке по результатам теста 6-минутной ходьбы.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
АРА II	антагонисты рецепторов ангиотензина II
АССЗ	атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания
ГБ	гипертоническая болезнь
ДД ЛЖ	диастолическая дисфункция левого желудочка
ЗАНК	заболевания артерий нижних конечностей
ЗСЛЖ	задняя стенка левого желудочка
иАПФ	ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИММЛЖ	индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ	индекс массы тела
КДР ЛЖ	конечно-диастолический размер левого желудочка
КСР ЛЖ	конечно-систолический размер левого желудочка
ЛЖ	левый желудочек
ЛП	левое предсердие
МЖП	межжелудочковая перегородка
НССС	неблагоприятные сердечно-сосудистые события
НУП	натрийуретические пептиды
ОНМК	острое нарушение мозгового кровообращения
ОТС ЛЖ	относительная толщина стенок левого желудочка
Пик Е	максимальная скорость кровотока раннего диастолического наполнения
Пик А	максимальная скорость кровотока во время систолы предсердий
ПИКС	постинфарктный кардиосклероз
рСКФ	расчетная скорость клубочковой фильтрации
СД	сахарный диабет
СД2	сахарный диабет 2-го типа

СН	сердечная недостаточность
ТШХ	тест 6-минутной ходьбы
ФВ ЛЖ	фракция выброса левого желудочка
ФК	функциональный класс
ХС ЛПВП	холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС ЛПНП	холестерин липопротеинов низкой плотности
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ХСНсФВ	хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭКГ	электрокардиография
ЭхоКГ	эхокардиография
BNP	мозговой натрийуретический пептид
CV	коэффициент вариации
DT	время замедления раннего диастолического наполнения
E/A	отношение максимальной скорости кровотока раннего диастолического наполнения к максимальной скорости кровотока во время систолы предсердий
E/e'	отношение пиковой ранней скорости трансмитрального кровотока к среднему значению скорости движения митрального кольца в диастолу
e'	скорость движения митрального кольца в диастолу
HbA1c	гликированный гемоглобин
HOMA-IR	индекс тканевой инсулинорезистентности (homeostasis assessment of Insulin resistance index)
IVRT	время изоволюметрического расслабления
NT-proBNP	N-концевой пропептид натрийуретического гормона (В-типа)
SD	стандартное отклонение
SE	стандартизированный коэффициент регрессии

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агеев, Ф. Т. К вопросу о возможности использования европейского (HFA-PEFF) и американского (H2FPEF) алгоритмов диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка в условиях реальной российской клинической практики / Ф. Т. Агеев, Е. Б. Яровая, А. Г. Овчинников // Кардиология. – 2022. – № 62 (12). – С. 4–10. DOI: 10.18087/cardio.2022.12.n2280
2. Агеев, Ф. Т. Лечение пациентов с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса: опора на клинические фенотипы / Ф. Т. Агеев, А. Г. Овчинников // Кардиология. – 2022. – № 62 (7). – С. 44–53. DOI: 10.18087/cardio.2022.7.n2058
3. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. – вып. 10 : доп. – Москва, 2021. – 148 с. DOI: 10.14341/DM12802
4. Антропометрические индексы и их взаимосвязь с неблагоприятным прогнозом у пациентов с ишемической болезнью сердца и ожирением / А. В. Сваровская, О. А. Трубачева, С. В. Переверзев [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – № 27 (1). – С. 48–53. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-4624
5. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 25 (3). – С. 153–187. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3-3786
6. Базовые клинико-лабораторные показатели при сахарном диабете 2-го типа и риск сердечно-сосудистой смерти / О. Д. Рымар, Л. В. Щербакова, А. О. Щетинина [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 25 (4). – С. 46–53. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3822
7. Бондарь, И. А. Состояние сердца и сосудов при кардиоваскулярной форме автономной нейропатии у больных сахарным диабетом 2-го типа / И. А. Бондарь, А. А. Демин, О. Ю. Шабельникова // Сахарный диабет. – 2014. –

№ 17 (2). – С. 41–46. DOI: org/10.14341/DM2014241-46

8. Дедов, И. И. Феномен «метаболической памяти» в прогнозировании риска развития сосудистых осложнений при сахарном диабете / И. И. Дедов, М. В. Шестакова // Терапевтический архив. – 2015. – Т. 87. – № 10. – С. 4–10. DOI: 10.17116/terarkh201587104-10

9. Диагностические, прогностические и терапевтические возможности использования теста 6-минутной ходьбы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / А. В. Будневский, А. Я. Кравченко, Р. Е. Токмачев [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – № 19 (6). – С. 109–116. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2460

10. Драпкина, О. М. Натрийуретические пептиды: новые задачи – новые решения / О. М. Драпкина, Р. Н. Шепель, О. Н. Джигоева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – № 20 (7). – С. 106–112. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-3102

11. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя / С. А. Бойцов, О. М. Драпкина, Е. В. Шляхто [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – № 20 (5). – С. 143–152. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-3007

12. Климонтов, В. В. Влияние вариабельности гликемии на риск развития сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете / В. В. Климонтов // Кардиология. – 2018. – № 58 (10). – С. 80–87. DOI: 10.18087/cardio.2018.10.10152

13. Ланг, Т. А. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т. А. Ланг, М. Сесик ; пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. – М. : Практическая медицина, 2016. – 480 с. ISBN 978-5-98811-173-3

14. Леонов, В. П. Логистическая регрессия в медицине и биологии / В. П. Леонов. – Текст : электронный. – URL.: http://www.biometrika.tomsk.ru/logit_1.htm (Дата обращения: 18.03.2020).

15. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения

и коморбидных заболеваний» / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, Г. А. Мельниченко [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2021. – № 18 (1). – С. 5–99. DOI: 10.14341/omet12714

16. Мехдиев, С. Х. Особенности факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, поражений органов-мишеней у больных сахарным диабетом 2-го типа и артериальной гипертензией / С. Х. Мехдиев, И. И. Мустафаев, М. Н. Мамедов // Кардиология. – 2019. – № 59 (9). – С. 20–28. DOI: 10.18087/cardio.2019.9.10271

17. Молекулярный биомаркерный профиль хронической сердечной недостаточности с промежуточной и сохраненной фракцией выброса левого желудочка на фоне сахарного диабета 2-го типа / Д. А. Лебедев, Е. А. Лясникова, А. А. Васильева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 25 (10). – С. 70–78. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3967

18. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) (утверждены конференцией ОССН 15 декабря 2009 года) // Журнал Сердечная недостаточность. – 2010. – Т. 11. – № 1 (57). – С. 3–62.

19. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей. – Москва, 2019. – 89 с.

20. Особенности клинико-гемодинамических параметров и коронарного кровотока больных хронической ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа / Б. У. Марданов, М. А. Кокожева, Ф. Б. Шукуров [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – № 26 (12). – С. 71–79. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4639

21. Остроумова, О. Д. Сердечно-сосудистые риски у больных сахарным диабетом 2-го типа / О. Д. Остроумова, И. В. Голобородова, В. М. Фомина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – № 17 (4). – С. 81–94. DOI: 10.15829/1728-8800-2018-4-81-94

22. Предикторы неблагоприятного течения ишемической болезни сердца: результаты динамического наблюдения / Е. В. Шляхто, Е. Г. Сергеева,

О. А. Беркович [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 7. – С. 60–66. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-7-60-66

23. Предикторы развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших чрескожное коронарное вмешательство / А. В. Сваровская, Е. А. Кужелева, А. А. Аржаник [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 25 (6). – С. 95–101. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3938

24. Распространенность нарушений углеводного обмена и ассоциация с сердечно-сосудистыми заболеваниями в крупном сибирском регионе / В. В. Шабалин, Ю. И. Гринштейн, Р. Р. Руф [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – № 27 (5). – С. 22–29.

