

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

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор **Демин Александр Аристархович**

доктор медицинских наук, профессор **Бондарь Ирина Аркадьевна**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, доцент **Кашталап Василий Васильевич**

(Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», отдел клинической кардиологии, заведующий, г. Кемерово)

доктор медицинских наук, профессор **Симонова Галина Ильинична**

(Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», главный научный сотрудник)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва)

Защита диссертации состоится «____» _____ 2023 года в «____» часов на заседании диссертационного совета 21.2.046.02, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; тел.: (383) 229–10–83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, ул. Залесского, д.4; тел. 8 (383) 222-68-35); <http://ngmu.ru/dissertation/541>)

Автореферат разослан «____» _____ 2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

В. П. Дробышева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущими причинами инвалидизации и смерти в Российской Федерации (РФ) и во всем мире (Бойцов С. А. и др., 2021; Vaduganathan M. et al., 2022). В 2021 г. 2,3 млн случаев смерти от ССЗ и 5,4 млн случаев смерти от любых причин в мире связаны с повышением гликемии натощак (Vaduganathan M. et al., 2022).

Распространенность сахарного диабета (СД) в мире, по данным 2021 г., составляет 536,6 млн человек и постоянно увеличивается (Sun H. et al., 2022). В Российской Федерации, по данным Государственного регистра от 01.01.2021 г., 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 преобладают такие причины, как хроническая сердечная недостаточность (ХСН), острые сердечно-сосудистые события, нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, и составляют 52 % от всех причин смерти (Дедов И. И. и др., 2021). По сравнению с нормогликемией, сахарный диабет и предиабет ассоциированы с большей распространенностью стабильной ишемической болезни сердца (ИБС), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) (Шабалин В. В. и др., 2022; Viigimaa M. et al., 2020). Сахарный диабет 2-го типа может увеличивать риск инсульта и смерти через прогрессирование фибрилляции предсердий (Хидирова Л. Д. и др., 2021).

По данным исследования CAPTURE, проведенного в 13 странах, каждый третий больной СД2 имеет установленное ССЗ (Mosenzon O. et al., 2021). Распространенным осложнением СД2 является ХСН, развивающаяся не только как исход ССЗ (Pop-Busui R. et al., 2022; Шляхто Е. В., 2023). Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) наиболее распространена у больных СД2, и предложен ее отдельный кардиометаболический фенотип (Агеев Ф. Т. и др., 2022).

Риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (НССС) повышается с увеличением длительности СД2, наличием стабильной ИБС, альбуминурии (Malachias M. V. B. et al., 2020). Гипертоническая болезнь (ГБ), дислипидемия и ожирение, часто сопутствующие СД2, также играют важную роль в развитии сердечно-сосудистых катастроф (Cosentino F. et al., 2019; Рымар О. Д. и др., 2020). Одной из причин сердечно-сосудистых осложнений при СД2 является автономная нейропатия, ассоциированная с гипертрофией левого желудочка (ЛЖ), диастолической дисфункцией левого желудочка (ДД ЛЖ) (Бондарь И. А. и соавт., 2014).

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 (Zelniker T. A. et al., 2021). Появляются новые данные о взаимосвязи повышения вариабельности гликемии с развитием НССС у больных СД2 (Martinez M. et al., 2021). Показано, что снижение толерантности к физической нагрузке и ДД ЛЖ у больных СД2 взаимосвязаны с увеличением риска ССЗ, смерти от любых причин и декомпенсации ХСН (Bilak J. M. et al., 2021; Bouthoorn S. et al., 2018).

На сегодняшний день актуален поиск факторов, взаимосвязанных с развитием НССС у больных СД2 среднего возраста высокого и очень высокого риска ССЗ, 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 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. Оценить значение 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 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 ЛЖ (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 коэффициент вариации (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 течение дня в комбинации с увеличением размера левого предсердия и снижением переносимости физической нагрузки по результатам теста 6-минутной ходьбы 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. (Altman D. G., 1990). При мощности исследования 0,8, уровне значимости 0,05, стандартизированной разнице 0,6 минимальное число обследуемых больных составило 90 человек.

Апробация работы. Основные результаты диссертационной работы представлены автором 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).

Объем 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 статей для научных журналов, включенных в перечень рецензируемых научных изданий.

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

Критерии включения: больные СД2 в возрасте от 40 до 65 лет, имеющие факторы риска ССЗ (ГБ, дислипидемию, ожирение) или установленные ССЗ со стабильным течением: ИБС, ОНМК в анамнезе и заболевания артерий нижних конечностей (ЗАНК).

Критерии исключения: заболевания легких с дыхательной недостаточностью, фибрилляция предсердий, хроническая болезнь почек 3–5 стадий, клинически выраженная ХСН (III и IV функциональный класс (ФК) по классификации Нью-Йоркской Ассоциации сердца), перенесенный острый инфаркт миокарда или ОНМК в течение 6 мес. до включения в исследование, ФВ ЛЖ < 50 %, синдром диабетической стопы, онкологические заболевания, уровень гемоглобина < 100 г/л.

Исследование одобрено этическим комитетом Новосибирского государственного медицинского университета (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.

