

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Кузина Ирина Александровна

**Кардиоглюкомониторирование у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с различной
категорией сердечно-сосудистого риска**

3.1.19. Эндокринология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН
Петунина Нина Александровна

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1. Эпидемиология, классификация и патогенез сердечно-сосудистых заболеваний при сахарном диабете 2 типа	13
1.2. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний при сахарном диабете 2 типа.....	15
1.2.1. Гликемический контроль и гликированный гемоглобин	16
1.2.2. Непрерывное мониторирование глюкозы: индикатор контроля уровня глюкозы и время в диапазонах.....	18
1.2.3. Вариабельность гликемии и методы ее оценки	19
1.2.4. Вариабельность сердечного ритма и кардиоваскулярная форма автономной нейропатии	21
1.2.5. Биомаркеры повреждения миокарда и хронического системного воспаления	24
1.3. Стратификация сердечно-сосудистого риска у пациентов с сахарным диабетом 2 типа	26
1.4. Роль пероральной сахароснижающей терапии в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.....	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	31
2.1. Дизайн исследования	31
2.2. Статистический анализ	35
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	37
3.1. Общая характеристика пациентов	37
3.2. Характеристика сахароснижающей и сопутствующей терапии	39
3.3. Результаты лабораторных исследований.....	41
3.4. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости	43
3.5. Анализ данных электрокардиографии.....	44
3.6. Анализ данных кардиоглюкомониторирования.....	45
3.6.1. Анализ данных амбулаторного гликемического профиля	45
3.6.2. Анализ гипогликемических состояний.....	50
3.6.3. Анализ вариабельности гликемии.....	52
3.6.4. Анализ нарушений ритма и индексов вариабельности сердечного ритма	57
3.6.5. Комплексный анализ данных кардиоглюкомониторирования	60
3.7. Исследование биомаркеров повреждения миокарда и хронического системного воспаления.....	65

3.8. Оценка риска хронической сердечной недостаточности.....	67
3.9. Прогнозирование сердечно-сосудистого риска при сахарном диабете 2 типа	69
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	72
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	80
ВЫВОДЫ	82
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	83
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	84
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	85
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	87

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Распространенность сахарного диабета (СД) продолжает расти, охватив все континенты земного шара и все возрастные группы людей. В 2025 году каждый 9-й житель планеты в возрасте 20–79 лет страдал СД, что составило 11,1%. По прогнозам, к 2050 году данным заболеванием будут страдать 853 млн человек [1]. При этом, до 43% случаев СД остаются недиагностированными [1]. Подавляющее большинство людей с СД (более 95%) – пациенты с СД 2 типа (СД2).

В Российской Федерации (РФ) также наблюдается значительный рост распространенности СД. По данным Федерального регистра сахарного диабета численность пациентов с СД2 на 01.07.2025 г. составила 5,2 млн человек [2].

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по-прежнему являются ведущей причиной смертности среди пациентов с СД2. Основные ССЗ, связанные с СД2, включают ишемическую болезнь сердца (ИБС), цереброваскулярную болезнь (ЦВБ) и заболевания периферических артерий. Профилактика ССЗ должна быть неотъемлемой частью ведения пациентов с СД2.

Достижение целевых значений гликемии и гликированного гемоглобина (HbA1c) является залогом снижения риска развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) у пациентов с СД2. Американской диабетической ассоциацией и Европейской ассоциацией по изучению диабета для большинства небеременных пациентов с СД рекомендован целевой уровень HbA1c <7,0% [3,4].

Несмотря на то, что HbA1c признан во всем мире золотым стандартом в диагностике и достижении целей терапии СД, использование данного показателя имеет ряд ограничений. Расхождения между уровнем HbA1c и истинным средним уровнем гликемии пациента могут быть обусловлены состояниями, влияющими на обмен эритроцитов. Кроме того, HbA1c не отражает вариабельность гликемии и гипогликемические состояния [3]. В свою очередь, тяжелая гипогликемия при СД2 является маркером высокого сердечно-сосудистого риска и смертности [5].

Непрерывное мониторирование глюкозы (НМГ) является эффективным методом самоконтроля и управления СД. Основные и дополнительные стандартизованные показатели НМГ, к которым относятся время в различных диапазонах, коэффициент вариабельности гликемии и индикатор контроля уровня глюкозы (GMI), являются метриками гликемического контроля и позволяют получить комплексную оценку контроля СД2. В 2023 году предложен еще один параметр оценки НМГ – «время в узком диапазоне», а в 2025 году термин заменен на «время

в нормальной гликемии». Новая метрика НМГ подчеркивает важность достижения целевых уровней постпрандиальной гликемии с целью профилактики ССЗ.

Результаты последних исследований подтвердили связь времени нахождения в том или ином диапазоне с осложнениями СД2: диабетической ретинопатией, нефропатией и полинейропатией [6,7,8]. Более высокие значения времени в целевом диапазоне ассоциируются с потенциальным снижением частоты развития комбинированной конечной точки, включающей нефатальный инфаркт, нефатальный инсульт, сердечно-сосудистую смерть у пациентов с СД2 [9].

Вариабельность гликемии является независимым от HbA1c фактором риска неблагоприятного исхода для пациентов с СД и осложнениями. Вариабельность гликемии, среднесуточное значение глюкозы, а также уровни глюкозы до и после приема пищи могут предсказать возникновение ССЗ при СД [10]. Имеется множество доказательств того, что у пациентов с СД2 не зависящая от вариабельности гликемии гипергликемия повышает риск ССЗ и смерти от них, неблагоприятных изменений структуры и функции миокарда, ишемического инсульта, уязвимости коронарных бляшек, а также смерти от всех причин [11].

Считается, что пагубное влияние гипогликемии на сердечно-сосудистую систему опосредовано несколькими путями, включающими нарушения свертывания крови, воспаление, эндотелиальную дисфункцию и аномальный сердечный ритм [5]. Вариабельность сердечного ритма является инструментом для оценки автономной регуляции ритма сердца. При СД2 вариабельность сердечного ритма снижена, что свидетельствует о дисфункции регуляции [13].

СД увеличивает риск развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) в 2–4 раза. ХСН развивается чаще у пациентов с СД2 и в более раннем возрасте [14]. Смертность от ССЗ, в том числе вызванная декомпенсацией ХСН, независимо от ее фенотипа, более чем 1,5 раза выше у пациентов с СД2 по сравнению с пациентами без СД [14].

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что секреция N-концевого про-B-типа натрийуретического пептида (NT-proBNP) выше у пациентов с СД2 без очевидной патологии сердца. Предполагается, что при СД2 бессимптомная дисфункция миокарда левого желудочка встречается чаще. Таким образом, NT-proBNP может служить маркером субклинического ССЗ и инструментом скрининга для проведения расширенного обследования.

Высокочувствительные тропонины также можно использовать для стратификации риска ССЗ в общей популяции и у пациентов с СД. Данные биомаркеры предсказывают предстоящие сердечно-сосудистые события, реагируют на фармакологические вмешательства и изменения образа жизни, изменяются параллельно с модификацией факторов риска.

Скрининг на ХСН рекомендуется проводить всем пациентам с СД2. Европейским обществом кардиологов оценку риска развития ХСН у пациентов с СД2 предложено проводить с помощью шкалы WATCH-DM и на основе биомаркеров, включая высокочувствительный

сердечный тропонин Т, NT-proBNP, высокочувствительный С-реактивный белок (СРБ) [14]. Однако в РФ данные биомаркеры используются только у пациентов с клиническими проявлениями ХСН для подтверждения диагноза.

Первичная профилактика ССЗ включает меры по предупреждению возникновения и воздействия факторов риска при СД2. На сегодняшний день задача по снижению риска ССЗ у пациентов с СД2 остается нерешенной. Оценка риска развития ССЗ в общей популяции производится только у пациентов с артериальной гипертензией, СД является дополнительным фактором риска. Шкала SCORE2 (Sistematic Coronary Risk Estimation 2) является наиболее адаптированной в России моделью стратификации риска ССЗ у лиц 40–65 лет. Для пациентов с СД2 старше 40 лет без АССЗ или без поражения органов-мишеней Европейским обществом кардиологов разработана шкала SCORE2-Diabetes, имеющая как достоинства, так и недостатки.

Необходимость и важность контроля гликемии неоспорима в профилактике ССЗ. Однако применение НМГ при СД2 в реальной клинической практике ограничивается пациентами, получающими инсулинотерапию, а данные о взаимосвязи между параметрами НМГ и холтеровского мониторирования у пациентов с СД2 ограничены и имеют противоречивые результаты [12].

Пациенты с СД2 нуждаются в особой стратификации риска ССЗ и осложнений с целью их первичной профилактики.

Изучение параметров НМГ и индексов вариабельности гликемии с параллельной оценкой данных холтеровского мониторирования, а также пересмотр значимости биомаркеров ХСН у пациентов с СД2 без клинических проявлений ССЗ позволит разработать новый подход к мониторингу пациентов данной категории и проводить профилактические мероприятия по снижению частоты ССЗ. Таким образом, предложенные меры будут способствовать улучшению качества жизни пациентов с СД2 и снижению смертности от ССЗ.

Степень разработанности темы исследования

Современные научные исследования направлены на анализ данных параллельного НМГ и холтеровского мониторирования, а также на создание моделей стратификации сердечно-сосудистого риска и оценку субклинической ХСН у пациентов с СД2.

Преыдушие исследования показали связь активности симпатической нервной системы с вариабельностью гликемии, однако причинно-следственные связи определены не были [15]. Изучалась связь бессимптомной гипогликемии и сердечно-сосудистых событий у пациентов без СД2 с острым инфарктом миокарда: отмечалась более высокая частота желудочковых экстрасистол или неустойчивых желудочковых тахикардий при бессимптомных гипогликемиях

[16]. В одном из исследований была обнаружена взаимосвязь между частотными параметрами variability сердечного ритма и колебаниями уровня интерстициальной глюкозы у женщин с СД2, получавших инсулинотерапию [17]. Стоит отметить, что предшествующие исследования с параллельным мониторингом уровня глюкозы и холтеровским мониторингом ограничивались включением пациентов с СД 1 типа, либо с СД2 на инсулинотерапии и не включали оценку сердечно-сосудистого риска и анализ сахароснижающей терапии в зависимости от полученных результатов.

Проблема раннего выявления бессимптомной ХСН среди пациентов с СД2 находится в центре внимания. Концентрация NT-proBNP неоднократно демонстрировалась в исследованиях как дискриминационная переменная для оценки риска смерти и сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД2 без клинических проявлений ХСН [18]. Однако на современном этапе развития науки для пациентов с СД2 и ожирением, не имеющих в анамнезе АССЗ, вероятно, требуется особая шкала оценки риска ХСН с установлением пороговых значений NT-proBNP и, возможно, других биомаркеров сердечно-сосудистого риска и хронического воспаления.