25. Сопряженность уровня гликемии и функциональных показателей миокарда у больных ишемической болезнью сердца на фоне сахарного диабета 2-го типа / Д. С. Кондратьева, С. А. Афанасьев, И. Н. Ворожцова [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2020. – № 35 (1). – С. 133–141. DOI: 10.29001/2073-8552-2020-35-1-133-141

26. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 25 (11). – С. 201–250. DOI: 10.15829/29/1560-4071-2020-4076

27. Стаценко, М. Е. Патогенетический вклад инсулинорезистентности в развитие ремоделирования сердца у больных артериальной гипертензией в сочетании с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа / М. Е. Стаценко, М. В. Деревянченко // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 25 (4). – С. 27–34. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3752

28. Хидирова, Л. Д. Прогрессирование фибрилляции предсердий у коморбидных больных среднего возраста / Л. Д. Хидирова, Д. А. Яхонтов, В. Л. Лукинов // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2021. – Т. 9. – № 30. – С. 43–52. DOI: 10.24412/2311-1623-2021-30-43-52

29. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 25. – С. 311–374.

DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083

30. Цветков, В. А. Субклиническая дисфункция левого желудочка у больных сахарным диабетом 2-го типа / В. А. Цветков, Е. С. Крутиков, С. И. Чистякова // Проблемы Эндокринологии. – 2020. – № 66 (1). – С. 56–63.

DOI: 10.14341/probl12359

31. Шляхто, Е. В. Классификация сердечной недостаточности: фокус на профилактику / Е. В. Шляхто // Российский кардиологический журнал. – 2023. – № 28 (1). – С. 7–8. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5351

32. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021 / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, О. К. Викулова [и др.] // Сахарный диабет. – 2021. – № 24 (3). – С. 204–221. DOI: 10.14341/DM12759

33. 6 min walk test is a strong independent predictor of death in outpatients with heart failure / M. Grundtvig, T. Eriksen-Volnes, S. Ørn [et al.] // ESC Heart Fail. – 2020. – Vol. 7 (5). – P. 2904–2911. DOI: 10.1002/ehf2.12900

34. A risk prediction model for heart failure hospitalization in type 2 diabetes mellitus / B. A. Williams, D. Geba, J. M. Cordova, S. S. Shetty // Clin Cardiol. – 2020. – Vol. 43. – P. 275–283. DOI: 10.1002/clc.23298

35. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction / Y. N. V. Reddy, R. E. Carter, M. Obokata [et al.] // Circulation. – 2018. – Vol. 138 (9). – P. 861–870. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646

36. Agrawal, V. Echocardiographic evaluation of diastolic function in the setting of pulmonary hypertension / V. Agrawal, B. F. Byrd, E. L. Brittain // Pulm Circ. – 2019. – Vol. 9 (1). – P. 2045894019826043. DOI: 10.1177/2045894019826043

37. 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 / P. A. Heidenreich, B. Bozkurt, D. Aguilar [et al.] // Circulation. – 2022. – Vol. 145 (18). – P. e895–e1032. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001063

38. Altman, D. G. Practical Statistics for Medical Research (1st ed.) / D. G. Altman. – New York : Chapman and Hall/CRC, 1990. – 624 p. DOI: 10.1201/9780429258589
39. Association between Markers of Fibrosis and Heart Failure Incidence in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus / D. A. Lebedev, E. A. Lysnikova, E. Y. Vasilyeva [et al.] // J Diabetes Res. – 2021. – Vol. 2021. – P. 9589185. DOI: 10.1155/2021/9589185
40. Association of Baseline HbA1c With Cardiovascular and Renal Outcomes: Analyses From DECLARE-TIMI 58 / A. Cahn, S. D. Wiviott, O. Mosenzon [et al.] // Diabetes Care. – 2022. – Vol. 45 (4). – P. 938–946. DOI: 10.2337/dc21-1744
41. Association of HbA1c With All-cause Mortality Across Varying Degrees of Glycemic Variability in Type 2 Diabetes / J. Lu, C. Wang, J. Cai [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2021. – Vol. 106 (11). – P. 3160–3167. DOI: 10.1210/clinem/dgab532
42. Association of Long-term Change and Variability in Glycemia With Risk of Incident Heart Failure Among Patients With Type 2 Diabetes: A Secondary Analysis of the ACCORD Trial / M. W. Segar, K. V. Patel, M. Vaduganathan [et al.] // Diabetes Care. – 2020. – Vol. 43 (8). – P. 1920–1928. DOI: 10.2337/dc19-2541
43. Association of NT-proBNP, Blood Pressure, and Cardiovascular Events: The ARIC Study / A. Hussain, W. Sun, A. Deswal [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2021. – Vol. 77 (5). – P. 559–571. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.063
44. Association of self-reported recurrent mild hypoglycemia with incident cardiovascular disease and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes: Prospective analysis of the Joint Asia Diabetes Evaluation Registry / A. O. Y. Luk, T. S. T. Ho, E. S. H. Lau [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2016. – Vol. 95 (45). – P. e5183. DOI: 10.1097/MD.0000000000005183
45. Association of visit-to-visit glycemic variability with risk of cardiovascular diseases in high-risk Japanese patients with type 2 diabetes: A subanalysis of the EMPATHY trial / M. Sato, J. Inaishi, Y. Saisho [et al.] // J Diabetes Investig. – 2021. – Vol. 12 (12). – P. 2190–2196. DOI: 10.1111/jdi.13597

46. Association with left atrial volume index and long-term prognosis in patients without systolic dysfunction nor atrial fibrillation: an observational study / Y. Seko, T. Kato, Y. Morita [et al.] // *Heart Vessels*. – 2020. – Vol. 35 (2). – P. 223–231. DOI: 10.1007/s00380-019-01469-z
47. Associations between continuous glucose monitoring-derived metrics and diabetic retinopathy and albuminuria in patients with type 2 diabetes / S. Wakasugi, T. Mita, N. Katakami [et al.] // *BMJ Open Diabetes Res Care*. – 2021. – Vol. 9 (1). – P. e001923. DOI: 10.1136/bmjdr-2020-001923
48. Associations of hypoglycemia, glycemic variability and risk of cardiac arrhythmias in insulin-treated patients with type 2 diabetes: a prospective, observational study / A. Andersen, J. I. Bagger, S. K. Sørensen [et al.] // *Cardiovasc Diabetol*. – 2021. – Vol. 20 (1). – P. 241. DOI: 10.1186/s12933-021-01425-0
49. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2002. – Vol. 166 (1). – P. 111–117. DOI: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102
50. ATTEND investigators. Blood pressure and glucose control and the prevalence of albuminuria and left ventricular hypertrophy in patients with hypertension and diabetes / W. Zhang, C. Y. Liu, L. N. Ji, J. G. Wang // *J Clin Hypertens (Greenwich)*. – 2020. – Vol. 22 (2). – P. 212–220. DOI: 10.1111/jch.13793
51. Bajpai, A. The role of leukocytes in diabetic cardiomyopathy / A. Bajpai, D. G. Tilley // *Front Physiol*. – 2018. – Vol. 9. – P. 1547. DOI: 10.3389/fphys.2018.01547
52. Bilak, J. M. Cardiovascular and systemic determinants of exercise capacity in people with type 2 diabetes mellitus / J. M. Bilak, G. S. Gulsin, G. P. McCann // *Ther Adv Endocrinol Metab*. – 2021. Vol. 12. – P. 2042018820980235. DOI: 10.1177/2042018820980235
53. Biomarker Profiles in Heart Failure Patients With Preserved and Reduced Ejection Fraction / J. Tromp, M. A. Khan, I. T. Klip [et al.] // *J Am Heart Assoc*. – 2017. – Vol. 6 (4). – P. e003989. DOI: 10.1161/JAHA.116.003989
54. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure /

V. Castiglione, A. Aimo, G. Vergaro [et al.] // Heart Fail Rev. – 2022/ – Vol. 27 (2). – P. 625–643. DOI: 10.1007/s10741-021-10105-w

55. CAPTURE: a multinational, cross-sectional study of cardiovascular disease prevalence in adults with type 2 diabetes across 13 countries / O. Mosenzon, A. Alguwaihes, J. L. A Leon [et al.] // Cardiovasc Diabetol. – 2021. – Vol. 20 (1). – P. 154. DOI: 10.1186/s12933-021-01344-0

56. Cardiac Structure and Function and Diabetes-Related Risk of Death or Heart Failure in Older Adults / R. M. Inciardi, B. Claggett, D. K. Gupta [et al.] // J Am Heart Assoc. – 2022. – Vol. 11 (6). – P. e022308. DOI: 10.1161/JAHA.121.022308

57. Cardiopulmonary Exercise Testing: The ABC for the Clinical Cardiologist / H. Triantafyllidi, D. Birmpa, D. Benas [et al.] // Cardiology. – 2022. – Vol. 147 (1). – P. 62–71. DOI: 10.1159/000520024

58. Cardiovascular Biomarkers and Heart Failure Risk in Stable Patients With Atherothrombotic Disease: A Nested Biomarker Study From TRA 2°P-TIMI 50 / D. D. Berg, B. L. Freedman, M. P. Bonaca [et al.] // J Am Heart Assoc. – 2021. – Vol. 10 (9). – P. e018673. DOI: 10.1161/JAHA.120.018673

59. Cardiovascular Determinants of Aerobic Exercise Capacity in Adults With Type 2 Diabetes / G. S. Gulsin, J. Henson, E. M. Brady [et al.] // Diabetes Care. – 2020. – Vol. 43 (9). – P. 2248–2256. DOI: 10.2337/dc20-0706

60. Ceriello, A. Glycaemic variability in diabetes: clinical and therapeutic implications / A. Ceriello, L. Monnier, D. Owens // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2019. – Vol. 7 (3). – P. 221–230. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30136-0

61. Cheng, P. C. Postprandial plasma glucose excursion is associated with an atherogenic lipid profile in individuals with type 2 diabetes mellitus: A cross-sectional study / P. C. Cheng, C. H. Kao // PLoS One. – 2021. – Vol. 16 (10). – P. e0258771. DOI: 10.1371/journal.pone.0258771

62. Clinical and Biomarker Predictors of Expanded Heart Failure Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus After a Recent Acute Coronary Syndrome: Insights From the EXAMINE Trial / A. Sharma, M. Vaduganathan, J. P. Ferreira [et al.] // J Am Heart Assoc. – 2020. – Vol. 9 (1). – P. e012797. DOI: 10.1161/JAHA.

119.012797

63. Clinical associations and prognostic implications of 6-minute walk test in rheumatoid arthritis / M. B. Ferreira, F. A. Saraiva, T. Fonseca [et al.] // *Sci Rep.* – 2022. – Vol. 12 (1). – P. 18672. DOI: 10.1038/s41598-022-21547-z

64. Clinical correlates and outcome associated with changes in 6-minute walking distance in patients with heart failure: findings from the BIOSTAT-CHF study / J. P. Ferreira, M. Metra, S. D. Anker [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2019. – Vol. 21 (2). – P. 218–226. DOI: 10.1002/ejhf.1380

65. Comparing the influence of 2009 versus 2016 ASE/EACVI diastolic function guidelines on the prevalence and echocardiographic characteristics of preclinical diastolic dysfunction (stage B heart failure) in a Hispanic population with type 2 diabetes mellitus / S. H. Wan, A. S. Pumerantz, F. Dong [et al.] // *J Diabetes Complications.* – 2019. – Vol. 33 (8). – P. 579–584. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2019.04.015

66. Comparison of the Effects of Fasting Glucose, Hemoglobin A_{1c}, and Triglyceride-Glucose Index on Cardiovascular Events in Type 2 Diabetes Mellitus / W. Y. Su, S. C. Chen, Y. T. Huang [et al.] // *Nutrients.* – 2019. – Vol. 11 (11). – P. 2838. DOI: 10.3390/nu11112838

67. Comparison of the relationship between multiple parameters of glycemic variability and coronary plaque vulnerability assessed by virtual histology-intravascular ultrasound / N. Otowa-Suematsu, K. Sakaguchi, H. Komada [et al.] // *J Diabetes Investig.* – 2017. – Vol. 9 (3). – P. 610–615. DOI: 10.1111/jdi.12750

68. Complications of Diabetes and Metrics of Glycemic Management Derived From Continuous Glucose Monitoring / M. Yapanis, S. James, M. E. Craig [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2022. – Vol. 107 (6). – P. e2221–e2236. DOI: 10.1210/clinem/dgac034

69. Concurrent diabetes and heart failure: interplay and novel therapeutic approaches / Q. G. Karwi, K. L. Ho, S. Pherwani [et al.] // *Cardiovasc Res.* – 2022. – Vol. 118 (3). – P. 686–715. DOI: 10.1093/cvr/cvab120

70. Contribution of insulin-stimulate glucose uptake and basal hepatic insulin

sensitivity to surrogate measures of insulin sensitivity / D. Tripathy, P. Almgren, T. Tuomi, L. Groop // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol. 27 (9). – P. 2204–2210.

71. DeFronzo, R. A. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance / R. A. DeFronzo, J. D. Tobin, R. Andres // *Am. J. Physiol.* – 1979. – Vol. 237, № 3. – P. 214–223.