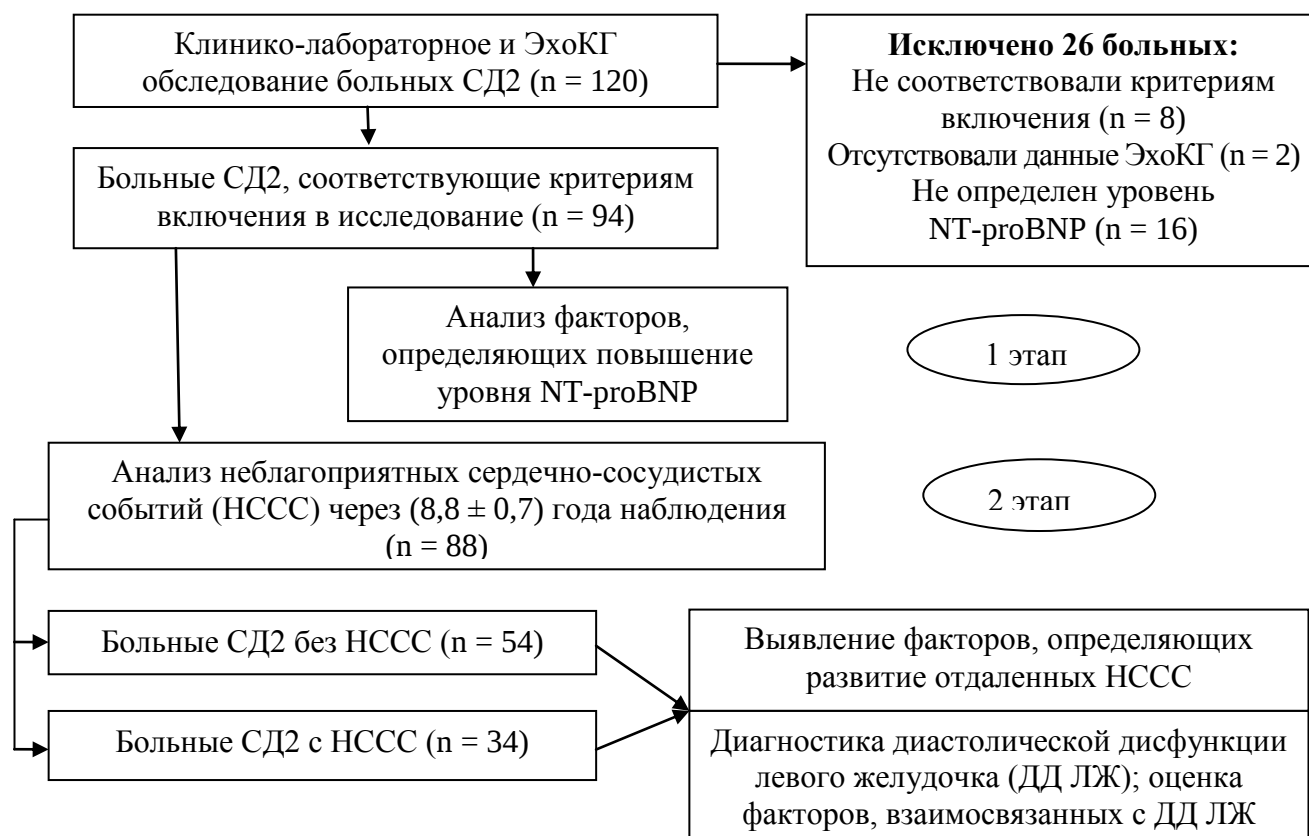


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Средняя длительность наблюдения за больными составила $(8,8 \pm 0,7)$ года. Неблагоприятные сердечно-сосудистые события (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.

Клинико-лабораторное и ЭхоКГ обследование проведено 120 больным СД2. Впоследствии 26 из них были исключены из анализа в связи с отсутствием данных ЭхоКГ ($n = 2$), результатов NT-proBNP ($n = 16$), по причине выявленных онкологических заболеваний ($n = 3$), заболеваний суставов с невозможностью оценки ТШХ ($n = 5$). Таким образом, в исследование вошли 94 больных СД2 (средний возраст – $(55,3 \pm 5,5)$ 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.).

Все больные СД2 имели ГБ, 37 человек (39,4 %) – стабильную ИБС (у 18 из них был постинфарктный кардиосклероз), 6 человек – ОНМК в анамнезе, 9 человек – ЗАНК. Наличие ГБ, стабильной ИБС, ЗАНК устанавливали в соответствии с текущими Российскими клиническими рекомендациями.

Для диагностики ретинопатии и периферической нейропатии больные СД2 были осмотрены офтальмологом и неврологом. Диагностику автономной нейропатии проводили с помощью ортостатической пробы, пробы Вальсальвы и измерения вариации ЧСС при медленном глубоком дыхании при записи ЭКГ.

К клиническим проявлениям снижения толерантности к физической нагрузке относили появление одышки, утомляемости, учащенного сердцебиения. Для определения толерантности больных к физической нагрузке проводили ТШХ в соответствии с общепринятой методикой по заранее размеченному коридору длиной 50 м (ATS statement: guidelines for the six-minute walk test, 2002). Результаты ТШХ 426–550 м принимали за I ФК ХСН, 301–425 м – за II ФК ХСН и расценивали как снижение толерантности к физической нагрузке.