Планируемая работа является комплексным исследованием данных параллельного НМГ и холтеровского мониторинга, биомаркеров повреждения миокарда и хронического системного воспаления у пациентов с СД2 с различной категорией сердечно-сосудистого риска, получающих пероральную сахароснижающую терапию.

Цель и задачи исследования

Изучить влияние гликемического контроля на variability сердечного ритма и маркеры поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов с СД2 на различных видах пероральной сахароснижающей терапии.

Задачи исследования:

1. Оценить параметры гликемического контроля (время в диапазонах, частоту и тяжесть гипогликемии, значения HbA1c и GMI), а также индексы variability гликемии (SD, CONGA, J-индекс, LI, LBGI, HBGI, MAGE, MAG, значение M) у пациентов с СД2 без АССЗ и установленными АССЗ в анамнезе.
2. Оценить параметры холтеровского мониторинга (частоту нарушений ритма сердца, особенности variability сердечного ритма), биомаркеры повреждения миокарда и хронического системного воспаления у пациентов с СД2 в двух группах.
3. Изучить влияние variability гликемии на variability сердечного ритма по результатам кардиоглюкомониторинга.

4. Изучить влияние гликемического контроля на биомаркеры системного воспаления у пациентов с СД2 при наличии и отсутствии АССЗ.
5. Оценить влияние пероральных сахароснижающих препаратов на гликемический контроль, частоту выявления нарушений ритма сердца, временные параметры variability сердечного ритма, биомаркеры повреждения миокарда и системного воспаления.
6. Разработать прогностическую модель оценки сердечно-сосудистого риска у пациентов СД2 на основе полученных данных.

Научная новизна

Впервые проведен комплексный анализ параметров НМГ, холтеровского мониторинга и биомаркеров повреждения миокарда и системного воспаления у пациентов с СД2, получающих пероральную сахароснижающую терапию, в зависимости от категории сердечно-сосудистого риска.

Показано, что новую метрику «время в нормальной гликемии» не менее важно учитывать наряду со временем в целевом диапазоне. Доказано, что в отличие от HbA1c, уровень GMI ассоциирован с гипогликемическими состояниями и может служить их индикатором. Продемонстрировано, что значения разницы между HbA1c и GMI более 0,5%, а также соотношение GMI/HbA1c менее 0,9 у пациентов с СД2 могут указывать на высокую степень гликирования и более выраженный провоспалительный статус. Показано, что индексы variability гликемии могут служить маркерами диагностики кардиоваскулярной формы автономной полинейропатии (КАН); выявлена зависимость КАН от индекса риска гипергликемии по данным НМГ.

Впервые показано, что маркерами недиагностированных АССЗ у пациентов с СД2 могут служить данные холтеровского мониторинга: снижение средней и максимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС), а также увеличение максимального количества наджелудочковых экстрасистол в час.

Впервые обнаружена прямая взаимосвязь между уровнями триглицеридов, липопротеинами очень низкой плотности (ЛПОНП) и GMI у пациентов с АССЗ в анамнезе, что может дать понимание о дополнительных факторах прогрессии АССЗ у пациентов с СД2.

Теоретическая и практическая значимость работы

Получены новые данные о влиянии пероральной сахароснижающей терапии на параметры variability гликемии и сердечного ритма у пациентов с СД2 с наличием и без АССЗ.

Установленная связь между гипогликемией 3 степени с наличием АССЗ при СД2 позволяет предположить, что гипогликемические состояния у пациентов с АССЗ могут быть серьезным фактором риска как гипогликемий в будущем, так и прогрессии АССЗ. В отличие от HbA1c GMI может служить индикатором гипогликемии, что подтверждено корреляционным анализом.

Выявлен дополнительный критерий диагностики КАН – увеличение ЧСС в покое и минимальной ЧСС во время сна, а также подтверждена диагностическая значимость индексов ВСР при КАН, что может использоваться в практике без применения прикроватных тестов.

Разработаны прогностические модели оценки риска развития ССЗ у пациентов с СД2 с включением в модель возраста, уровней NT-proBNP и HbA1c, а также приема статинов.

Усовершенствован алгоритм диагностики субклинической ХСН у пациентов с СД2: определено пороговое значение уровня NT-proBNP.

Методология и методы исследования

В качестве методологической основы научно-исследовательской работы был использован системный подход анализа научной литературы в отечественном и зарубежном сегментах, что позволило определить цели и задач исследования. Достижение поставленной цели и решение задач осуществлялось с применением комплекса общеклинических, лабораторных (включая определение высокочувствительного сердечного тропонина I, NT-proBNP, высокочувствительного СРБ) и инструментальных методов (НМГ, холтеровское мониторирование), а также статистического анализа данных. Формулировка выводов и разработка практических рекомендаций проведены на основании анализа полученных результатов исследования.

Личный вклад автора

Личный вклад автора заключается в самостоятельном проведении патентно-информационного поиска и анализа научной литературы, участии в формулировке цели и постановке задач исследования. Диссертант разработал дизайн и сформировал план исследования, осуществил систематизацию и статистическую обработку полученных результатов.

Соискатель выполнил отбор пациентов на основании анализа медицинской документации. Автор лично осуществлял клиническую часть работы: проводил осмотр, осуществлял инструментальные методы исследования (установка комплекса суточного мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ) и датчика НМГ), анализировал полученные результаты

лабораторных и инструментальных исследований. Соискатель выполнил статистическую обработку данных, сформулировал выводы в соответствии с целью и задачами исследования, а также обосновал практические рекомендации по результатам исследования. Автор самостоятельно подготовил научные публикации, выступил с докладами на научно-практических конференциях.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с СД2 хроническая гипергликемия и недостижение целевых значений HbA1c связаны с высоким риском развития ССЗ. Оценка контроля углеводного обмена с помощью НМГ в дополнение к определению уровня HbA1c дает более детальное представление о вариабельности гликемии и трендах, включая риски гипо- и гипергликемии, с возможностью выделения групп риска по развитию осложнений с целью вторичной профилактики.

2. У пациентов с СД2 при НМГ расчетный GMI ниже уровня HbA1c и ассоциируется с гипогликемией любой степени тяжести.

3. Снижение средней и максимальной ЧСС, увеличение максимального количества наджелудочковых экстрасистол в час при холтеровском мониторировании могут служить маркерами недиагностированных АССЗ у пациентов с СД2.

4. Кардиоглюкомониторирование с оценкой вариабельности гликемии и сердечного ритма может быть использовано в качестве альтернативного метода исследования в диагностике КАН.

5. Выбор пероральных сахароснижающих препаратов у пациентов без ССЗ является крайне важным в связи с влиянием на параметры вариабельности гликемии: производные сульфонилмочевины негативно влияют на параметры вариабельности гликемии, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2), как и монотерапия метформином у пациентов без ССЗ могут способствовать снижению вариабельности гликемии.

6. Значение NT-proBNP более 77,5 нг/мл при СД2 свидетельствует о высоком риске развития субклинической ХСН и является показанием к назначению препаратов группы иНГЛТ-2. NT-proBNP может быть использован не только в качестве маркера ХСН, но и ССЗ в целом у пациентов с СД2.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа «Кардиоглюкомониторирование у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с различной категорией сердечно-сосудистого риска» соответствует паспорту

научной специальности 3.1.19. Эндокринология и области исследования: п. 4 «Развитие представлений об этиологии и патогенезе заболеваний эндокринной системы, метаболических заболеваний и состояний на основе системного анализа, фундаментальных и прикладных исследований» и п. 5 «Разработка научных, методологических и клинических подходов в диагностике заболеваний эндокринной системы с использованием современных клинических, лабораторных, инструментальных, других методов исследования и современных технологий».

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов обоснована методологией исследования, полнотой библиографического поиска, достаточным количеством наблюдений, объективностью исходных данных с использованием репрезентативной выборки, применением современных лабораторных и инструментальных методов исследования. Аналитическая верификация результатов проведена с помощью статистической обработки полученных данных. Достоверность выносимых на защиту положений подтверждена выводами и практическими рекомендациями по результатам исследования.

Подтверждение результатов исследования основано на внедрении их в практику, докладами на научно-практических конференциях: научно-практическая конференция «Эндокринология – вызовы 21 века» (г. Москва, 20–31 октября 2024 г.), научно-практическая конференция «Эндокринология 2-х округов: ПФО и ЦФО» (г. Казань, 3-4 октября 2025 г.), Российская конференция с международным участием «Эндокринология – вызовы 21 века» (г. Москва, 27–28 октября 2025 г.).

Апробация диссертационной работы проведена на заседании кафедры эндокринологии и метаболического здоровья Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 06.04.2026, протокол заседания №7.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты проведенной научно-исследовательской работы внедрены в лечебный процесс отделения эндокринологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница №67 имени Л.А. Ворохобова» (акт о внедрении б/н от 25.12.2025), отделений эндокринологии №1 и №2 ФКУЗ Центральная клиническая больница МВД России (акт о внедрении б/н от 22.12.2025), а также в учебный процесс на кафедре эндокринологии и метаболического здоровья ИКМ имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО

Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) при изучении дисциплины Эндокринология, читаемой студентам по специальности 31.05.01 Лечебное дело, ординаторам по специальности 3.1.19 Эндокринология (акт внедрения №828 от 29.12.2025).

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 4 работы, в том числе 2 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 научная статья в издании, индексируемом в международной базе Scopus, 1 публикация в сборнике материалов международной научной конференции.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 106 страницах машинописного текста, включает следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования, обсуждение результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы. Список литературы включает 205 библиографических источников (13 отечественных и 192 иностранных). Работа содержит 38 таблиц, иллюстрирована 14 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология, классификация и патогенез сердечно-сосудистых заболеваний при сахарном диабете 2 типа

СД2 – это метаболическое заболевание, характеризующееся нарушением углеводного обмена вследствие преимущественной инсулинорезистентности и относительной инсулиновой недостаточности или преимущественного нарушения секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее [19]. Заболевание представляет серьезную угрозу для глобального здравоохранения в связи с ее быстрым распространением.