72. DEVOTE Study Group. Day-to-day fasting glycaemic variability in DEVOTE: associations with severe hypoglycaemia and cardiovascular outcomes (DEVOTE 2) / B. Zinman, S. P. Marso, N. R. Poulter [et al.] // *Diabetologia*. – 2018. – Vol. 61 (1). – P. 48–57. DOI: 10.1007/s00125-017-4423-z

73. Diabetes and Progression of Heart Failure: The Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study / J. B. Echouffo-Tcheugui, C. E. Ndumele, S. Zhang [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2022. – Vol. 79 (23). – P. 2285–2293. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.03.378

74. Diagnostic approaches for diabetic cardiomyopathy / A. Lorenzo-Almorós, J. Tuñón, M. Orejas [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* – 2017. – P. 16–28. DOI: 10.1186/s12933-017-0506-x

75. Duration of diabetes and cardiorenal efficacy of liraglutide and semaglutide: A post hoc analysis of the LEADER and SUSTAIN 6 clinical trials / S. Verma, S. C. Bain, T. Monk Fries [et al.] // *Diabetes Obes Metab.* – 2019. – Vol. 21 (7). – P. 1745–1751. DOI: 10.1111/dom.13698

76. Effects of Age, Sex, and Obesity on N-Terminal Pro B-Type Natriuretic Peptide Concentrations in the General Population / H. I. Choi, M. Y. Lee, B. K. Oh [et al.] // *Circ J.* – 2021. – Vol. 85 (5). – P. 647–654. DOI: 10.1253/circj.CJ-20-1104

77. EMPEROR-Reduced Trial Committees and Investigators. Prognostic Importance of NT-proBNP and Effect of Empagliflozin in the EMPEROR-Reduced Trial / J. L. Jr. Januzzi, F. Zannad, S. D. Anker [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2021. – Vol. 78 (13). – P. 1321–1332. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.07.046

78. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD / F. Cosentino, P. J. Grant, V. Aboyans [et al.] // *Eur Heart J.* – 2020. – Vol. 41 (2). – P. 255–323.

DOI: 10.1177/1479164118794619

79. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure / T. A. McDonagh, M. Metra, M. Adamo [et al.] // *Eur Heart J.* – 2021. – Vol. 42 (36). – P. 3599–3726.

DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368

80. Evidence for human diabetic cardiomyopathy / R. Marfella, C. Sardu, G. Mansueto [et al.] // *Acta Diabetol.* – 2021. – Vol. 58 (8). – P. 983–988.

DOI: 10.1007/s00592-021-01705-x

81. Fan, Y. Prognostic value of six-minute walk distance in patients with heart failure: A meta-analysis / Y. Fan, X. Gu, H. Zhang // *Eur J Prev Cardiol.* – 2019. – Vol. 26 (6). – P. 664–667. DOI: 10.1177/2047487318797400

82. Gender-Related Differences in Heart Failure Biomarkers / G. Cediel, P. Codina, G. Spitaleri [et al.] // *Front Cardiovasc Med.* – 2021. – Vol. 7. – P. 617705.

DOI: 10.3389/fcvm.2020.617705

83. Glucose variability and the risks of stroke, myocardial infarction, and all-cause mortality in individuals with diabetes: retrospective cohort study / D. Y. Lee, K. Han, S. Park [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* – 2020. – Vol. 19 (1). – P. 144.

DOI: 10.1186/s12933-020-01134-0

84. Glucose variability; does it matter? / S. E. Siegelaaar, F. Holleman, J. B. Hoekstra, J. H. DeVries // *Endocr Rev.* – 2010. – Vol. 31 (2). – P. 171–182.

DOI: 10.1210/er.2009-0021

85. Glycated haemoglobin A1c as a risk factor of cardiovascular outcomes and all-cause mortality in diabetic and non-diabetic populations: a systematic review and meta-analysis / I. Cavero-Redondo, B. Peleteiro, C. Álvarez-Bueno [et al.] // *BMJ Open.* – 2017. – Vol. 7 (7). – P. e015949. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-015949

86. Glycemic control is associated with atrial structural remodeling in patients with type 2 diabetes / Q. Wang, J. Wang, P. Wang [et al.] // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2019. – Vol. 19 (1). – P. 278. DOI: 10.1186/s12872-019-1249

87. Glycemic variability and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes / M. Martinez, J. Santamarina, A. Pavesi [et al.] // *BMJ Open Diab Res Care.* –

2021. – Vol. 9. – P. e002032. DOI:10.1136/bmjdr-2020-002032

88. Glycemic Variability Is a Powerful Independent Predictive Factor of Midterm Major Adverse Cardiac Events in Patients With Diabetes With Acute Coronary Syndrome / E. Gerbaud, R. Darier, M. Montaudon [et al.] // *Diabetes Care*. – 2019. – Vol. 42 (4). – P. 674–681. DOI: 10.2337/dc18-2047

89. Hall, C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP / C. Hall // *Eur J Heart Fail*. – 2004. – Vol. 6 (3). – P. 257–260. DOI: 10.1016/j.ejheart.2003.12.015

90. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations / C. Mueller, K. McDonald, R. A. de Boer [et al.] // *Eur J Heart Fail*. – 2019. – Vol. 21 (6). – P. 715–731. DOI: 10.1002/ehf.1494

91. Heart Failure: An Underappreciated Complication of Diabetes. A Consensus Report of the American Diabetes Association / R. Pop-Busui, J. L. Januzzi, D. Bruemmer [et al.] // *Diabetes Care*. – 2022. – Vol. 45 (7). – P. 1670–1690. DOI: 10.2337/dci22-0014

92. Hirose, K. Impact of insulin resistance on subclinical left ventricular dysfunction in normal weight and overweight/obese japanese subjects in a general community / K. Hirose, K. Nakanishi, M. Daimon // *Cardiovasc Diabetol*. – 2021. – Vol. 20 (1). – P. 22. DOI: 10.1186/s12933-020-01201-6

93. Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance and Survival in Patients With Diabetes and Acute Coronary Syndrome / B. E. Stähli, A. Nozza, I. C. Schrieks [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2018. – Vol. 103 (7). – P. 2522–2533. DOI: 10.1210/jc.2017-02772

94. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man / D. R. Matthews, J. P. Hosker, A. S. Rudenski // *Diabetologia*. – 1985. – Vol. 28. – P. 412–419. DOI: 10.1007/BF00280883

95. 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) / B. Pieske,

C. Tschöpe, R. A. de Boer [et al.] // Eur Heart J. – 2019. – Vol. 40 (40). – P. 3297–3317. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz641

96. Hypoglycaemia, cardiovascular disease, and mortality in diabetes: epidemiology, pathogenesis, and management / International Hypoglycaemia Study Group // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2019. – Vol. 7 (5). – P. 385–396. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30315-2

97. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045 / H. Sun, P. Saeedi, S. Karuranga [et al.] // Diabetes Res Clin Pract. – 2022. – Vol. 183. – P. 109–119. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.109119.

98. Impact of diabetes duration and degree of carotid artery stenosis on major adverse cardiovascular events: a single-center, retrospective, observational cohort study / M. Noh, H. Kwon, C. H. Jung [et al.] // Cardiovasc Diabetol. – 2017. – Vol. 16 (1). – P. 74. DOI: 10.1186/s12933-017-0556-0

99. Impact of DPP-4 inhibitors on plasma levels of BNP and NT-pro-BNP in type 2 diabetes mellitus / L. Mu, Z. Wang, J. Ren [et al.] // Diabetol Metab Syndr. – 2022. – Vol. 14 (1). – P. 30. DOI: 10.1186/s13098-022-00797-x

100. Impact of the 2016 ASE/EACVI recommendations on the prevalence of diastolic dysfunction in the general population / J. G. Almeida, R. Fontes-Carvalho, F. Sampaio [et al.] // Eur Heart J Cardiovasc Imaging. – 2018. – Vol. 19 (4). – P. 380–386. DOI: 10.1093/ehjci/jex252

101. Implications of underlying mechanisms for the recognition and management of diabetic cardiomyopathy / T. H. Marwick, R. Ritchie, J. E. Shaw [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2018. – Vol. 71. – P. 339–351. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.11.019