Состояние углеводного обмена оценивали по показателям глюкозы капиллярной крови натощак и через 2 ч после еды, по уровню гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), который определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на автоматическом анализаторе D-10 фирмы BIO-RAD с помощью наборов той же фирмы. Липиды плазмы крови (общий холестерин, ТГ, холестерин липопротеидов высокой плотности, холестерин липопротеидов низкой плотности) определяли количественным методом с помощью колориметрического фотометрического теста на анализаторе Beckman Coulter серии AU 480. Функцию почек оценивали при расчете pСКФ с использованием формулы CKD-EPI (Levey A. S. et al., 2009). Суточную альбуминурию определяли количественным иммунотурбидиметрическим методом на биохимическом анализаторе OLIMPUS-640. Уровень С-пептида и инсулина определяли методом иммуноферментного анализа на аппарате BIO-RAD model 680 с помощью наборов DRG-C-peptide и DRG-insulin. Инсулинорезистентность оценивали по: 1) индексу HOMA-IR, рассчитанному по формуле: (глюкоза натощак (ммоль/л) × инсулин натощак (мкЕД/мл)/22,5; за инсулинорезистентность принимали повышение индекса HOMA-IR > 2,77; 2) индексу ТГ/глюкоза, который рассчитывали по формуле: $Lp(TG(мг/дл) \times \text{глюкоза плазмы крови натощак}(мг/дл)/2)$.

Вариабельность гликемии в течение суток определяли с помощью расчета стандартного отклонения (SD) и коэффициента вариации (CV) гликемии, измеренных 3–4 раза в сутки в течение 3-х последовательных дней. Вариабельность гликемии

натошак рассчитывали с помощью вычисления SD и CV 3-х последовательных измерений глюкозы утром до завтрака, SD 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:

$$CV = (SD/\bar{G}) \times 100 \%$$

Уровень NT-proBNP в плазме крови определяли в клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулёза» Минздрава России методом ферментного иммунохемилюминесцентного анализа на анализаторе Immulait 2000 Siemens с применением реактивов той же фирмы. Образцы крови забирали утром натошак, центрифугировали при температуре +4 °C и замораживали при температуре –70 °C. При уровне NT-proBNP > 125 пг/мл предполагали наличие ХСН.

Эхокардиографию проводили в отделении функциональной диагностики и электрокардиографии ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» (сертифицированный специалист, канд. мед. наук Иванов С. В.) на аппарате Siemens Sonoline G50 в М-модальном и двухмерном режимах в стандартных ЭхоКГ-позициях с использованием импульсной и постоянно-волновой доплерографии и цветного доплеровского картирования. Систолическую функцию ЛЖ оценивали по ФВ ЛЖ с использованием метода Simpson. Для определения диастолической функции ЛЖ измеряли максимальную скорость кровотока раннего диастолического наполнения (Е), максимальную скорость кровотока во время систолы предсердий (А), отношение Е/А, время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT). Массу миокарда ЛЖ индексировали на площадь поверхности тела пациента; ИММЛЖ более 95 г/м² у женщин и более 115 г/м² у мужчин расценивали как гипертрофию ЛЖ. Через (8,8 ± 0,7) года 43 больным СД2 выполняли ЭхоКГ в динамике на аппарате GE Vivid 9. Для диагностики ДД ЛЖ определяли объем ЛП и индексировали на площадь

поверхности тела больного, 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 ЛЖ устанавливали согласно критериям, указанным в клинических рекомендациях Российского кардиологического общества по ХСН 2020 г.

Статистические методы исследования. Статистический анализ данных выполняли в центре «Биостатистика» под руководством кандидата технических наук, доцента В. П. Леонова с помощью пакетов SAS 9.4, STATISTICA 13 и SPSS-26. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Характер распределения количественных признаков проверяли методом Shapiro – Wilk, представляя их в виде средних значений и стандартного отклонения при нормальном распределении ($M \pm SD$), в виде медианы и 25–75 % квартилей ($Me [Q1; Q3]$) — при распределении, отличном от нормального. Категориальные признаки представлены в виде абсолютных значений и процентов. Взаимосвязь между парами дискретных качественных признаков проводили при анализе таблиц сопряженности. Проверку гипотез о равенстве групповых средних и дисперсий всех количественных признаков проводили с помощью дисперсионного анализа, критерия Kruskal – Wallis и Van der Waerden. Методом логистической регрессии выявляли комбинации факторов, взаимосвязанных с наличием НССС и с наличием ДД ЛЖ у больных СД2 в отдаленном периоде наблюдения с пошаговым алгоритмом включения и исключения предикторов. Пороговый уровень факторов, взаимосвязанных с наличием ДД ЛЖ, определяли с помощью ROC-анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе исследования проведен анализ клинико-лабораторных и ЭхоКГ показателей у больных СД2 в зависимости от наличия или отсутствия повышения уровня NT-proBNP и в зависимости от наличия или отсутствия снижения толерантности к физической нагрузке. Уровень NT-proBNP у больных СД2 ($n = 94$) варьировал от 20 до 729 пг/мл.