Основной причиной смерти пациентов с СД2 являются ССЗ, риск которых в 2–4 раза выше, чем у пациентов без СД2 [20]. Ведущие мировые и российские сообщества кардиологов и эндокринологов относят к ССЗ АССЗ и сердечную недостаточность [14, 21, 22]. К ССЗ атеросклеротического генеза в соответствии с алгоритмами специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом относят ИБС (инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование/стентирование коронарных артерий, стенокардия), нарушение мозгового кровообращения в анамнезе и заболевания артерий нижних конечностей с симптоматикой [14]. ИБС в соответствии с классификацией Российского кардиологического общества включает инфаркт миокарда, внезапную коронарную смерть, острый коронарный тромбоз без развития инфаркта миокарда на фоне тромболитической терапии и/или чрескожного коронарного вмешательства, стенокардию, перенесенный ранее инфаркт миокарда, ишемическую кардиомиопатию, бессимптомную ишемию миокарда, нарушение ритма и проводимости, гемодинамически значимый атеросклероз коронарных артерий [23]. Американская диабетическая ассоциация включает в ССЗ ХСН и АССЗ, к которым относит острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, стабильную или нестабильную стенокардию, коронарную или другую артериальную реваскуляризацию, инсульт, транзиторную ишемическую атаку или заболевание периферических артерий, в том числе аневризму аорты [24]. В то же время Американская кардиологическая ассоциация, говоря о нарушениях мозгового кровообращения, заявляет не только об инсульте и транзиторной ишемической атаке, но в целом о цереброваскулярных заболеваниях [25]. Европейское общество кардиологов включает в ССЗ ИБС, инсульт, ХСН, фибрилляцию предсердий, а также заболевания периферических артерий [14]. Таким образом, практически по всем нозологиям в рамках ССЗ профессиональные медицинские сообщества достигли консенсуса. Однако существуют и некоторые противоречия. В частности, в Российской Федерации к АССЗ относят лишь заболевания артерий нижних конечностей и коронарных артерий в рамках ИБС, тогда как в американских и европейских профессиональных медицинских

сообществах говорят о заболеваниях периферических артерий, что позволяет отнести к этой нозологии не только заболевания артерий нижних конечностей, но и магистральных артерий головы и шеи.

По данным Федерального регистра СД в 2024 г. причиной смерти 55% пациентов с СД2 стали такие заболевания как ХСН и АССЗ, в том числе ИБС, нарушения мозгового кровообращения и острые сердечно-сосудистые события [2].

Патогенез атеросклероза при СД2 сложен и многообразен. В данном процессе принимают участие такие факторы как инсулинорезистентность, гипергликемия, дислипидемия, воспаление и окислительный стресс. Инсулинорезистентность является ключевым звеном патогенеза СД2, обуславливает гипергликемию и гиперинсулинемию, в результате чего повышается чувствительность сосудистой стенки к вазопрессорам норадреналину и ангиотензину II. Кроме того, инсулинорезистентность запускает воспалительные сигнальные пути, что приводит к образованию провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухолей альфа, интерлейкина -6, интерлейкина-1b, ингибитора активатора плазминогена-1, моноцитарного хемотаксического протеина-1. Данные цитокины способствуют поляризации макрофагов в сторону M1 провоспалительного фенотипа, способствуя выработке цитокинов и формируя «порочный круг» [26]. Гипергликемия приводит к повышенному образованию конечных продуктов гликирования, способствующих дисфункции эндотелия и формированию атеросклеротических бляшек. Дефицит вазодилататора оксида азота и увеличение продукции эндотелина-1 при гипергликемии способствуют атерогенезу, вазоконстрикции и пролиферации гладкомышечных клеток. В пораженной области сосудистой стенки развивается воспалительный ответ, что приводит к прогрессированию атеросклеротического процесса. Гипергликемия является причиной повышения образования активных форм кислорода и снижения активности антиоксидантных систем [27]. Исследования показали, что увеличение активных форм кислорода в сосудах связано с атеросклеротическими процессами при СД. Дислипидемия с повышением уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) также связана с развитием и прогрессированием атеросклероза [28].

ХСН – это клинический синдром, вызванный нарушением структуры или функции сердца и приводящий к снижению сердечного выброса и повышению давления наполнения сердца в покое или при нагрузке [29]. Распространенность ХСН при СД2 составляет 22% и может развиваться при отсутствии артериальной гипертензии, ИБС или заболеваний клапанного аппарата в анамнезе, а также быть впервые выявленным ССЗ при СД2. Ряд продольных наблюдательных популяционных исследований установили 2-4-кратное увеличение риска ХСН у пациентов с СД2 по сравнению с пациентами без СД2 [30]. В соответствии с обновленными

данными Британского проспективного исследования диабета (UKPDS) заболеваемость ХСН составляет до 11,9 на 1000 пациенто-лет за 10 лет наблюдения [31]. В патофизиологии ХСН ключевую роль играет воспаление. В исследовании CASABLANCA были получены результаты о 24 биомаркерах воспаления, высокий уровень которых ассоциировался с повышенным риском развития ХСН [32]. Другим фактором, способствующим прогрессии ХСН, является дисрегуляция вегетативной нервной системы: была показана повышенная активность симпатической нервной системы у пациентов с ХСН [33]. Кроме того, пациенты с ХСН чаще являются коморбидными, что может влиять на течение ХСН. Артериальная гипертензия может быть как основной причиной, так и сопутствующим заболеванием при ХСН. Диабетическая кардиомиопатия является одной из форм ХСН и характеризуется высоким риском прогрессирования от доклинической до симптоматической стадии. Хроническая болезнь почек (ХБП) также является фактором риска развития ХСН. Имеются предположения, что воспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли- α , могут выступать в качестве медиаторов связи между ХБП и застойными явлениями при ХСН [34].

1.2. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний при сахарном диабете 2 типа

СД2 является независимым фактором риска ССЗ. Подавляющее большинство пациентов имеют как немодифицируемые (возраст, пол, отягощенный семейный анамнез по ССЗ) так и модифицируемые (дислипидемия, артериальная гипертензия, курение, низкая физическая активность, ожирение, стресс, тревога) факторы риска еще до клинических проявлений СД2 и установления диагноза [35].

Исследование UKPDS показало, что из 3648 пациентов с впервые выявленным СД2 39% уже имели артериальную гипертензию, среди которых распространенность ССЗ, микроальбуминурии, признаков ишемии миокарда и гипертрофии левого желудочка по данным ЭКГ была выше, чем у пациентов без артериальной гипертензии [36]. Данное исследование также показало, что риск микро- и макрососудистых осложнений при СД2 напрямую связан с гипергликемией и неудовлетворительным гликемическим контролем. Так, снижение уровня HbA_{1c} на каждый 1% было связано с уменьшением частоты связанных с СД2 событий: смертности – на 21%, инфаркта миокарда – на 14%, микрососудистых осложнений – на 37% [37].

Факторами риска ХСН являются длительность СД2, неудовлетворительный гликемический контроль, артериальная гипертензия, дислипидемия, ожирение, микроальбуминурия, нарушение функции почек, ИБС и заболевания периферических артерий [21]. Наличие СД2 у пациента повышает риск развития ХСН и риск ее прогрессии. Рекомендации Американского общества по сердечной недостаточности (ACC/AHA/HFSA) относят таких

пациентов к стадии А ХСН [21]. Стадия В связана с повышенным риском сердечно-сосудистой и общей смертности, характеризуется бессимптомным течением с наличием признаков структурного заболевания сердца, аномальной сердечной функцией или повышенными уровнями натрийуретического пептида или сердечного тропонина [38]. Многие пациенты с СД2 имеют стадию В ХСН, поэтому очень важно всем пациентам с СД2 проводить раннюю диагностику ХСН, что позволит предотвратить неблагоприятные исходы.

1.2.1. Гликемический контроль и гликированный гемоглобин

Гликемический контроль – это оптимальная концентрация уровня глюкозы у пациентов с СД. Параметрами оценки гликемического контроля являются уровень глюкозы плазмы (натощак, и постпрандиальный) и HbA1c. В соответствии с рекомендациями ADA, удовлетворительному гликемическому контролю соответствует уровень глюкозы плазмы натощак 3,9–7,2 ммоль/л, уровень HbA1c менее 7%. Распространенность неудовлетворительного контроля составляла по данным метаанализа от 45,2% до 93% за период 2020–2022 гг. [39].

Несмотря на то, что хроническая гипергликемия тесно связана с высоким риском ССЗ при СД2, существуют и противоречия в отношении влияния контроля гликемии на сердечно-сосудистые события. Известно, что интенсивный гликемический контроль связан с риском тяжелой гипогликемии. Исследования UKPDS, ADVANCE, ACCORD и VADT показали, что интенсивный гликемический контроль способствовал снижению уровня HbA1c на 0,9%, а MACE – на 9 % [40]. Однако в группе интенсивного контроля чаще случались тяжелые гипогликемии. В исследовании UKPDS включались пациенты с впервые выявленным СД2, подавляющее большинство которых не имели ССЗ в анамнезе, поэтому результаты исследования подтвердили снижение риска микрососудистых осложнений на фоне интенсивного гликемического контроля при СД2 [41]. Но исследование ACCORD, включавшее пациентов среднего и пожилого возраста с СД2 и ССЗ в анамнезе, показало, что интенсивный контроль гликемии (достижение уровня HbA1c 6,4%) способствовал повышению смертности и не снижал частоту сердечно-сосудистых событий по сравнению с группой стандартной терапии (уровень HbA1c 7,5%) [42]. На основании этих результатов появилась концепция «остаточного сосудистого риска», то есть высокого риска макрососудистых осложнений после достижения близких к нормальным целевым уровням HbA1c [40]. Более высокая смертность при строгом гликемическом контроле может быть обусловлена скоростью снижения HbA1c, разницей между исходным и достигнутым уровнем HbA1c, частотой и тяжестью гипогликемических явлений, нежелательными эффектами взаимодействия различных классов препаратов, а также индивидуальными клиническими характеристиками пациентов. Исследование ADVANCE включало пациентов с СД2 с

распределением их в группы интенсивной и стандартной терапии с использованием препарата гликлазида с модифицированным высвобождением. По результатам исследования были сделаны выводы, что интенсивный контроль гликемии (уровень HbA1c 6,5%) снижал частоту комбинированных макро- и микрососудистых осложнений, а также микрососудистых осложнений (в основном, за счет снижения частоты нефропатии) по сравнению со стандартным контролем (уровень HbA1c 7,3%). Влияния типа контроля гликемии на макрососудистые события и сердечно-сосудистую смертность выявлено не было [43]. Схожие результаты были получены и в исследовании VADT, включавшее ветеранов вооруженных сил со средним возрастом 60,4 года с СД2 с недостаточным контролем гликемии, с рандомизацией в группы стандартного и интенсивного контроля гликемии. Статистически значимой разницы между группами терапии в отношении макрососудистых осложнений выявлено не было, так же, как и в отношении микрососудистых событий [44].

Таким образом, исследования, касающиеся интенсивного контроля гликемии при СД2, не продемонстрировали снижение риска ССЗ, но выявили проблему гипогликемии. Тяжелые гипогликемии увеличивают риск ССЗ и смертности, способствуя прогрессии атерогенеза, гиперсекреции катехоламинов, провоспалительных цитокинов и агрегации тромбоцитов [45]. В долгосрочном периоде гипогликемия приводит к усугублению эндотелиальной дисфункции, способствуя развитию атеросклероза [46]. Гипогликемия напрямую влияет и на миокард, способствуя усилению чувствительности миокарда к постишемическому повреждению и снижая способность к ишемическому прекондиционированию [47].