102. Incidence rates and predictors of microvascular and macrovascular complications in patients with type 2 diabetes: Results from the longitudinal global discover study / S. V. Arnold, K. Khunti, F. Tang [et al.] // Am Heart J. – 2022. – Vol. 243. – P. 232–239. DOI: 10.1016/j.ahj.2021.10.181

103. Increased glucose variability is associated with atrial fibrillation after

coronary artery bypass / K. C. Clement, D. Alejo, J. DiNatale [et al.] // J Card Surg. – 2019. – Vol. 34 (7). – P. 549–554. DOI: 10.1111/jocs.14071

104. Insulin resistance and dysglycemia are associated with left ventricular remodeling after myocardial infarction in non-diabetic patients / C. D. Yang, Y. Shen, L. Lu [et al.] // Cardiovasc Diabetol. – 2019. – Vol. 18 (1). – P. 100. DOI: 10.1186/s12933-019-0904-3

105. Insulin treatment and clinical outcomes in patients with diabetes and heart failure with preserved ejection fraction / L. Shen, R. Rørth, D. Cosmi [et al.] // Eur J Heart Fail. – 2019. – Vol. 21 (8). – P. 974–984. DOI: 10.1002/ejhf.1535

106. Insulin: too much of a good thing is bad / H. Kolb, K. Kempf, M. Röhling, S. Martin // BMC Med. – 2020. – Vol. 18 (1). – P. 224. DOI: 10.1186/s12916-020-01688-6

107. Jia, G. Diabetic cardiomyopathy: a hyperglycaemia- and insulin-resistance-induced heart disease / G. Jia, A. Whaley-Connell, J. R. Sowers // Diabetologia. – 2018. – Vol. 61 (1). – P. 21–28. DOI: 10.1007/s00125-017-4390-4

108. Joint influences of obesity, diabetes, and hypertension on indices of ventricular remodeling: Findings from the community-based Framingham Heart Study / B. von Jeinsen, R. S. Vasan, D. D. McManus [et al.] // PLoS One. – 2020. – Vol. 15 (12). – P. e0243199. DOI: 10.1371/journal.pone.0243199

109. Krajnc, M. Non-traditional risk factors for coronary calcification and its progression in patients with type 2 diabetes: The impact of postprandial glycemia and fetuin-A / M. Krajnc, B. Pečovnik Balon, I. Krajnc // J Int Med Res. – 2019. – Vol. 47 (2). – P. 846–858. DOI: 10.1177/0300060518814080

110. Lee, H. Glycemic Variability Impacted by SGLT2 Inhibitors and GLP 1 Agonists in Patients with Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis / H. Lee, S. E. Park, E. Y. Kim // J Clin Med. – 2021. – Vol. 10 (18). – P. 4078. DOI: 10.3390/jcm10184078

111. Left atrial dimension and cardiovascular outcomes in patients with and without atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis / L. Froehlich, P. Meyre, S. Aeschbacher [et al.] // Heart. – 2019. – Vol. 105 (24). – P. 1884–1891.

DOI: 10.1136/heartjnl-2019-315174

112. Left atrial strain and diastolic function abnormalities in obese and type 2 diabetic adolescents and young adults / J. M. Steele, E. M. Urbina, W. M. Mazur [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* – 2020. – Vol. 19 (1). – P. 163. DOI: 10.1186/s12933-020-01139-9

113. Left atrial volume index: relation to long-term clinical outcome in type 2 diabetes / M. K. Poulsen, J. S. Dahl, J. E. Henriksen [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2013. – Vol. 62 (25). – P. 2416–2421. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.08.1622

114. Left ventricular chamber dilation and filling pressure may help to categorise patients with type 2 diabetes / G. Zoppini, C. Bergamini, S. Bonapace [et al.] // *BMJ Open Diabetes Res Care.* – 2018. – Vol. 6 (1). – P. e000529. DOI: 10.1136/bmjdr-2018-000529

115. Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Type 2 Diabetes-Progress and Perspectives / E. D. Grigorescu, C. M. Lacatusu, M. Floria [et al.] // *Diagnostics (Basel).* – 2019. – Vol. 9 (3). – P. 121. DOI: 10.3390/diagnostics9030121

116. Left ventricular fibrosis and hypertrophy are associated with mortality in heart failure with preserved ejection fraction / P. Garg, H. Assadi, R. Jones [et al.] // *Sci Rep.* – 2021. – Vol. 11 (1). – P. 617. DOI: 10.1038/s41598-020-79729-6

117. Long-term visit-to-visit glycemic variability as predictor of micro- and macrovascular complications in patients with type 2 diabetes: The Rio de Janeiro Type 2 Diabetes Cohort Study / C. R. L. Cardoso, N. C. Leite, C. B. M. Moram, G. F. Salles // *Cardiovasc Diabetol.* – 2018. – Vol. 17 (1). – P. 33. DOI: 10.1186/s12933-018-0677-0

118. Low NT-proBNP levels in overweight and obese patients do not rule out a diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction / L. F. Buckley, J. M. Canada, M. G. Del Buono [et al.] // *ESC Heart Fail.* – 2018. – Vol. 5 (2). – P. 372–378. DOI: 10.1002/ehf2.12235

119. Lower B-type natriuretic peptide levels predict left ventricular concentric remodelling and insulin resistance / C. Okamoto, O. Tsukamoto, T. Hasegawa [et al.] // *ESC Heart Fail.* – 2022. – Vol. 9 (1). – P. 636–647. DOI: 10.1002/ehf2.13700

120. Macrovascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus / M. Viigimaa,

A. Sachinidis, M. Toumpourleka [et al.] // *Curr Vasc Pharmacol.* – 2020. – Vol. 18 (2). – P. 110–116. DOI: 10.2174/1570161117666190405165151

121. Mechanisms and Therapeutic Prospects of Diabetic Cardiomyopathy Through the Inflammatory Response / N. Kaur, Y. Guan, R. Raja [et al.] // *Front Physiol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 694864. DOI: 10.3389/fphys.2021.694864

122. Morris, A. A. Updated Heart Failure Guidelines: Time for a Refresh / A. A. Morris, J. Butler // *Circulation.* – 2022. – Vol. 145 (18). – P. 1371–1373. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059104

123. Multimarker Assessment of Diastolic Dysfunction in Metabolic Syndrome Patients / M. Mocan, F. Anton, Ș. Suciuc [et al.] // *Metab Syndr Relat Disord.* – 2017. – Vol. 15 (10). – P. 507–514. DOI: 10.1089/met.2017.0060

124. Nagueh, S. F. Left Ventricular Diastolic Function: Understanding Pathophysiology, Diagnosis, and Prognosis With Echocardiography / S. F. Nagueh // *JACC Cardiovasc Imaging.* – 2020. – Vol. 13 (1 Pt 2). – P. 228–244. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.10.038

125. Nakagawa, Y. Atrial and brain natriuretic peptides: Hormones secreted from the heart / Y. Nakagawa, T. Nishikimi, K. Kuwahara // *Peptides.* – 2019. – Vol. 111. – P. 18–25. DOI: 10.1016/j.peptides.2018.05.012

126. Natriuretic Peptide and High-Sensitivity Troponin for Cardiovascular Risk Prediction in Diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study / M. Gori, D. K. Gupta, B. Claggett [et al.] // *Diabetes Care.* – 2016. – Vol. 39 (5). – P. 677–685. DOI: 10.2337/dc15-1760