Уровень NT-proBNP > 125 пг/мл выявлен у 15 из 94 больных СД2 (16 %). Медиана NT-proBNP составила 24,7 пг/мл [20; 49] у больных с уровнем биомаркера в пределах референсных значений и 202 пг/мл [134; 366] у больных с повышенным уровнем биомаркера ($p < 0,01$). Больные СД2 с NT-proBNP > 125 пг/мл по сравнению с больными СД2 с NT-proBNP < 125 пг/мл были старше по возрасту (58 лет [53; 64] против 54 лет [51; 59], $p = 0,02$), чаще имели стабильную ИБС (86,7 % против 30,4 %, $p = 0,02$), чаще имели гипертонию (86,7 % против 30,4 %, $p = 0,02$), чаще имели сахарный диабет 2 типа (86,7 % против 30,4 %, $p = 0,02$), чаще имели ожирение (86,7 % против 30,4 %, $p = 0,02$), чаще имели периферическую вазопатии (86,7 % против 30,4 %, $p = 0,02$), чаще имели депрессию (86,7 % против 30,4 %, $p = 0,02$), чаще имели тревожность (86,7 % против 30,4 %, $p = 0,02$), чаще имели курение (86,7 % против 30,4 %, $p = 0,02$), чаще имели употребление алкоголя (86,7 % против 30,4 %, $p = 0,02$), чаще имели употребление наркотиков (86,7 % против 30,4 %, $p = 0,02$), чаще имели употребление психоактивных веществ (86,7 % против 30,4 %, $p = 0,02$), чаще имели употребление лекарственных препаратов (86,7 % против 30,4 %, $p = 0,02$), чаще имели употребление БАД (86,7 % против 30,4 %, $p = 0,02$), чаще имели употребление витаминов (86,7 % против 30,4 %, $p = 0,02$), чаще имели употребление минеральных веществ (86,7 % против 30,4 %, $p = 0,02$), чаще имели употребление травяных сборов (86,7 % против 30,4 %, $p = 0,02$), чаще имели употребление фитопрепаратов (86,7 % против 30,4 %, $p = 0,02$), чаще имели употребление БАД (86,7 % против 30,4 %, $p = 0,02$), чаще имели употребление витаминов (86,7 % против 30,4 %, $p = 0,02$), чаще имели употребление минеральных веществ (86,7 % против 30,4 %, $p = 0,02$), чаще имели употребление травяных сборов (86,7 % против 30,4 %, $p = 0,02$), чаще имели употребление фитопрепаратов (86,7 % против 30,4 %, $p = 0,02$).

$p < 0,01$) и длительность СД2 более 10 лет (60 % против 29,1 %, $p = 0,04$), чаще – снижение толерантности к физической нагрузке по результатам ТШХ (80 % против 36,7 %, $p < 0,01$), ниже – уровень С-пептида (1,3 нг/мл [0,7; 1,7] против 2,4 нг/мл [1,7; 3,5], $p < 0,01$), а по результатам ЭхоКГ – более низкие значения ФВ ЛЖ (58 % [52; 64] против 70 % [67; 75], $p < 0,01$) и более высокую частоту гипертрофии ЛЖ (66,7 % против 32,9 %, $p = 0,01$). Между больными СД2 с NT-proBNP > 125 пг/мл и больными СД2 с NT-proBNP < 125 пг/мл не выявлено статистически значимых различий по уровню HbA_{1c}, гликемии натощак и постпрандиальной гликемии, SD и CV гликемии натощак и в течение дня, pСКФ, показателям липидного обмена, частоте диабетической ретинопатии, периферической и автономной нейропатии, показателям диастолического наполнения ЛЖ (Е/А, DT) и размера ЛП.

Частота лечения инсулином, метформином, препаратами сульфонилмочевины не отличалась между группами больных СД2 с нормальным и повышенным значением биомаркера. Больные СД2 с NT-proBNP > 125 пг/мл чаще, чем больные СД2 с NT-proBNP < 125 пг/мл принимали статины (80 % против 29,1 %, $p < 0,01$) и β -блокаторы (86,7 % против 59,5 %, $p = 0,04$).

По результатам ТШХ больных СД2 ($n = 94$) разделили на две группы: 1-ю группу составили больные СД2 с показателями ТШХ, соответствующими I ФК ХСН ($n = 54$); 2-ю группу – больные СД2 с результатами ТШХ, соответствующими II ФК ХСН ($n = 40$). 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] ($p < 0,01$). У больных СД2 2-й группы по сравнению с больными СД2 1-й группы отмечалось более длительное течение диабета (10,5 года [6; 14] против 7,5 года [4; 10], $p = 0,02$) и ГБ (15 лет [10; 24] против 10 лет [4; 20], $p < 0,01$), чаще встречалась стабильная ИБС (70 % против 16,7 %, $p < 0,01$), был более высокий уровень NT-proBNP (38,5 пг/мл [23,2; 125,5] против 27,2 пг/мл [20; 71,1], $p = 0,03$), ТГ (2,3 ммоль/л [1,8; 3,3] против 1,6 ммоль/л [1,3; 2,4], $p = 0,03$), индекса ТГ/глюкоза (5,2 [5; 5,4] против 5 [4,8; 5,2], $p = 0,02$) и меньшие значения pСКФ (74,1 мл/мин/1,73 м² [65,5; 82,5] против 76 мл/мин/1,73 м² [73; 87], $p = 0,04$), большая вариабельность гликемии в течение дня по величине CV (23,4 % [18; 31,2] против 19,1 % [14,2; 24,6], $p = 0,02$), были выше показатели размера ЛП (4,4 см [4,1; 4,9] против 4,2 см [3,9; 4,5], $p = 0,04$) и толщины задней стенки ЛЖ (1,05 см [0,95; 1,1] против 0,95 см [0,85; 1,05], $p = 0,02$). С помощью многофакторного дискриминантного анализа выявлено, что продолжительность стабильной ИБС (принимаемая за 0 при ее отсутствии, $p < 0,01$), толщина задней стенки ЛЖ ($p < 0,01$), размер ЛП ($p < 0,01$),