Исследования связи гипогликемии и риска ССЗ ограничиваются тем, что с легкими гипогликемическими состояниями пациенты справляются самостоятельно, а тяжелые эпизоды гипогликемии не всегда требуют госпитализации и не фиксируются в медицинской документации. Исследование LEADER показало, что пациенты с тяжелой гипогликемией подвержены высокому риску сердечно-сосудистых событий и смерти от любой причины вскоре после гипогликемии [48]. Исследование корейской популяции, включавшее более 2 млн пациентов с СД2, определило, что пациенты с эпизодами тяжелой гипогликемии в анамнезе чаще страдали артериальной гипертензией, дислипидемией, терминальной стадией ХБП и другой сопутствующей патологией. У пациентов с тяжелыми гипогликемиями в анамнезе чаще диагностировались инфаркты миокарда, острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), ХСН. Три и более эпизода за период наблюдения увеличивали риски сердечно-сосудистых событий в 3,28 раза. Все сердечно-сосудистые события максимально фиксировались в течение 1 года после эпизода тяжелой гипогликемии [49]. Другое исследование показало, что тяжелая гипогликемия ассоциировалась с увеличением риска АССЗ на 30% у пациентов с СД2 [50].

Вторичный анализ рандомизированного клинического исследования CARMELINA выявил двунаправленную связь между гипогликемией, МАСЕ и госпитализацией по поводу ХСН [51]. Следует отметить, что критериями гипогликемии в данном исследовании являлись уровень глюкозы менее 3 ммоль/л или клинически тяжелая гипогликемия. В то же время анализ исследования CAROLINA подобных связей не выявил, что требует проведения дополнительных исследований в отношении взаимосвязи гипогликемии и ССЗ [51].

1.2.2. Непрерывное мониторирование глюкозы: индикатор контроля уровня глюкозы и время в диапазонах

HbA_{1c} является оптимальным параметром оценки гликемического контроля, но не позволяет выявить краткосрочную вариабельность гликемии, суточные колебания гликемии и гипогликемические состояния. В последнее время в клинической практике все больший интерес вызывают данные НМГ. Основными стандартизованными показателями НМГ, позволяющими оценить гликемический контроль, являются время в целевом диапазоне – процент измерений в диапазоне 3,9–10,0 ммоль/л, время ниже целевого диапазона – процент измерений в диапазоне $\leq 3,9$ ммоль/л, время выше целевого диапазона – процент измерений в диапазоне $> 10,0$ ммоль/л, среднее значение уровня глюкозы. Дополнительными параметрами являются индикатор контроля уровня глюкозы (GMI), коэффициент вариабельности уровня глюкозы, время выше целевого диапазона – процент измерений в диапазоне $\geq 13,9$ ммоль/л, время ниже целевого диапазона – процент измерений в диапазоне $< 3,0$ ммоль/л [22].

Показатель времени в целевом диапазоне тесно связан с риском микрососудистых осложнений у пациентов с СД2: диабетической ретинопатией, нефропатией и полинейропатией, что подтверждено многочисленными исследованиями [52,53]. Данный показатель достоверно связан с риском сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин у пациентов с СД2 [54]. По итогам конференции по передовым технологиям и методам лечения диабета в 2023 году был предложен параметр «время в узком диапазоне», определяемый как доля (%) времени, проведенного в диапазоне значений глюкозы от 3,9 до 7,8 ммоль/л [55]. Международной Федерацией диабета постпрандиальный уровень глюкозы 7,8 ммоль/л и выше определен как постпрандиальная гипергликемия [56]. В 2025 термин «время в узком диапазоне» был заменен на «время в нормальной гликемии» [57]. Изменения в терминологии объясняются тем, что постпрандиальная гипергликемия и нарушенная толерантность к глюкозе являются факторами риска развития ССЗ или смерти.

GMI является стандартным показателем отчета амбулаторного гликемического профиля. Данный параметр основан на расчетах HbA_{1c} по средним показателям глюкозы по данным НМГ

в широкой популяции. Значение GMI может соответствовать, быть выше или ниже лабораторно определяемого HbA1c. Различия между GMI и HbA1c связаны с продолжительностью жизни эритроцитов, особенностями связывания глюкозы с молекулой гемоглобина у пациентов, а также с краткосрочными колебаниями глюкозы на фоне стресса, острого заболевания и т. д. GMI не может заменить лабораторную оценку уровня HbA1c, но позволяет оценить динамику гликемического контроля [58].

Клинически значимые индивидуальные различия между GMI и лабораторно определяемым HbA1c, вероятно, связаны с тем, что GMI основывается на краткосрочных средних значениях глюкозы, а HbA1c – на долгосрочных [59]. Исследования показали, что в большинстве случаев уровень GMI ниже определяемого лабораторно HbA1c, а разница между этими показателями остается достаточно стабильной для каждого человека [60]. Это может быть связано с низкой скоростью обновления эритроцитов, высокой скоростью их гликирования или другими факторами [58].

Соотношение GMI/HbA1c может стать инструментом для выявления пациентов с более высокой скоростью гликирования [61]. Накопление конечных продуктов гликирования является определяющим фактором прогрессии осложнений СД2 и высокого сердечно-сосудистого риска [62]. Однако имеющиеся данные основаны на пациентах с СД1, либо на пациентах без СД [63,64].

1.2.3. Вариабельность гликемии и методы ее оценки

Вариабельность гликемии является независимым от HbA1c фактором риска неблагоприятного прогноза для пациентов с СД и осложнениями [65]. Высокая вариабельность гликемии связана с повышенным риском гипогликемии, ССЗ и снижением качества жизни пациентов с СД2 [66,67]. Все больше данных свидетельствуют о том, что вариабельность гликемии связана с эндотелиальной дисфункцией, системным воспалением и окислительным стрессом – то есть факторами, участвующими в патогенезе атеросклероза и ССЗ [68].

Основными патофизиологическими механизмами вариабельности гликемии являются избыточное образование конечных продуктов гликирования белков и активация окислительного стресса. Результаты исследований указывают на то, что вариабельность гликемии связана с повышенным риском гипогликемии, микро-, макрососудистых осложнений и смертности у пациентов с СД, независимо от уровня гликированного гемоглобина. Как длительная гипергликемия, так и значительные колебания уровня глюкозы способствуют увеличению выработки активных форм кислорода, что приводит к инактивации NO-синтазы, а следовательно – к эндотелиальной дисфункции [68]. Гипергликемия также запускает процесс активации протеинкиназы С, что приводит к апоптозу клеток эндотелия и нарушению сосудистого

гомеостаза [69]. Протеинкиназа С также способствует избыточной выработке вазоконстрикторов и молекул, участвующих в агрегации тромбоцитов [70]. Все эти изменения способствуют воспалительным изменениям в сосудистой эндотелии: адгезии моноцитов, образованию пенистых клеток и активации полиольного пути и увеличению образования конечных продуктов гликирования, то есть процессам атеросклероза [71]. Высокая вариабельность гликемии усиливает окислительный стресс и в миокарде, вызывая апоптоз кардиомиоцитов [72]. Кроме того, у пациентов с высокой вариабельностью гликемии чаще наблюдаются гипогликемические состояния [66].

Связь высокой вариабельности гликемии с сердечно-сосудистыми исходами у пациентов с СД2 изучалась во многих исследованиях. Так, в исследовании ADVANCE подтверждена ассоциация между уровнем глюкозы натощак и ее вариабельностью с макро- и микрососудистыми событиями [73]. Связь между повышением уровня глюкозы натощак и тяжелой гипогликемией, серьезными сердечно-сосудистыми событиями и смертностью от всех причин была продемонстрирована в исследовании DEVOTE 2 [74]. Исследование ветеранов также подтвердило связь между вариабельностью уровня глюкозы натощак и ССЗ [75]. В то же время некоторые исследования продемонстрировали отсутствие связи между вариабельностью гликемии и сердечно-сосудистыми событиями у пациентов с СД2. Однако в этих исследованиях участниками являлись пациенты в остром периоде инфаркта миокарда или с недавно перенесенным острым инфарктом миокарда [76,77].

Для оценки вариабельности гликемии в клинической практике используются различные показатели, получаемые в ходе проведения НМГ. К ним относятся стандартное отклонение (SD), коэффициент вариабельности (CV), J-индекс, индекс лабильности (LI), индекс длительной гипергликемии (CONGA), индекс риска гипогликемии (LBGI), индекс риска гипергликемии (HBGI), скорость изменения гликемии (MAG), средняя амплитуда колебаний гликемии (MAGE), значение M (M-value) [78].

Показатель SD отражает отклонение относительно среднего уровня гликемии и является неспецифичным показателем вариабельности гликемии. CV показывает, какой процент от среднего значения гликемии составляет SD и является дополнительным стандартизованным показателем НМГ. Значение M – один из первых специфичных индексов вариабельности гликемии. Значение M отражает внутрисуточную вариабельность уровня глюкозы на основе небольшого количества значений глюкозы, но не учитывает гликемические колебания между измерениями [67]. Несмотря на хорошее отражение качества контроля гликемии, данный индекс не может являться мерой только вариабельности гликемии [79]. Индекс MAGE разработан для регистрации и оценки постпрандиальных колебаний уровня глюкозы. Критерием высокой вариабельности гликемии у пациентов с СД считаются значения MAGE более 3,9 ммоль/л [80].

J-индекс является индикатором качества контроля гликемии, его значения в пределах 30-40 свидетельствуют о неудовлетворительном контроле [81]. Индекс LI является предиктором гипогликемии [82]. Индекс CONGA используется для оценки внутрисуточной вариабельности гликемии и представляет собой величину дисперсии различий значений гликемии в данный момент времени и значений, зафиксированных n часов назад [83]. Индекс MAG отражает скорость изменения гликемии в ммоль/л/час. По данным некоторых исследований, данный индекс является предиктором гипогликемии в предстоящее ночное время у пациентов с СД2 на инсулинотерапии [84].

Индексы LBG1 и HBG1 не являются собственно мерой ВГ, но могут служить предикторами гипогликемии и гипергликемии. Так, было показано, что LBG1 является независимым фактором риска гипогликемии у пациентов с СД2, поддерживающих хороший гликемический контроль (HbA1c <7%) [85], а нарастание значения данного индекса предшествует возникновению тяжелой гипогликемии у пациентов с СД1 и СД2 [86].