127. Natriuretic peptides for the detection of diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction—a systematic review and meta-analysis / S. Remmelzwaal, A. J. van Ballegooijen, L. J. Schoonmade [et al.] // *BMC Med.* – 2020. – Vol. 18 (1). – P. 290. DOI: 10.1186/s12916-020-01764-x

128. NEDA Investigators. Diastolic dysfunction and mortality in 436 360 men and women: the National Echo Database Australia (NEDA) / D. Playford, G. Strange, D. S. Celermajer [et al.] // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* – 2021. – Vol. 22 (5). – P. 505–515. DOI: 10.1093/ehjci/jeaa253

129. Neurohumoral, cardiac and inflammatory markers in the evaluation of heart failure severity and progression / E. A. Polyakova, E. N. Mikhaylov, D. L. Sonin [et al.] // J Geriatr Cardiol. – 2021. – Vol. 18 (1). – P. 47–66. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2021.01.007

130. Nishimura, R. A. Diastology for the clinician / R. A. Nishimura, B. A. Borlaug // J Cardiol. – 2019. – Vol. 73 (6). – P. 445–452. DOI: 10.1016/j.jjcc.2019.03.002

131. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in the Emergency Department: The ICON-RELOADED Study / J. L. Jr. Januzzi, A. A. Chen-Tournoux, R. H. Christenson [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2018. – Vol. 71 (11). – P. 1191–1200. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.01.021

132. NT-proBNP by Itself Predicts Death and Cardiovascular Events in High-Risk Patients With Type 2 Diabetes Mellitus / M. V. B. Malachias, P. S. Jhund, B. L. Claggett [et al.] // J Am Heart Assoc. – 2020. – Vol. 9 (19). – P. e017462. DOI: 10.1161/JAHA.120.017462

133. NTproBNP in insulin-resistance mediated conditions: overweight/obesity, metabolic syndrome and diabetes. The population-based Casale Monferrato Study / S. Baldassarre, S. Fragapani, A. Panero [et al.] // Cardiovasc Diabetol. – 2017. – Vol. 16 (1). – P. 119. DOI: 10.1186/s12933-017-0601-z

134. Obesity and metabolic features associated with long-term developing diastolic dysfunction in an initially healthy population-based cohort / K. Chau, N. Girerd, M. Magnusson [et al.] // Clin Res Cardiol. – 2018. – Vol. 107 (10). – P. 887–896. DOI: 10.1007/s00392-018-1259-6

135. Obesity and type 2 diabetes have additive effects on left ventricular remodelling in normotensive patients-a cross sectional study / K. A. De Jong, J. K. Cieczor, S. Sithara [et al.] // Cardiovasc Diabetol. – 2017. – Vol. 16 (1). – P. 21. DOI: 10.1186/s12933-017-0504-z

136. Park, M. J. Association between Variability of Metabolic Risk Factors and Cardiometabolic Outcomes / M. J. Park, K. M. Choi // Diabetes Metab J. – 2022. – Vol. 46 (1). – P. 49–62. DOI: 10.4093/dmj.2021.0316

137. Paulus, W. J. Distinct Myocardial Targets for Diabetes Therapy in Heart Failure With Preserved or Reduced Ejection Fraction / W. J. Paulus, E. Dal Canto // JACC Heart Fail. – 2018. – Vol. 6 (1). – P. 1–7. DOI: 10.1016/j.jchf.2017.07.012

138. Performance of the recommended ESC/EASD cardiovascular risk stratification model in comparison to SCORE and NT-proBNP as a single biomarker for risk prediction in type 2 diabetes mellitus / S. Prausmüller, M. Resl, H. Arfsten [et al.] // Cardiovasc Diabetol. – 2021. – Vol. 20 (1). – P. 34. DOI: 10.1186/s12933-021-01221-w

139. Petrie, J. R. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms / J. R. Petrie, T. J. Guzik, R. M. Touyz // Can J Cardiol. – 2018. – Vol. 34 (5). – P. 575–584. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.12.005.

140. Pianoro Study Group. N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP): a possible surrogate of biological age in the elderly people / A. Muscari, G. Bianchi, P. Forti [et al.] // Geroscience. – 2021. – Vol. 43 (2). – P. 845–857. DOI: 10.1007/s11357-020-00249-2

141. Plasma NT-proBNP levels associated with cardiac structural abnormalities in asymptomatic health examinees with preserved ejection fraction: a retrospective cross-sectional study / E. H. Nah, S. Y. Kim, S. Cho [et al.] // BMJ Open. – 2019. – Vol. 9 (4). – P. e026030. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-026030

142. Poor prognosis of heart failure patients with in-hospital worsening renal function and elevated BNP at discharge / T. Okabe, T. Yakushiji, T. Kido [et al.] // ESC Heart Fail. – 2020. – Vol. 7 (5). – P. 2912–2921. DOI: 10.1002/ehf2.12901

143. Postprandial Glucose Spikes, an Important Contributor to Cardiovascular Disease in Diabetes? / N. M. J. Hanssen, M. J. Kraakman, M. C. Flynn [et al.] // Front Cardiovasc Med. – 2020. – Vol. 7. – P. 570553. DOI: 10.3389/fcvm.2020.570553

144. Poststroke glycemic variability increased recurrent cardiovascular events in diabetic patients / J. E. Yoon, J. S. Sunwoo, J. S. Kim [et al.] // J Diabetes Complications. – 2017. – Vol. 31 (2). – P. 390–394. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2016.11.014

145. Prevalence and Predictors of Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Malaysian Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Without Prior Known

Cardiovascular Disease / K. H. Chee, K. L. Tan, I. Luqman [et al.] // *Front Cardiovasc Med.* – 2021. – Vol. 8. – P. 676862. DOI: 10.3389/fcvm.2021.676862

146. Prevalence and Prognostic Implications of Diabetes With Cardiomyopathy in Community-Dwelling Adults / M. W. Segar, M. S. Khan, K. V. Patel [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2021. – Vol. 78 (16). – P. 1587–1598. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.08.020

147. Prognosis and NT-proBNP in heart failure patients with preserved versus reduced ejection fraction / K. Salah, S. Stienen, Y. M. Pinto [et al.] // *Heart.* – 2019. – Vol. 105 (15). – P. 1182–1189. DOI: 10.1136/heartjnl-2018-314173

148. Prognostic implications of fasting plasma glucose in subjects with echocardiographic abnormalities / M. Pareek, M. Vaduganathan, D. L. Bhatt [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2017. – Vol. 241. – P. 423–429. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.01.133

149. Prognostic Significance and Determinants of the 6-Min Walk Test in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction / C. Zotter-Tufaro, J. Mascherbauer, F. Duca [et al.] // *JACC Heart Fail.* – 2015. – Vol. 3 (6). – P. 459–466. DOI: 10.1016/j.jchf.2015.01.010

150. Prognostic value of soluble ST2, high-sensitivity cardiac troponin, and NT-proBNP in type 2 diabetes: a 15-year retrospective study / J. Sabbatinelli, A. Giuliani, A. R. Bonfigli [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2022. – Vol. 21. – P. 180. DOI: 10.1186/s12933-022-01616-3

151. Quality of life questionnaire predicts poor exercise capacity only in HFpEF and not in HFrEF / A. Ahmeti, M. Y. Henein, P. Ibrahimi [et al.] // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2017. – Vol. 17 (1). – P. 268. DOI: 10.1186/s12872-017-0705-0

152. Reactive oxygen species signalling in the diabetic heart: emerging prospect for therapeutic targeting / A. J. Wilson, E. K. Gill, R. A. Abudalo [et al.] // *Heart.* – 2018. – Vol. 104. – P. 293–299.

153. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R. M. Lang, L. P. Badano, V. Mor-Avi [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2015. – Vol. 28 (1). – P. 1–39. e14. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003.

154. 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 / S. F. Nagueh, O. A. Smiseth, C. P. Appleton [et al.] // J Am Soc Echocardiogr. – 2016. – Vol. 29 (4). – P. 277–314. DOI: 10.1016/j.echo.2016.01.011

155. Reduced coronary collateralization in type 2 diabetic patients with chronic total occlusion / Y. Shen, F. H. Ding, Y. Dai [et al.] // Cardiovasc diabetol. – 2018. – Vol. 17. – P. 26. DOI: 10.1186/s12933-018-0671-6

156. Relationship between baseline cardiac biomarkers and cardiovascular death or hospitalization for heart failure with and without sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor therapy in DECLARE-TIMI 58 / T. A. Zelniker, D. A. Morrow, O. Mosenzon [et al.] // Eur J Heart Fail. – 2021. – Vol. 23 (6). – P. 1026–1036. DOI: 10.1002/ejhf.2073.

157. Relationship of Hyperglycaemia, Hypoglycaemia, and Glucose Variability to Atherosclerotic Disease in Type 2 Diabetes / C. J. Magri, D. Minto, L. Camilleri [et al.] // J Diabetes Res. – 2018. – Vol. 2018. – P. 7464320. DOI: 10.1155/2018/7464320

158. 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 / E. Wolsk, B. Claggett, R. Diaz [et al.] // J Am Heart Assoc. – 2022. – Vol. 6. – P. e021327. DOI: 10.1161/JAHA.121.021327

159. Ritchie, R. H. Basic Mechanisms of Diabetic Heart Disease / R.H. Ritchie, E. D. Abel // Circ Res. – 2020. – Vol. 126 (11). – P. 1501–1525. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.315913

160. Serial Measurement of Natriuretic Peptides and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes in the EXAMINE Trial / P. Jarolim, W. B. White, C. P. Cannon [et al.] // Diabetes Care. – 2018. – Vol. 41 (7). – P. 1510–1515. DOI: 10.2337/dc18-0109

161. SGLT@ inhibitors and GLP-1 receptor agonists: established and emerging indications / E. Brown, H. J. L. Heerspink, D. J. Cuthbertson, J. P. H. Wilding // Lancet.

– 2021. – Vol. 398 (10296). – P. 262–276. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00536-5.

162. Significance of Glycemic Variability in Diabetes Mellitus / Y. Kusunoki, K. Konishi, T. Tsunoda, H. Koyama // Intern Med. – 2022. – Vol. 61 (3). – P. 281–290. DOI: 10.2169/internalmedicine.8424-21

163. Six-Minute Walk Test as a Predictive Measure of Exercise Capacity in Adults with Type 2 Diabetes / E. Nolen-Doerr, K. Crick, C. Saha [et al.] // Cardiopulm Phys Ther J. – 2018. – Vol. 29 (3). – P. 124–129. DOI: 10.1097/CPT.0000000000000080

164. Spallone, V. Update on the Impact, Diagnosis and Management of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Diabetes: What Is Defined, What Is New, and What Is Unmet / V. Spallone // Diabetes Metab J. – 2019. – Vol. 43 (1). – P. 3–30. DOI: 10.4093/dmj.2018.0259

165. Stronger association of triglyceride glucose index than the HOMA-IR with arterial stiffness in patients with type 2 diabetes: a real-world single-centre study / S. Wang, J. Shi, Y. Peng [et al.] // Cardiovasc Diabetol. – 2021. – Vol. 20 (1). – P. 82. DOI: 10.1186/s12933-021-01274-x

166. Sun, B. Comprehensive elaboration of glycemic variability in diabetic macrovascular and microvascular complications / B. Sun, Z. Luo, J. Zhou // Cardiovasc Diabetol. – 2021. – Vol. 20 (1). – P. 9. DOI: 10.1186/s12933-020-01200-7

167. Tadic, M. Left atrial function in diabetes: does it help? / M. Tadic, C. Cuspidi // Acta Diabetol. – 2021. – Vol. 58 (2). – P. 131–137. DOI: 10.1007/s00592-020-01557-x

168. Taylor, S. I. Pharmacological treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes / S. I. Taylor, Z. S. Yazdi, A. L. Beitelshes // J Clin Invest. – 2021. – Vol. 131 (2). – P. e142243. DOI: 10.1172/JCI142243

169. The Association of Obesity and Cardiometabolic Traits With Incident HFpEF and HFrEF / N. Savji, W. C. Meijers, T. M. Bartz, V. Bhambhani // JACC Heart Fail. – 2018. – Vol. 6 (8). – P. 701–709. DOI: 10.1016/j.jchf.2018.05.018

170. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk: A Compass for Future Health / M. Vaduganathan, G. A. Mensah, J. V. Turco [et al.] // J Am Coll

Cardiol. – 2022. – Vol. 80 (25). – P. 2361–2371. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.11.005

171. The impact of diastolic dysfunction as a predictor of cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis / R. Ladeiras-Lopes, M. Araújo, F. Sampaio [et al.] // Rev Port Cardiol. – 2019. – Vol. 38 (11). – P. 789–804. DOI: 10.1016/j.repc.2019.03.007

172. The influence of atrial fibrillation on the levels of NT-proBNP versus GDF-15 in patients with heart failure / B. T. Santema, M. M. Y. Chan, J. Tromp [et al.] // Clin Res Cardiol. – 2020. – Vol. 109 (3). – P. 331–338. DOI: 10.1007/s00392-019-01513-y

173. The influence of diabetes and prediabetes on left heart remodeling: A population-based study / T. Li, G. Li, X. Guo [et al.] // J Diabetes Complications. – 2021. – Vol. 35 (2). – P. 107771. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107771

174. The Legacy Effect in Type 2 Diabetes: Impact of Early Glycemic Control on Future Complications (The Diabetes & Aging Study) / N. Laiteerapong, S. A. Ham, Y. Gao [et al.] // Diabetes Care. – 2019. – Vol. 42 (3). – P. 416–426. DOI: 10.2337/dc17-1144

175. The prevalence of left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction in men and women with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis / S. Bouthoorn, G. B. Valstar, A. Gohar [et al.] // Diab Vasc Dis Res. – 2018. – Vol. 15 (6). – P. 477–493. DOI: 10.1177/1479164118787415

176. The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp / F. Guerrero-Romero, L. E. Simental-Mendía, M. González-Ortiz [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2010. – Vol. 95 (7). – P. 3347–3351. DOI: 10.1210/jc.2010-0288.