рСКФ ($p < 0,01$), уровень триглицеридов ($p < 0,01$), длительность СД2 ($p = 0,04$) являются комбинацией признаков, определяющих наличие или отсутствие снижения толерантности к физической нагрузке у больных СД2 с процентом правильной переклассификации наблюдений 84 %.

На втором этапе исследования через $(8,8 \pm 0,7)$ года зарегистрировано 12 летальных исходов, из них 10 – от ССЗ, 5 случаев инфаркта миокарда, 9 случаев экстренной реваскуляризации миокарда, 4 случая ОНМК, 4 госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН. В целом НССС произошли у 34 из 88 (38,6 %) больных.

У больных СД2 с НССС ($n = 34$) по сравнению с больными СД2 без НССС ($n = 54$) исходно чаще встречались стабильная ИБС (55,9 % против 27,8 %, $p < 0,01$), а также снижение толерантности к физической нагрузке: результаты ТШХ соответствовали II ФК ХСН у 61,8 % у больных 1-й группы и у 27,8 % больных 2-й группы ($p < 0,01$), дистанция, пройденная в ходе ТШХ – 390 м [375; 410] и 410 м [380; 450] соответственно ($p = 0,04$). У больных СД2 с НССС по сравнению с больными СД2 без НССС была выше длительность диабета (11 лет [6; 15] против 8 лет [4; 10], $p = 0,02$) и длительность ГБ (14 лет [10; 23] против 10 лет [4; 20], $p = 0,02$). Ранее была установлена ассоциация длительности СД2 со смертью от ССЗ за 14-летний период наблюдения (Рымар О. Д. и др., 2020). Исходная частота альбуминурии более 30 мг/сут составила 66,7 % у больных СД2 с НССС и 37,3 % у больных СД2 без НССС ($p < 0,01$). Не обнаружено различий между больными СД2 с НССС и без НССС по исходному ИМТ ($33,8 \text{ кг/м}^2$ [30; 38] против $34,1 \text{ кг/м}^2$ [29,7; 37], $p = 0,3$), возрасту ($56,4 \pm 5,8$) года против ($54,4 \pm 5,2$) года, $p = 0,09$), соотношению мужчин и женщин (13/21 и 19/35, $p = 0,8$).

Исходно монотерапию инсулином получали 11,1 % больных СД2 без НССС и 14,7 % больных СД2 с НССС ($p = 0,62$); инсулин в сочетании с метформином – 42,6 % и 52,9 % больных соответственно ($p = 0,34$); монотерапию метформином – 14,8 % и 14,7 % больных соответственно ($p = 0,98$); препараты сульфонилмочевины в сочетании с метформином – 31,5 % и 17,6 % больных соответственно ($p = 0,15$). Не обнаружено отличий по суточной дозе инсулина между группами больных СД2 с НССС и без НССС (0,4 Ед/кг массы тела [0,4; 0,45] и 0,4 Ед/кг массы тела [0,2; 0,5] соответственно, $p = 0,76$). Больные СД2 с НССС и больные СД2 без НССС не отличались по исходному уровню HbA_{1c} (10,4 % [8,6; 11,7] против 9,2 % [7,9; 11,1], $p = 0,13$), гликемии натощак (7,5 ммоль/л [6,9; 9,4] против 7,8 ммоль/л [6,2; 9], $p = 0,51$), постпрандиальной гликемии (9,1 ммоль/л [8; 10,5] против 8,5 ммоль/л [6,6; 10], $p = 0,11$), уровню С-пептида (1,9 нг/мл [1,5; 2,9] против 2,5 нг/мл [1,6; 3,6], $p = 0,27$), индексу ТГ/глюкоза (5,1 [4,9; 5,4] против 5,1 [4,8; 5,3], $p = 0,46$) и индексу НОМА-IR $> 2,77$ (73,5 % против 68,5 %, $p = 0,04$).

$p = 0,53$). У больных СД2 с НССС по сравнению с больными СД2 без НССС выявлены более высокие исходные значения CV гликемии в течение дня ($28,2\%$ [20,7; 32,3] против $18,8\%$ [13,8; 22,7], $p < 0,01$), что сопровождалось большей частотой эпизодов гипогликемии ($29,6\%$ против $64,7\%$; $p < 0,01$) и согласуется с литературными данными (Magri C. J. et al., 2018).