Несмотря на клиническую значимость применения индексов вариабельности гликемии, в настоящее время отсутствуют общепринятые референсные значения данных индексов, что не позволяет широко внедрить математическую оценку вариабельности гликемии. В связи с этим для оценки вариабельности гликемии необходимо использовать комплексный анализ нескольких параметров у отдельного пациента, что позволит получить достаточно полное представление о качестве контроля гликемии и имеющихся проблемах, а также провести коррекцию сахароснижающей терапии.

1.2.4. Вариабельность сердечного ритма и кардиоваскулярная форма автономной нейропатии

Вариабельность сердечного ритма играет важную роль во взаимодействии сердца с другими органами и системами. Вариабельность сердечного ритма отражает вариативность ритма между сердечными сокращениями и может рассматриваться как реакция сердца на различные раздражители [87]. Вариабельность сердечного ритма используется для оценки состояния вегетативной нервной системы [88]. Вегетативная дисфункция сердца, вызванная гипергликемией, является звеном патогенеза сердечно-сосудистых осложнений [89]. Было обнаружено, что дисфункция вегетативной нервной системы присутствует у лиц с предиабетом и связана с развитием СД [90]. Высокая вариабельность сердечного ритма свидетельствует об адаптационной способности сердца к изменениям окружающей среды, в то время как низкая является маркером сердечно-сосудистого риска [91]. Исследования показали, что при СД2 наблюдается снижение и симпатической, и парасимпатической активности, что связано с

пагубным влиянием гипергликемии на все волокна вегетативной нервной системы [92]. Снижение вариабельности сердечного ритма связано с повышением сердечно-сосудистой смертности, включая бессимптомный инфаркт миокарда и фатальные аритмии у пациентов с СД2 [93]. Низкая вариабельность сердечного ритма служит ранним предиктором осложнений СД2 [94]. Для оценки вариабельности сердечного ритма могут различны индексы. При непрерывной записи ЭКГ вычисляются нормальный к нормальному интервалы (NN) – интервалы между смежными комплексами QRS. Временные показатели включают стандартное отклонение всех интервалов между нормальными интервалами (SDNN), стандартное отклонение среднего значения последовательных 5-минутных интервалов между нормальными интервалами (SDANN), среднее значение стандартного отклонения всех интервалов между нормальными интервалами в каждом 5-минутном интервале в течение 24 часов (SDNNidx), стандартное отклонение усредненных за 5 минут значений интервалов RR (SDANNidx) среднеквадратичное значение последовательных разностей (rMSSD), количество пар смежных интервалов между нормальными интервалами, различающимися более чем на 50 мс во всей записи, деленное на общее количество интервалов между нормальными интервалами (pNN50). Индексы вариабельности сердечного ритма, отражающие симпатическую иннервацию, связаны с учащением ритма и снижением общей вариабельности. Индекс SDNN отражает общую вариабельность, связанную как с симпатической, так и с парасимпатической системами. Индекс SDANN используется для оценки низкочастотных компонент вариабельности сердечного ритма. Парасимпатическими индексами являются rMSSD, pNN50, которые отражают высокочастотные колебания в структуре вариабельности сердечного ритма [95].

Кардиоваскулярная форма автономной нейропатии (КАН) является частым осложнением СД2 и характеризуется нарушением регуляции сердечной деятельности и тонуса сосудов вследствие повреждения нервных волокон вегетативной нервной системы [22]. Исследования показали, что КАН диагностируется по крайней мере у 20% пациентов с СД, 65% из которых подвержены высокому риску прогрессирования заболевания с увеличением возраста и продолжительности СД [96]. Общеизвестными факторами риска КАН при СД2 являются артериальная гипертензия, дислипидемии, ожирение, курение и неудовлетворительный гликемический контроль. Многолетние исследования с участием пациентов с СД2 продемонстрировали прогностическую роль возраста, ретинопатии, нефропатии, HbA_{1c}, индекса массы тела (ИМТ) и уровня триглицеридов в развитии и прогрессии КАН [97]. КАН связана с ССЗ, в том числе с безболевым ишемическим инфарктом миокарда [98]. Исследование DIAD подтвердило связь КАН с сердечно-сосудистой заболеваемостью у пациентов с СД2 [99]. КАН также является фактором риска сердечно-сосудистой смертности, однако патогенетические механизмы до конца не изучены. Предполагается, что определенную роль играет дисбаланс симпатовагальной

активности, нарушение симпатической иннервации сердца и коронарных артерий, а также их кальцификация [100].

Клиническими проявлениями КАН являются тахикардия, ортостатическая гипотензия, синдром постуральной тахикардии, снижение переносимости физических нагрузок и «немая» ишемия миокарда. Золотым стандартом диагностики КАН являются так называемые «прикроватные» тесты: определение частоты сердечных сокращений (ЧСС) в покое, вариабельности ЧСС при ЭКГ в покое лежа при медленном глубоком дыхании, реакции ЧСС в ответ на ортостатическую пробу, проба Вальсальвы, реакция артериального давления в ответ на ортостатическую пробу, а также реакция диастолического артериального давления в ответ на изометрическую нагрузку [22]. При этом два и более патологических результата проб позволяют установить диагноз КАН. В реальной клинической практике специалисты редко уделяют внимание прицельной диагностике КАН, так как ее проявления неспецифичны и маскируются сопутствующими заболеваниями, а кардиоваскулярные тесты требуют времени и специального оборудования. В настоящее время не существует универсального скринингового метода диагностики КАН [101]. Маркерами доклинической стадии КАН служат показатели вариабельности сердечного ритма. Индексы вариабельности сердечного ритма позволяют судить о дисфункции симпатической и парасимпатической иннервации миокарда [102]. Так, у пациентов с СД вариабельность сердечного ритма снижена, что является индикатором дисфункции автономной регуляции сердечного ритма [103]. Индекс SDNN является эффективным и надежным параметром оценки состояния автономной функции сердца у пациентов с СД. В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов и Североамериканского общества кардиостимуляции и электрофизиологии значения SDNN <100 мс свидетельствуют о высоком риске ССЗ [104]. Кроме того, имеются данные об уже имеющейся вегетативной дисфункции миокарда у пациентов с предиабетом: распространенность КАН в этой группе пациентов составляет от 9 до 39% [105].

Есть доказательства, что у пациентов с СД2 вариабельность гликемии связана с повышенным риском ССЗ, неблагоприятными изменениями структуры и функции сердца, ишемическим инсультом, смертностью от ССЗ и от всех причин, а также уязвимостью коронарных бляшек [106]. В нескольких исследованиях КАН при СД2 была независимо связана с вариабельностью гликемии [107, 108].

1.2.5. Биомаркеры повреждения миокарда и хронического системного воспаления

Наблюдательные исследования демонстрируют 2–4-кратное увеличение риска ХСН при СД [109]. СД является предиктором развития симптоматической ХСН у пациентов с бессимптомной систолической дисфункцией левого желудочка. При этом неадекватный гликемический контроль связан с повышенным риском развития ХСН: каждый 1% повышения уровня HbA1c увеличивает риск развития ХСН на 8–36% [110-113]. Факторами риска развития ХСН при СД являются возраст пациента, длительность СД, ожирение, артериальная гипертензия, ИБС, заболевания периферических артерий в анамнезе, нефропатия, ретинопатия, а также повышенный уровень NT-proBNP [114,115].

Целевая группа Фонда Американского колледжа кардиологии и Американской кардиологической ассоциации (АНА/АСС) выделяет стадии ХСН:

- стадия А (риск развития ХСН) – отсутствуют симптомы, структурные изменения миокарда, заболевания миокарда или повреждения миокарда;
- стадия В (доклиническая ХСН) - отсутствуют симптомы или признаки ХСН при наличии одного из признаков: структурные заболевания сердца (снижение систолической функции левого или правого желудочка, снижение фракции выброса, гипертрофия желудочков, увеличение камер сердца, нарушения подвижности миокарда, клапанные заболевания сердца), доказательства повышения давления наполнения, наличие факторов риска и повышенный уровень BNP или стойко повышенный уровень сердечного тропонина при отсутствии конкурирующих диагнозов, приводящих к повышению биомаркеров, таких как острый коронарный синдром, ХБП, легочная эмболия или миоперикардит;
- стадия С (симптоматическая ХСН) – структурное заболевание сердца с имеющимися или перенесенными ранее симптомами ХСН;
- стадия D – выраженные симптомы ХСН, которые мешают повседневной жизни и приводят к повторным госпитализациям, несмотря на попытки оптимизировать медикаментозную терапию [116].

У пациентов с СД часто имеется субклинические нарушения структуры и функции миокарда, соответствующие стадии В классификации АНА/АСС [117]. Наличие любого из признаков, характерных для этой стадии, связано с повышенным риском симптоматической ХСН и смерти [118]. Однако в РФ в соответствии с клиническими рекомендациями по сердечной недостаточности, разработанными Российской кардиологическим обществом, диагностика ХСН, в том числе у пациентов с СД2, проводится при наличии 1 и более факторов риска: данных анамнеза (инфаркт миокарда, реваскуляризация, артериальная гипертензия, прием

кардиотоксических препаратов и диуретиков, влияние радиации, ортопноэ, ночные приступы сердечной астмы), физикального обследования (хрипы, двусторонние отеки нижних конечностей, шумы в сердце, набухание яремных вен, смещение верхушечного толчка), ЭКГ (отклонение от нормы) [29]. Диагностический алгоритм ХСН включает оценку уровня натрийуретических пептидов, при повышении уровня которых рекомендовано проведение эхокардиографии (Эхо-КГ). В 2019 году Европейским обществом кардиологов был рекомендован диагностический алгоритм оценки вероятности ХСН с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) с помощью шкалы HFA-PEFF, в соответствии с которым сумма баллов ≤ 1 свидетельствует о маловероятной ХСНсФВ, 2–4 балла – о диагностической неопределенности, при которой показан диастолический стресс-тест или инвазивная оценка гемодинамики, ≥ 5 – о наличии ХСНсФВ [119].

Натрийуретические пептиды вырабатываются исключительно сердечной тканью и являются биологическими маркерами ХСН. При связывании с рецепторами они способствуют натрийурезу, диурезу, вазодилатации, более эффективному расслаблению миокарда, снижению фиброза. Натрийуретические пептиды являются маркерами систолической и диастолической дисфункции левого желудочка, дисфункции правого желудочка, клапанной дисфункции, повышенного давления в легочной артерии и предсердных аритмий [120]. Пациентам с предполагаемым диагнозом ХСН рекомендуется исследование уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP) или NT-proBNP, значения которых ниже 35 пг/мл и 125 пг/мл соответственно свидетельствуют об отсутствии ХСН [29].