177. The prognostic value of troponin T and N-terminal pro B-type natriuretic peptide, alone and in combination, in heart failure patients with and without diabetes / R. Rørth, P. S. Jhund, S. L. Kristensen [et al.] // Eur J Heart Fail. – 2019. – Vol. 21 (1). – P. 40–49. DOI: 10.1002/ejhf.1359

178. The Role of Glycemic Variability in Cardiovascular Disorders / V. Alfieri, V. A. Myasoedova, M. C. Vinci [et al.] // Int J Mol Sci. – 2021. – Vol. 22 (16). –

P. 8393. DOI: 10.3390/ijms22168393

179. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure / B. Bozkurt, A. J. Coats, H. Tsutsui [et al.] // J Card Fail. – 2021. – Mar 1. – P. S1071–9164 (21) 00050–6. DOI: 10.1016/j.cardfail.2021.01.022

180. Update of pathophysiology and management of diabetic kidney disease / Y. C. Lin, Y. H. Chang, S. Y. Yang [et al.] // J Formos Med Assoc. – 2018. – Vol. 117 (8). – P. 662–675. DOI: 10.1016/j.jfma.2018.02.007

181. VADT Investigators. Glycemic Variation and Cardiovascular Risk in the Veterans Affairs Diabetes Trial / J. J. Zhou, D. C. Schwenke, G. Bahn, P. Reaven // Diabetes Care. – 2018. – Vol. 41 (10). – P. 2187–2194. DOI: 10.2337/dc18-0548

182. Valensi, P. Elevated triglycerides and low high-density lipoprotein cholesterol level as marker of very high risk in type 2 diabetes / P. Valensi // Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. – 2018. – Vol. 25 (2). – P. 118–129. DOI: 10.1097/MED.0000000000000398

183. Variations in subclinical left ventricular dysfunction, functional capacity, and clinical outcomes in different heart failure aetiologies / Y. Wang, H. Yang, M. Nolan [et al.] // ESC Heart Fail. – 2018. – Vol. 5 (3). – P. 343–354. DOI: 10.1002/ehf2.12257

184. Vinnakota, S. The Importance of Natriuretic Peptides in Cardiometabolic Diseases / S. Vinnakota, H. H. Chen // J Endocr Soc. – 2020. – Vol. 4 (6). – P. bvaa052. DOI: 10.1210/jendso/bvaa052

185. Visit-to-visit fasting plasma glucose variability is an important risk factor for long-term changes in left cardiac structure and function in patients with type 2 diabetes / X. Tang, J. Zhong, H. Zhang [et al.] // Cardiovasc Diabetol. – 2019. – Vol. 18 (1). – P. 50. DOI: 10.1186/s12933-019-0854-9

186. Visit-to-Visit Glycemic Variability and Risks of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality: The ALLHAT Study / J. B. Echouffo-Tcheugui, S. Zhao, G. Brock [et al.] // Diabetes Care. – 2019. – Vol. 42 (3). – P. 486–493.

DOI: 10.2337/dc18-1430

187. Visit-to-visit variability of glycemia and vascular complications: the Hoorn Diabetes Care System cohort / R. C. Slieker, A. A. W. H. van der Heijden, G. Nijpels [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* – 2019. – Vol. 18 (1). – P. 170. DOI: 10.1186/s12933-019-0975-1

188. Walters, S. J. *Medical Statistics: a Textbook for the Health Sciences* / S. J. Walters, M. J. Campbell, D. Machin. – 5th. edition. – WILEY, 2021. – 448 p. ISBN: 978-1-119-42364-5

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1.	Рисунок 1 – Дизайн исследования.	С. 44
2.	Рисунок 2 – Уровень NT-proBNP у больных сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от наличия или отсутствия стабильной ишемической болезни сердца.	С. 56
3.	Рисунок 3 – Уровень NT-proBNP в зависимости от длительности сахарного диабета 2-го типа.	С. 56
4.	Рисунок 4 – взаимосвязь гипертрофии ЛЖ с повышением уровня NT-proBNP у больных сахарным диабетом 2-го типа.	С. 60
5.	Рисунок 5 – Исходный уровень NT-proBNP у больных сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от развития отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.	С. 69
6.	Рисунок 6 – ROC-кривая оценки качества модели, полученной методом логистической регрессии.	С. 77
7.	Рисунок 7 – Калькулятор прогнозирования отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при сахарном диабете 2-го типа.	С. 78
8.	Рисунок 8 – ROC-кривая оценки качества модели, полученной методом логистической регрессии.	С. 81
9.	Рисунок 9 – Калькулятор оценки риска отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при сахарном диабете 2-го типа.	С. 82
10.	Рисунок 10 – Взаимосвязь гипертрофии левого желудочка с диастолической дисфункцией левого желудочка у больных сахарным диабетом 2-го типа.	С. 89
11.	Рисунок 11 – Типы геометрии левого желудочка у больных сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от наличия или отсутствия диастолической дисфункции.	С. 89
12.	Рисунок 12 – ROC-кривая оценки качества модели, полученной	

	методом логистической регрессии.	С. 92
13.	Рисунок 13 – ROC-кривая, отражающая взаимосвязь между наличием диастолической дисфункции левого желудочка и исходным уровнем NT-proBNP у больных сахарным диабетом 2-го типа.	С. 93
14.	Таблица 1 – Сравнительная характеристика больных сахарным диабетом 2-го типа с нормальным и повышенным уровнем NT-proBNP.	С. 58
15.	Таблица 2 – Сравнение показателей эхокардиографии у больных сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от наличия или отсутствия повышения NT-proBNP.	С. 60
16.	Таблица 3 – Характеристика больных сахарным диабетом 2-го типа с отсутствием и наличием снижения толерантности к физической нагрузке.	С. 62
17.	Таблица 4 – Эхокардиографические показатели больных сахарным диабетом 2-го типа с отсутствием и наличием жалоб на снижение толерантности к физической нагрузке.	С. 64
18.	Таблица 5 – Исходные клинические показатели больных сахарным диабетом 2-го типа с наличием и отсутствием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.	С. 67
19.	Таблица 6 – Лабораторные показатели больных сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от наличия или отсутствия неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.	С. 68
20.	Таблица 7 – Исходные эхокардиографические показатели больных сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от наличия или отсутствия отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.	С. 70
21.	Таблица 8 – Исходные показатели углеводного обмена, вариабельности гликемии, инсулинорезистентности больных сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от наличия или	

	отсутствия неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.	С. 72
22.	Таблица 9 – Характеристика исходной сахароснижающей терапии больных сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от наличия или отсутствия отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.	С. 73
23.	Таблица 10 – Характеристика исходной сахароснижающей терапии больных сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от наличия или отсутствия отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.	С. 74
24.	Таблица 11 – Результаты логистической регрессии по одному предиктору.	С. 76
25.	Таблица 12 – Результаты пошагового включения предикторов в уравнение логистической регрессии.	С. 77
26.	Таблица 13 – Результаты логистической регрессии с пошаговым исключением предикторов.	С. 81
27.	Таблица 14 – Исходные клинико-лабораторные показатели у больных сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от наличия или отсутствия диастолической дисфункции левого желудочка в отдаленном периоде наблюдения.	С. 84
28.	Таблица 15 – Исходные показатели эхокардиографии у больных сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от наличия или отсутствия диастолической дисфункции левого желудочка в отдаленном периоде наблюдения.	С. 85
29.	Таблица 16 – Сравнительная характеристика больных сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от наличия или отсутствия диастолической дисфункции левого желудочка в отдаленном периоде.	С. 86
30.	Таблица 17 – Сравнительная характеристика показателей эхокардиографии больных сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от наличия или отсутствия диастолической функции	

	ЛЖ в отдаленном периоде.	С. 88
31.	Таблица 18 – Исходные факторы, ассоциированные с диастолической дисфункцией левого желудочка в отдаленном периоде наблюдения у больных сахарным диабетом 2-го типа по результатам логистической регрессии.	С. 91