Исходный уровень NT-proBNP оказался 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], $p = 0,01$), что подтверждается результатами ранее проведенных исследований с длительным периодом наблюдения (Prausmüller S. et al., 2021; Sabbatinelli J. et al., 2022). Больные СД2 с НССС и без НССС оказались сопоставимы по исходным показателям липидного обмена и функции почек: общий холестерин – $5,0$ ммоль/л [4,6; 5,6] и $5,5$ ммоль/л [4,3; 6,5] соответственно ($p = 0,4$), холестерин липопротеидов низкой плотности – $2,8$ ммоль/л [2,5; 3,3] и $3,1$ ммоль/л [2,2; 3,7] соответственно ($p = 0,40$), холестерин липопротеидов высокой плотности – $0,9$ ммоль/л [0,7; 1] и $0,9$ ммоль/л [0,7; 1,1] соответственно ($p = 0,30$), ТГ – $1,6$ ммоль/л [1,2; 2,9] и $1,9$ ммоль/л [1,3; 3] соответственно ($p = 0,51$), рСКФ – $75,5$ мл/мин/1,73м² [67; 83] и 76 мл/мин/1,73м² [69; 85] соответственно ($p = 0,56$). Между больными СД2 с НССС и без НССС не выявлено значимых различий по исходной ФВ ЛЖ ($67,5\%$ [63; 71] против 71% [67; 75], $p = 0,18$) и показателям диастолической функции ЛЖ – E/A ($0,8$ [0,7; 0,9] против $0,8$ [0,7; 1,1], $p = 0,24$), DT (196 мс [172; 236] против 202 мс [170; 226], $p = 0,53$), исходной частоте гипертрофии ЛЖ ($38,2\%$ против $33,3\%$, $p = 0,63$). У больных СД2 с НССС по сравнению с больными СД2 без НССС выявлены большие исходные значения размера ЛП ($4,5$ см $\pm$ $0,6$ см против $4,2$ см $\pm$ $0,5$ см, $p = 0,02$). Как было показано ранее, наличие СД2 и уровень гликемического контроля ассоциированы с изменением структуры ЛП (Wang Q. et al., 2019; Li T. et al., 2021), а увеличение ЛП у больных СД2 является важным фактором развития НССС (Seko Y. et al., 2020; Segar M. W. et al., 2021).

Исходно все больные СД2 с НССС и больные СД2 без НССС получали лечение ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента или антагонистами рецепторов ангиотензина II, β – блокаторы – в $76,5\%$ и $55,6\%$ случаев соответственно ($p = 0,06$), дигидропиридиновые антагонисты кальция – в $35,3\%$ и $24,1\%$ случаев соответственно ($p = 0,25$), тиазидовые диуретики в 50% и $64,8\%$ случаев соответственно ($p = 0,34$), статины – в $55,9\%$ и $25,9\%$ случаев соответственно ($p < 0,01$).

С целью выявления наиболее значимых факторов, взаимосвязанных с развитием отдаленных НССС у больных СД2, проведен логистический регрессионный анализ и

разработаны модели логистической регрессии. Первая модель представлена комбинацией следующих факторов: NT-proBNP, размер ЛП и дистанция ТШХ. Процент конкордации составил 81,9 %, коэффициент Somers'D – 0,639, тест согласия Hosmer – Lemeshow: $\chi^2 = 7,09$, $p = 0,53$. Вторая модель логистической регрессии включала следующие исходные показатели: CV гликемии в течение дня, размер ЛП, толерантность к физической нагрузке по результатам ТШХ с процентом конкордации 87,8 %, коэффициентом Somers'D – 0,756, тестом согласия Hosmer – Lemeshow: $\chi^2 = 6,49$, $p = 0,59$. Стандартизированные коэффициенты регрессии (SE) показателей, включенных в уравнение, примерно равны, что говорит об их одинаковом вкладе в прогнозирование отдаленных НССС у больных СД2 (Таблица 1).

Таблица 1 – Модели логистической регрессии, оценивающие факторы, взаимосвязанные с развитием отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных сахарным диабетом 2-го типа

Признак	Коэффициенты регрессии	Статистика Вальда хи-квадрат	p	SE	Точечная оценка (95 % доверительный интервал)
1-я модель					
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	3,68	0,05	–0,53	0,9 [0,8; 0,9]
2-я модель					
Свободный член	10,8	13,8	< 0,01	—	—
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	< 0,01	–0,62	0,9 [0,8; 0,9]
Толерантность к физической нагрузке	–1,35	4,6	0,03	–0,36	0,3 [0,1; 0,9]

Уравнение логистической регрессии имеет вид:

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

где e – основание натурального логарифма ($e = 2,71$),

$$Z = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3.$$

Таким образом, в 1-м уравнении логистической регрессии $Z = 0,01 \times X_1 + (-1,01)X_2 + (-0,009)X_3$, где X_1 – результаты ТШХ в м, X_2 – размер ЛП в см, X_3 –

уровень NT-proBNP в пг/мл. Во 2-ом уравнении логистической регрессии $Z = 10,8 + (-0,11)X_1 + (-1,36)X_2 + (-1,35)X_3$, где X_1 – CV гликемии в течение дня, X_2 – размер ЛП в см, X_3 – толерантность к физической нагрузке (значение 1 – результаты ТШХ 426–550 м, значение 2 – результаты ТШХ 426–550 м). Чем ближе к нулю значение Р, тем выше риск развития НССС у больных СД2.