Было показано, что концентрации BNP и NT-proBNP ниже у людей с ожирением, как с ХСН, так и без нее [121-123]. Возможно, это обусловлено более низким высвобождением натрийуретических пептидов при ожирении, тем более что при снижении массы тела концентрация их повышается [124]. Это может быть связано с супрессией гена *bnp* циркулирующими андрогенами, продуцирующимися жировой тканью [125]. С целью оптимизации точности диагностики рекомендуется снизить установленные пороговые концентрации до 50% для пациентов с ожирением [125]. В некоторых исследованиях отмечалось снижение уровня натрийуретических пептидов при более высоких значениях ИМТ [127,128]. С другой стороны, имеются данные о сопоставимости уровней натрийуретических пептидов у пациентов с ожирением и у пациентов с ХСНсФВ [129,130]. Таким образом, уровни натрийуретических пептидов сохраняют прогностическую ценность и у пациентов с ожирением, и у пациентов с ХСНсФВ [131,132].

Прогнозирование риска ХСН, особенно у пациентов без установленных ССЗ, является сложной задачей. В последнее время растет интерес к биомаркерам повреждения миокарда и системного воспаления. Показано, что повышенные уровни данных биомаркеров, а также

гипертрофия левого желудочка связаны с более высоким риском развития ХСН среди здорового взрослого населения [133,134]. Оценка риска развития ХСН у пациентов с СД2 и предиабетом проводилась на основании когортных исследований «Риск атеросклероза в сообществах» (ARIC), «Сердце Далласа» (DHS) и многоэтнического исследования атеросклероза (MESA). Высокочувствительный сердечный тропонин Т, NT-proBNP, высокочувствительный СРБ и гипертрофия левого желудочка по данным ЭКГ были выбраны как основные параметры прогнозирования ХСН, за аномальное значение каждого из которых начислялся 1 балл. Пороговые значения биомаркеров были выбраны на основе пределов количественного определения в клинической практике и ранее установленных пороговых значений: высокочувствительный тропонин Т ≥ 6 нг/л, NT-proBNP ≥ 125 пг/мл и высокочувствительный СРБ ≥ 3 мг/л [135]. Основным оцениваемым показателем было развитие ХСН. Повышенные уровни указанных биомаркеров и наличие гипертрофии левого желудочка по данным ЭКГ были независимо связаны с более высоким риском развития ХСН как в нескорректированных, так и в скорректированных моделях. По результатам исследования была сформирована шкала оценки риска ХСН у пациентов с СД2. У лиц с суммарным баллом ≤ 1 риск развития сердечной недостаточности был очень низким, сопоставимым с риском, наблюдаемым у взрослых с нормогликемией. Риск развития ХСН был значительно выше у лиц с суммой баллов ≥ 3 [136].

Тропонин I является кардиоспецифичным белком, а его высвобождение является надежным признаком даже минимального повреждения миокарда [137]. Было показано, что у более чем у 99% пациентов с СД2 тропонин I определялся высокочувствительным методом, а у 21% пациентов его уровень был повышенным [138]. Установлено, что увеличение концентрации высокочувствительного тропонина I ассоциировано с достоверным нарастанием частоты ССЗ (ХСН, инфаркт миокарда и сердечно-сосудистая смерть) [139]. Прогностическая значимость высокочувствительного тропонина I определялась в оценке сердечно-сосудистого риска в российской популяции на основании анализа результатов наблюдательных многоцентровых исследований ЭССЕ-РФ1 и ЭССЕ-РФ2 с участием 13 976 мужчин и женщин в возрасте 25–64 лет. Было показано, что повышенная концентрация высокочувствительного тропонина I достоверно коррелировала с более высокой частотой любых сердечно-сосудистых событий у людей 35–64 лет без инфаркта миокарда и ОНМК в анамнезе [140].

1.3. Стратификация сердечно-сосудистого риска при сахарном диабете 2 типа

В первичной профилактике ССЗ в общей популяции используются модели прогнозирования, которые оценивают индивидуальный 10-летний риск путем интеграции информации о традиционных факторах риска ССЗ. Так, модель SCORE2, разработанная

Европейским кардиологическим обществом для пациентов 40–69 лет, включает такие переменные как возраст, статус курения, уровни систолического артериального давления, общего холестерина и холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП); для пациентов старше 70 лет используется шкала SCORE2-OP [141]. С учетом существенных различий в степени риска у пациентов с СД, использующиеся модели требуют включения дополнительной информации, связанной с СД (возраст на момент постановки диагноза СД, уровень HbA1c, СКФ и т. д.) [142]. Модель SCORE2 в этом отношении имеет некоторые ограничения: прогнозирование риска производилось на основе данных 45 когорт, в основном из европейских регионов и популяций с низким или умеренным риском ССЗ; данная шкала не учитывает семейный анамнез и этническую принадлежность, а также наличие ХБП, СД, факта приема статинов и гипотензивной терапии [141].

В РФ пациенты с СД2, имеющие в анамнезе АССЗ или поражение других органов-мишеней (протеинурию, СКФ < 45 мл/мин/1,73 м², СКФ 45-59 мл/мин/1,73 м² в сочетании с микроальбуминурией, гипертрофию левого желудочка или ретинопатию) или 3 и более основных фактора сердечно-сосудистого риска (возраст пациента 50 лет и старше, артериальная гипертензия, дислипидемия, курение, ожирение), относятся к категории очень высокого риска; пациенты без поражения органов-мишеней с длительностью СД2 10 лет и более или с 1–2 основными факторами сердечно-сосудистого риска или пациенты, не соответствующие категориям очень высокого и среднего риска – к категории высокого риска; пациенты с СД2 младше 50 лет с длительностью СД менее 10 лет без поражения органов-мишеней и без факторов сердечно-сосудистого риска – к категории среднего риска [22].

С помощью расширения модели SCORE2 с использованием данных более чем 220 000 лиц с СД2 в 2023 г была разработана шкала SCORE2-Diabetes, которая оценивает риск ССЗ у людей с СД2, учитывая вариабельность риска в разных странах Европы [143]. Основными характеристиками модели являются: оценка 10-летнего риска сердечно-сосудистых событий у лиц с СД2, выделение риска у лиц с СД2, используя традиционные факторы риска ССЗ и факторы, непосредственно связанные с СД2, калибровка для прогнозирования риска ССЗ в регионах Европы с низким, умеренным, высоким и очень высоким риском, соответствие прогнозам риска SCORE2 для лиц без СД, возможность оценки риска для мужчин и женщин с СД2 [143]. В дополнение к переменным модели SCORE2 модель SCORE2-Diabetes включает факт наличия диагноза СД2, возраст пациента на момент дебюта СД2, уровень HbA1 и СКФ. РФ относится к регионам очень высокого сердечно-сосудистого риска. В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологии 2023 года по ведению пациентов с СД и ССЗ пациенты с СД2 в возрасте 40 лет и старше с клиническими проявлениями АССЗ или тяжелым поражением органов-мишеней (СКФ < 45 мл/мин/1,73 м², СКФ 45-59 мл/мин/1,73 м² в сочетании с

альбуминурией А2, протеинурия (альбуминурия А3), микрососудистое осложнение со стороны 3 органов (альбуминурия + ретинопатия + нейропатия), а также без АССЗ или без поражения органов-мишеней, с расчетным риском 20% и более по шкале SCORE2-Diabetes, относятся к очень высокому сердечно-сосудистому риску; пациенты с расчетным риском по шкале SCORE2-Diabetes от 10 до 19% – высокому риску, 5–9% – среднему риску [144].

Ограничениями модели SCORE2-Diabetes являются отсутствие включения в конечные точки нефатальной ХСН и заболеваний периферических артерий, а также учета приема модифицирующей факторы риска медикаментозной терапии, семейного анамнеза, социально-экономического статуса, этнической принадлежности и степени альбуминурии [143].

Таким образом, идеальная модель стратификации сердечно-сосудистого риска для пациентов с СД2 на данный момент еще не разработана. Необходимы дальнейшие исследования с целью включения в модели стратификации риска биомаркеров повреждения миокарда, что даст возможность более полной реализации стратегий профилактики ССЗ, включая ХСН, у пациентов с СД2.

1.4. Роль пероральной сахароснижающей терапии в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний

Медикаментозная терапия СД2 проводится сахароснижающими препаратами следующих групп, представленных на рынке в РФ: бигуаниды, производные сульфонилмочевины, тиазолидиндионы, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2).

Метформин является препаратом первой линии для большинства пациентов с СД2 как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии [145]. Метформин снижает продукцию глюкозы в печени и повышает утилизацию глюкозы периферическими тканями (мышечной, жировой) вследствие снижения инсулинорезистентности [145, 146]. Метформин стимулирует секрецию глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), регулирует кишечную микробиоту и способствует снижению всасывания глюкозы в кишечнике [146]. Механизм действия препарата включает активацию аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы путем ингибирования комплекса I митохондриальной дыхательной цепи, что приводит к снижению выработки аденозинтрифосфата. Кроме того, метформин может инактивировать киназный комплекс, запускающий рост и пролиферацию клеток, который является ключевым регулятором метаболических процессов в клетке [147]. Результаты многочисленных исследований доказали кардиопротективную роль метформина при СД2. Длительное лечение данным препаратом способствовало снижению смертности у пациентов с анамнезом застойной ХСН, снижению риска

серьезных сердечно-сосудистых событий при сниженной функции почек, предотвращению ИБС, улучшению липидного профиля и снижению риска атеросклероза [148]. При ХСН метформин способствует улучшению функции митохондрий и метаболизма в кардиомиоцитах. Доклинические исследования показали улучшение структуры и функции миокарда левого желудочка [149]. Метформин также подавляет синтез коллагена в миокарде способствуя уменьшению размеров левого желудочка и снижению в нем диастолического давления. Это происходит за счет активности трансформирующего фактора роста бета-1, который является основным фактором роста в миокарде [150].

Основным механизмом действия производных сульфонилмочевины является стимуляция секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы. Производные сульфонилмочевины обладают высокой эффективностью в отношении снижения уровня HbA1c (на 1–2%), однако прием их сопряжен с высоким риском гипогликемии [151]. Внутрикласовые различия в фармакокинетике представителей производных сульфонилмочевины обусловлены степенью сродства с рецепторами β -клеток, тканевой специфичностью, дозировкой, скоростью связывания, продолжительностью действия и путем выведения [152]. Так, гликлазид с модифицированным высвобождением (гликлазид МВ) отличается от других препаратов класса прежде всего кардиобезопасностью: в отличие от глибенкламида, ингибирующего аденозинтрифосфат-чувствительные калиевые каналы в поджелудочной железе и миокарде, гликлазид МВ избирательно ингибирует только аденозинтрифосфат-чувствительные калиевые каналы в поджелудочной железе [153]. И, несмотря на то что в исследовании ADVANCE не ставилась задача оценить сердечно-сосудистую безопасность гликлазида, по результатам было показано значительное снижение комбинированного показателя микро- и макрососудистых событий в группе с применением данного препарата [154].

Единственный представитель класса тиазолидиндионов пиоглитазон является агонистом рецептора γ , активируемого пролифераторами пероксисом, и влияет на различные патогенетические механизмы развития ССЗ. Так, пиоглитазон снижает риск повторных серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, инсульта и инфаркта миокарда, не оказывая влияния на общую смертность [155]. Несмотря на то, что пиоглитазон связан с увеличением риска ХСН или ее развитием, неблагоприятного воздействия на функцию или структуру миокарда в исследованиях выявлено не было [156].

Ингибиторы ДПП-4 относятся к классу инкретинмиметиков, способствуя глюкозозависимой стимуляции секреции инсулина и подавлению секреции глюкагона, снижению продукции глюкозы печенью. Препараты данного класса обладают низким риском гипогликемии и продемонстрировали сердечно-сосудистую безопасность в многочисленных исследованиях

[157]. Терапия саксаглиптином была сопряжена с повышенной частотой госпитализаций по поводу ХСН [158].

Ингибиторы НГЛТ-2 снижают реабсорбцию глюкозы в почечных канальцах, способствуя снижению уровня глюкозы в крови инсулиннезависимым механизмом. Крупные когортные исследования продемонстрировали благоприятные сердечно-сосудистые и почечные исходы у пациентов, получавших данные препараты. иНГЛТ-2 обладают умеренным диуретическим и натрийуретическим действием, что объясняет более низкий риск сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу ХСН у пациентов с ХСН со сниженной фракцией выброса [159,160]. Препараты данного класса способствуют подавлению системного хронического воспаления, снижению массы тела, обладают нефропротективными свойствами и являются препаратами выбора для вторичной профилактики у пациентов с АССЗ [161].

Таким образом, определение тактики медикаментозной терапии с учетом преобладающей клинической проблемы у пациента может обеспечить индивидуальный подход и способствовать профилактике ССЗ. Пациентам с АССЗ, ХБП и ХСН или высоким риском ее развития рекомендовано использование в составе пероральной сахароснижающей терапии иНГЛТ-2; с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий может использоваться пиоглитазон; у пациентов с высоким риском гипогликемии рекомендованы к назначению метформин, иДПП-4, тиазолидиндионы, иНГЛТ-2 [22].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на клинических базах кафедры эндокринологии и метаболического здоровья Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (ректор - академик РАН, профессор, д.м.н. П.В. Глыбочко). Проведение исследования было одобрено Локальным комитетом по этике ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) (протокол номер № 24-25 от 27.11.2025).

2.1. Дизайн исследования

Проведено поперечное исследование. Набор пациентов осуществлялся в период 2021–2024 гг. на клинических базах кафедры эндокринологии и метаболического здоровья Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет): государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 67 им. Л. А. Ворохобова департамента здравоохранения города Москвы» (главный врач – профессор, д.м.н. А.Е. Войновский) и федерального казенного учреждения здравоохранения «Центральная клиническая больница Министерства внутренних дел России» (начальник больницы – М.Г. Бебех). В исследование включены 86 пациентов. Все пациенты получали стабильную пероральную сахароснижающую терапию на протяжении предшествующих 3 месяцев. К АССЗ были отнесены: ИБС в анамнезе (инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, стентирование коронарных артерий, аортокоронарное шунтирование, постинфарктный кардиосклероз), ЦВБ в анамнезе (ОНМК, транзиторная ишемическая атака, хроническая ишемия головного мозга), заболевания периферических артерий (заболевания артерий нижних конечностей, стенозирующий атеросклероз магистральных артерий головы и шеи). В зависимости от наличия АССЗ все пациенты были разделены на 2 группы: группа 1 (n = 46) (34 мужчины, 12 женщин) включала пациентов с СД2 без АССЗ и ХСН в анамнезе; группа 2 (n=40) (19 мужчин, 21 женщина) включала пациентов с СД2 и АССЗ в сочетании или без ХСН в анамнезе. Пациенты группы 1 дополнительно были разделены на 2 подгруппы: высокого сердечно-сосудистого риска (n=18) и очень высокого риска (n=28). К группе высокого риска были отнесены пациенты без поражения органов-мишеней с длительностью СД2 ≥ 10 лет или без поражения органов-мишеней с 1 или 2 основными факторами сердечно-сосудистого риска (возраст пациента ≥ 50 лет, артериальная гипертензия, дислипидемия, курение, ожирение). К группе очень высокого риска отнесены пациенты с поражением органов-мишеней (протеинурия, СКФ < 45 мл/мин/1,73 м², СКФ 45-59

мл/мин/1,73 м² + микроальбуминурия, гипертрофия левого желудочка или ретинопатия) или с 2 и более основными факторами сердечно-сосудистого риска или пациенты с длительностью СД2 более 20 лет. Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

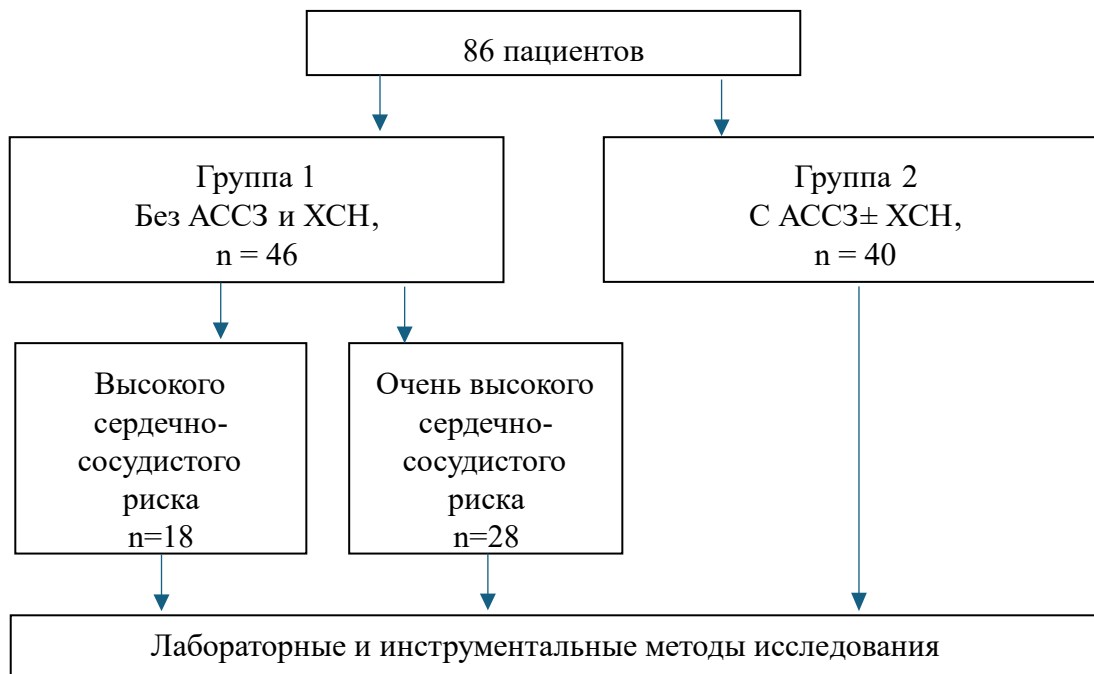


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Критерии включения:

1. Пациенты мужского и женского пола в возрасте 35–80 лет;
2. Пациенты с СД2 длительностью более 1 года;
3. Предшествующая стабильная терапия пероральными сахароснижающими препаратами не менее 3 месяцев.

Критерии невключения:

1. Острый ИМ в течение 12 недель до момента включения; ОНМК в течение 12 недель до момента включения;
2. Беременность, лактация;
3. Терапия инсулином на момент включения в исследование;
4. ИМТ >45 кг/м²;
5. Наличие других тяжелых хронических заболеваний.

Критерии исключения:

1. Нарушение протокола исследования;
2. Острая сердечно-сосудистая патология;

3. Необходимость проведения инсулинотерапии во время исследования.

После подписания информированного согласия у всех участников исследования был проведен сбор анамнеза, общее клиническое обследование (измерение роста и веса, окружности талии и окружности бедер, измерение систолического и диастолического артериального давления, ЧСС). Всем пациентам осуществлялось взятие крови из кубитальной вены. Образцы крови центрифугировались при комнатной температуре, после чего производилась заморозка при -70°C .

Лабораторные методы исследования включали определение уровня HbA1c, исследование триглицеридов, общего холестерина, липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), ЛПОНП, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), креатинина сыворотки крови, высокочувствительного СРБ, высокочувствительного тропонина I, NT-proBNP. Исключение острых ишемических явлений в миокарде проводилось на основании данных медицинских карт (ЭКГ в 12 отведениях с оценкой частоты сердечных сокращений, ритма сердца, измерением интервалов PQ, QRS, QT, фиксацией нарушений проводимости ритма, изменений миокарда).

Определение уровня HbA1c проводилось на анализаторе Lifotronic H9 (Shenzhen Lifotronic Technology Co, Китай). Биохимические лабораторные исследования проводились на автоматическом анализаторе AU5800 (Beckman Coulter, США). Уровень высокочувствительного СРБ выше 3 мг/л рассматривался как фактор высокого риска ССЗ. Определение уровня высокочувствительного тропонина I проводилось с помощью системы для иммунохимического анализа Mindray CL-6000i (Snibe, КНР), уровня NT-proBNP – на иммунохемилюминисцентном анализаторе Maglumi 2000 Plus (Snibe, КНР).

НМГ проводилось в течение 14 дней с использованием системы Flash мониторинга FreeStyle Libre (Эбботт Дайабитиз Кэе Лтд, Соединенное Королевство). Сканирование датчика проводилось с помощью сканера или личного смартфона пациента с предварительно установленным приложением LibreLink. Для оценки результатов НМГ использовался отчет, сформированный на платформе Libre View. Оценивались следующие данные отчета: глюкоза средняя, GMI, вариабельность уровня глюкозы, время в целевом диапазоне (3,9–10,0 ммоль/л), время в нормальной гликемии (3,9–7,8 ммоль/л), время выше целевого диапазона (более 10,0 ммоль/л), время ниже целевого диапазона (менее 3,9 ммоль/л), количество гипогликемических явлений, средняя длительность гипогликемии. С целью оценки степени тяжести гипогликемических состояний использовались клинические рекомендации по использованию амбулаторного профиля глюкозы при лечении диабета [162]. Гипогликемия 1 степени определялась при уровне глюкозы 3,9–3,0 ммоль/л, гипогликемия 2 степени – при уровне глюкозы менее 3,0 ммоль/л продолжительностью более 60 минут или с частотой более 5 явлений,

гипогликемия 3 степени определялась периодичностью независимо от продолжительности событий. Период определялся как ≥ 5 гипогликемических явлений с уровнем глюкозы менее 3,0 ммоль/л с интервалом в 6 часов за 14 дней.