На основании полученных данных созданы два калькулятора для расчета риска развития НССС у больных СД2 с помощью программы Microsoft Excel, приведенные на рисунках 2 и 3. В калькулятор необходимо внести значения показателей конкретного больного СД2, а величина Р будет рассчитана автоматически.

	A	B	C	D	E
1					
2					
3		Коэффициенты регрессии	Показатели больного		Р
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		Р=0-1. Чем меньше Р, тем выше риск неблагоприятного исхода			

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

	A	B	C	D	E
1					
2					
3		Коэффициенты регрессии	Показатели больного		Р
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		Р=0-1. Чем меньше Р, тем выше риск неблагоприятного исхода			

Рисунок 3 – Калькулятор оценки риска отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при сахарном диабете 2-го типа

Выявление показателей, взаимосвязанных с диастолической дисфункцией левого желудочка у больных сахарным диабетом 2-го типа в отдаленном периоде наблюдения. При СД2 чаще развивается фенотип ХСНсФВ через ДД ЛЖ и гипертрофию ЛЖ. Исходно для оценки диастолической функции ЛЖ у 94 больных СД2 проанализированы данные ЭхоКГ. Нарушение диастолического наполнения ЛЖ выявлено у 77 больных СД2 (81,9 %), из них у 72 человек – по I типу, у 5 человек – по

II типу. Через $(8,8 \pm 0,7)$ года у 43 из 94 больных СД2 диастолическая функция ЛЖ оценена по критериям Российского кардиологического общества 2020 г.; двое больных исключены из анализа из-за ФВ ЛЖ $< 40 \%$. Диастолическая дисфункция левого желудочка выявлена у $51,2 \%$ больных СД2 ($n = 21$), данные представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Параметры диастолической и систолической функции левого желудочка у больных сахарным диабетом 2-го типа

Параметры	Больные СД2 с ДД ЛЖ ($n = 21$)	Больные СД2 без ДД ЛЖ ($n = 20$)	p
Индекс объема ЛП, мл/м ²	36 [31,5; 38,9]	26,1 [23,7; 30]	$< 0,01$
E/e'	14,1 [12,6; 16,7]	9,2 [8,5; 10]	$< 0,01$
Максимальная скорость трикуспидальной регургитации, см/с	2,7 [2,5; 2,9]	2,3 [2,1; 2,4]	$< 0,01$
Легочная гипертензия, n (%)	10 (47,6 %)	1 (5 %)	$< 0,01$
ФВ ЛЖ, %	65 [59; 70]	70 [65,5; 75,5]	0,01
E/A	0,9 [0,7; 1,2]	0,8 [0,6; 0,9]	0,06

Исходно у больных СД2 с ДД ЛЖ по сравнению с больными СД2 без ДД ЛЖ был выше ИМТ ($31,2 \text{ кг/м}^2$ [29,6; 33,7] против $34,6 \text{ кг/м}^2$ [30; 38], $p = 0,04$), уровень суточной альбуминурии (14 мг/сут [5,5; 30] против $43,2 \text{ мг/сут}$ [16,4; 117,5], $p = 0,02$) и уровень NT-proBNP ($47,3 \text{ пг/мл}$ [23,4; 111] против 20 пг/мл [20; 20,3], $p < 0,01$), ИММЛЖ ($101,1 \text{ г/м}^2 \pm 13 \text{ г/м}^2$ против $86,3 \text{ г/м}^2 \pm 14,1 \text{ г/м}^2$, $p = 0,02$). На момент повторного обследования через $(8,8 \pm 0,7)$ года наблюдения у больных СД2 с ДД ЛЖ по сравнению с больными СД2 без ДД ЛЖ чаще наблюдались жалобы на одышку при физической нагрузке ($47,6 \%$ случаев против 15% случаев, $p = 0,02$), была выше длительность диабета ($21,1 \pm 7,1$ года против $(17,4 \pm 3,7)$ года, $p = 0,04$), отмечены более высокие значения ИМТ ($34,7 \text{ кг/м}^2 \pm 5,1 \text{ кг/м}^2$ против $31,6 \text{ кг/м}^2 \pm 3,8 \text{ кг/м}^2$, $p = 0,03$) и ИММЛЖ ($94,8 \text{ г/м}^2$ [82,5; 107] против $73,9 \text{ г/м}^2$ [71; 82,7]). Больные СД2 с ДД ЛЖ и больные СД2 без ДД ЛЖ были сопоставимы по частоте стабильной ИБС ($47,6 \%$ и 25% соответственно, $p = 0,13$).

Методом 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 ($SE = -0,77$, $p = 0,01$). Процент конкордации составил $95,7 \%$, коэффициент Somers'D – $0,914$, тест согласия Hosmer – Lemeshow

($\chi^2 = 8,5$, $p = 0,87$), что отражает хорошее качество представленной модели. По данным ROC-анализа, исходный уровень NT-proBNP $> 31,2$ пг/мл показал чувствительность 66,7 % и специфичность 100 % в отношении наличия ДД ЛЖ у больных СД2 в отдаленном периоде наблюдения.

Резюме. 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 ЛП по ЭхоКГ и дистанции, пройденной в ходе ТШХ. Помимо этого, при клиническом ведении больных СД2 был выявлен новый научный факт, подтверждающий взаимосвязь повышения CV 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 2-го типа.

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 (NT-proBNP), 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 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 ($SE = 0,45$, $p < 0,01$).

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 СД2 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 (NT-proBNP) 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Бондарь, И. А. Роль мозгового натрийуретического пептида и его N-концевого предшественника в диагностике хронической сердечной недостаточности и бессимптомной дисфункции левого желудочка при сахарном диабете 2 типа / И. А. Бондарь, Д. В. Гражданкина // **Сахарный диабет.** – 2011. – № 3. – С. 31–35.

2. Предшественник натрийуретического пептида у больных сахарным диабетом 2 типа – взаимосвязь с эхокардиографическими и клиническими параметрами / И. А. Бондарь, Д. В. Гражданкина, С. В. Иванов [и др.] // **Сахарный диабет.** – 2013. – № 1. – С. 27–32.

3. Демин, А. А. Факторы, ассоциированные с развитием отдалённых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при сахарном диабете типа 2 / А. А. Демин, И. А. Бондарь, Д. В. Гражданкина // **Российский кардиологический журнал.** – 2021. – № 26 (11). – С. 88–93.

4. **Гражданкина, Д. В.** Предикторы начальной стадии хронической сердечной недостаточности при сахарном диабете 2-го типа / **Д. В. Гражданкина**, А. А. Демин, И. А. Бондарь // **Journal of Siberian Medical Sciences**. – 2021. – №4. – С. 4–16.
5. Бондарь, И. А. Сахарный диабет 2 типа: взаимосвязь исходных клинико-лабораторных и эхокардиографических показателей с отдалёнными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями / И. А. Бондарь, А. А. Демин, **Д. В. Гражданкина** // **Сахарный диабет**. – 2022. – № 25 (2). – С. 136–144.
6. **Гражданкина, Д. В.** Оценка значения факторов, ассоциированных с развитием отдалённых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при сахарном диабете 2 типа / **Д. В. Гражданкина**, И. А. Бондарь, А. А. Демин // **Лечащий врач**. – 2022. – Том 25, № 7–8. – С. 27–35.
7. Значение N-концевого пропептида натрийуретического гормона В-типа в развитии диастолической дисфункции левого желудочка при сахарном диабете типа 2 / **Д. В. Гражданкина**, А. А. Демин, И. А. Бондарь [и др.] // **Journal of Siberian Medical Sciences**. – 2022. – № 4. – С.61–76.
8. Демин, А. А. Предикторы отдалённых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при сахарном диабете 2 типа / А. А. Демин, И. А. Бондарь, **Д. В. Гражданкина** // **Терапия**. – 2022. – № S1. – С. 30.
9. **Гражданкина, Д. В.** Диагностика сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа на ранних стадиях / **Д. В. Гражданкина**, И. А. Бондарь, С. В. Иванов // Персонализированная медицина и практическое здравоохранение : сборник тезисов 8-го (26-го) Национального конгресса эндокринологов с международным участием. – Москва, 2019. – С. 150–151.
10. **Гражданкина, Д. В.** Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных с длительным течением сахарного диабета 2 типа / **Д. В. Гражданкина**, И. А. Бондарь, С. В. Иванов // 4-я Российская междисциплинарная научно-практическая конференция с международным участием : материалы конференции.– Новосибирск, 2021. – С. 33–37.
11. N-концевой пропептид натрийуретического гормона В-типа – предиктор диастолической дисфункции левого желудочка в отдалённом периоде у больных сахарным диабетом типа 2 / А. А. Демин, И. А. Бондарь, **Д. В. Гражданкина** [и др.] // Российские дни сердца : сборник тезисов 9-го Международного образовательного форума. – Санкт-Петербург, 2022. – С. 19.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГБ	– гипертоническая болезнь
ГБУЗ НСО	– Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
«ГНОКБ»	Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»
ДД ЛЖ	– диастолическая дисфункция левого желудочка
ЗАНК	– заболевания артерий нижних конечностей
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИММЛЖ	– индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ	– индекс массы тела
ЛЖ	– левый желудочек
ЛП	– левое предсердие
НССС	– неблагоприятные сердечно-сосудистые события
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения
рСКФ	– расчетная скорость клубочковой фильтрации
СД	– сахарный диабет
СД2	– сахарный диабет 2-го типа
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ТГ	– триглицериды
ТШХ	– тест 6-минутной ходьбы
ФВ ЛЖ	– фракция выброса левого желудочка
ФК	– функциональный класс
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ХСНсФВ	– хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса
ЭхоКГ	– эхокардиография
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
HbA _{1c}	– гликированный гемоглобин
НОМА-IR	– индекс тканевой инсулинорезистентности (homeostasis model assessment of insulin resistance index)
NT-proBNP	– N-концевой пропептид натрийуретического гормона (В-типа)
SD	– стандартное отклонение
SE	– стандартизированный коэффициент регрессии