Для оценки variability гликемии использовались показатели и индексы, которые анализировались за дневной период (с 06.00 до 23.59, ночной период (с 24.00 до 05.59), а также за весь период работы датчика. Расчёт индексов variability гликемии осуществлялся с помощью программного обеспечения EasyGV[®] version 8.0. Оценивались стандартное отклонение (SD) - степень разброса (дисперсии) значений гликемии), индекс длительного повышения гликемии (CONGA) – стандартное отклонение различий гликемии в данный момент времени и n часов назад, индекс лабильности гликемии (LI), скорость изменений уровня глюкозы в дневные периоды (J-индекс), индекс риска гипогликемии (LBGI), индекс риска гипергликемии (HBGI), средняя амплитуда колебаний гликемии (MAGE), скорость изменения гликемии в час (MAG), значение M.

Холтеровское мониторирование проводилось с использованием аппарата «Миокард Холтер». Протокол обследования включал установку электродов и запись ЭКГ в течение 24 часов. Все пациенты во время исследования вели дневник, где отмечали период сна и бодрствования, физическую активность, прием пищи и самочувствие. По результатам исследования врачом функциональной диагностики с помощью программного обеспечения «Миокард-Холтер» (версия 8.67 DV от 31.08.2021) формировалось заключение с описанием ритма, минимальной (во время сна), максимальной (во время физических нагрузок) и средней частоты ЧСС, нарушений желудочковой проводимости, наджелудочковой эктопической активности (наджелудочковые экстрасистолы), желудочковой эктопической активности (желудочковые экстрасистолы) и variability ритма. Variability сердечного ритма оценивалась временными индексами: стандартным отклонением от среднего значения длительностей всех NN интервалов (SDNN), стандартным отклонением средних значений RR интервалов за все 5-минутные фрагменты (SDANN), стандартным отклонением усредненных за 5 минут значений интервалов RR (SDANNi), среднеквадратичной разницей соседних RR (rMSSD), процентом соседних интервалов, отличающихся более 50 мс (PNN50). Наличие КАН устанавливали на основании ЧСС > 100 уд/мин в покое в сочетании с реакцией АД в ответ на ортостатическую пробу (снижение систолического артериального давления на 20 и более мм рт. ст. и/или диастолического артериального давления на 10 и более мм рт. ст. спустя 3 минуты после вставания), а также при снижении не менее 2 параметров временной области ниже нижнего референса, установленного программой: SDNN < 103 мс, SDANNi < 39 мс, SDANN < 92 мс, rMSSD < 15 мс.

Корректированный интервал QT (QTc) определялся в зависимости от минимальной ЧСС за период мониторирования. При ЧСС от 60 до 100 ударов минуту использовалась формула Базетта:

$$QT_c = QT/\sqrt{RR}$$

При минимальной ЧСС менее 60 и более 100 ударов в минуту использовалась формула Фредерика:

$$QT_c = QT/\sqrt[3]{RR}, \text{ где}$$

QT_c – скорректированный интервал QT

RR – расстояние между данным комплексом QRS и предшествующим ему.

2.2. Статистический анализ

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Формирование, корректировка, структурирование базы данных проводились в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26 (разработчик – IBM Corporation). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерий Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50), а также показатели асимметрии и эксцесса.

В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные объединялись в вариационные ряды, в которых проводился расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей ($Q1-Q3$). Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался t-критерий Стьюдента. Полученные значения t-критерия Стьюдента оценивались путем сравнения с критическими значениями. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U-критерий Манна-Уитни.

При сравнении нескольких выборок количественных данных, имеющих распределение, отличное от нормального, использовался критерий Краскела-Уоллиса.

Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона.

С целью изучения связи между явлениями, представленными количественными данными, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический метод – расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании исхода применялся метод анализа ROC -кривых. Определялось оптимальное разделяющее значение количественного признака, которое позволяло классифицировать участников исследования по степени риска исхода и обладало наилучшим сочетанием чувствительности и специфичности. Качество прогностической модели, полученной данным методом, оценивалось исходя из значений площади под ROC-кривой со стандартной ошибкой и 95% ДИ и уровня статистической значимости.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Общая характеристика пациентов

В исследование включены пациенты с СД2 длительностью более 1 года (n=86) (33 женщины, 53 мужчины), получающие ПССП. Диагноз СД2 был установлен в соответствии с рекомендациями ВОЗ (1999–2013) и по данным медицинской документации. Медиана длительности СД2 составила 8 лет. Клиническая характеристика пациентов представлена в Таблице 1.

Таблица 1 – Общая клиническая характеристика пациентов

Признак	Значение
Возраст, годы	58,5 [48;64]
Длительность СД2, годы	8 [4;13]
Масса тела, кг	97 [84;110]
ИМТ, кг/м ²	33,2 ± 5,3
Окружность талии, см	110 [104;116,5]
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	140 [125;140]
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	80 [80;90]
НbA1c, %	7,7 [6,5;10]
Креатинин, мкмоль/л	87 [78,7;93,6]
Микроальбумин мочи, мг/л	6,0 [3,1;11,7]
СКФ, (СКД EPI, мл/мин/1,73 м ²)	83,5 ± 12,9
Общий холестерин, ммоль/л	5,0 ± 1,6
ЛПВП, ммоль/л	1,0 [0,9;1,2]
ЛПОНП, ммоль/л	1,0 [0,7;1,3]
ЛПНП, ммоль/л	3,0 ± 1,3
Триглицериды, ммоль/л	2,3 [1,8;3,2]
АЛТ, Ед/л	36,6 [26,3;58,2]
АСТ, Ед/л	27,5 [19,9;34,5]
Монотерапия сахароснижающим препаратом	20 (23,3)
2-компонентная сахароснижающая терапия	32 (37,2)
3-компонентная сахароснижающая терапия	26 (30,2)
4-компонентная сахароснижающая терапия	8 (9,3)
Терапия статинами	26 (30,2)

Критерием разделения пациентов на группы являлось наличие или отсутствие АССЗ и ХСН: группа 1 (n = 46) (34 мужчины, 12 женщин) включала пациентов с СД2 без АССЗ и ХСН в анамнезе; группа 2 (n=40) (19 мужчин, 21 женщина) включала пациентов с СД2 и АССЗ с наличием или без ХСН в анамнезе. Пациенты группы 1 дополнительно были разделены на 2

подгруппы: высокого сердечно-сосудистого риска (n=18) и очень высокого риска (n=28). К группе высокого риска были отнесены пациенты без поражения органов-мишеней с длительностью СД2 ≥ 10 лет или без поражения органов-мишеней с 1 или 2 основными факторами сердечно-сосудистого риска (возраст пациента ≥ 50 лет, артериальная гипертензия, дислипидемия, курение, ожирение). К группе очень высокого риска отнесены пациенты с поражением органов-мишеней (протеинурия, СКФ < 45 мл/мин/1,73 м², СКФ 45-59 мл/мин/1,73 м² + микроальбуминурия, гипертрофия левого желудочка или ретинопатия) или с 2 и более основными факторами сердечно-сосудистого риска или пациенты с длительностью СД2 более 20 лет. Характеристика пациентов по группам представлена в Таблице 2.

Таблица 2 – Характеристика пациентов по группам

Показатель		Группа 1 (n=46)		³ Группа 2 (n=40)	p
		¹ Высокого риска (n=18)	² Очень высокого риска (n=28)		
Пол	Мужской	13	21	19	0,042
	Женский	5	7	21	
Возраст, годы		55 [43-58]	51,5 [41-59]	63 [59,5-68,0]	<0,001 p ₂₋₃ <0,001 p ₁₋₃ =0,003
Длительность СД2, годы		3,5 [1-9]	7 [3,5-9,0]	10,5 [6,5-15,0]	<0,001 p ₂₋₃ =0,007 p ₁₋₃ =0,001
Масса тела, кг		97[89-110]	105,3[94-121]	86,5[80-100]	<0,001 p ₂₋₃ <0,001
ИМТ, кг/м ²		33,7 \pm 5,6 (30,9–36,4)	34,5 \pm 5,2 (33,5–37,6)	31,4 \pm 4,7 (29,9–32,9)	0,005 p ₂₋₃ =0,01
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.		140 [130-150]	130 [124-140]	135 [120-140]	0,156
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.		80 [80-90]	80 [80-90]	80 [80-90]	0,294

В группе 2 медиана возраста составила 63 года, что достоверно выше, чем в группе 1.

Медиана длительности СД2 также была статистически значимо больше в группе 2.

Медиана массы тела была достоверно выше в группе 1 в подгруппе очень высокого риска по сравнению с группой 2 (p <0,001). Среднее значение ИМТ также было статистически значимо выше в подгруппе очень высокого риска по сравнению с группой 2 (p=0,01).

В отношении систолического и диастолического артериального давления статистически значимых межгрупповых различий выявлено не было.

Нозологические формы АССЗ в группе 2 были представлены цереброваскулярной болезнью – 37,5 %, включая ОНМК – 26,7% и хроническую ишемию головного мозга – 73,3%, ИБС – 50,0 %, включая инфаркт миокарда в анамнезе и постинфарктный кардиосклероз – 35,0%, стентирование коронарных артерий – 15,0 %, аорто-коронарное шунтирование – 15,0%, фибрилляцию предсердий – 50,0%, стенозирующим атеросклерозом магистральных артерий головы и шеи – 27,5%, атеросклерозом артерий нижних конечностей – 5,0%, ХСН – 45% (рисунок 2).



Рисунок 2 – Нозологические формы атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний в группе 2

3.2. Характеристика сахароснижающей и сопутствующей терапии

Все пациенты получали стабильную пероральную сахароснижающую терапию в течение как минимум 3-х месяцев, предшествующих включению в исследование. Монаотерапию получали 20 человек (из них метформин – 16 человек, производные сульфонилмочевины – 2 человека, иНГЛТ-2 – 1 человек, иДПП-4 – 1 человек). 2-компонентную терапию получали 32 человека (из них комбинацию метформина с производными сульфонилмочевины – 12 человек, метформина с иНГЛТ-2 – 7 чел, метформина с иДПП-4 – 7 чел, ДПП-4 и пиоглитазона – 2 чел, иДПП-4 и иНГЛТ-2 – 1 чел, производных сульфонилмочевины и иДПП-4 – 3 чел). 3-компонентную терапию получали 26 человек (из них комбинацию метформина, производных сульфонилмочевины и

иДПП-4 – 11 чел, метформина, иДПП-4 и иНГЛТ-2 – 8 чел, метформина, производных сульфонилмочевины и иНГЛТ-2- 6 чел, производных сульфонилмочевины, иДПП4 и иНГЛТ-2 – 1 чел). 4-компонентную терапию (метформин, иДПП-4, производные сульфонилмочевины и иНГЛТ-2) получали 8 человек (Рисунок 3).

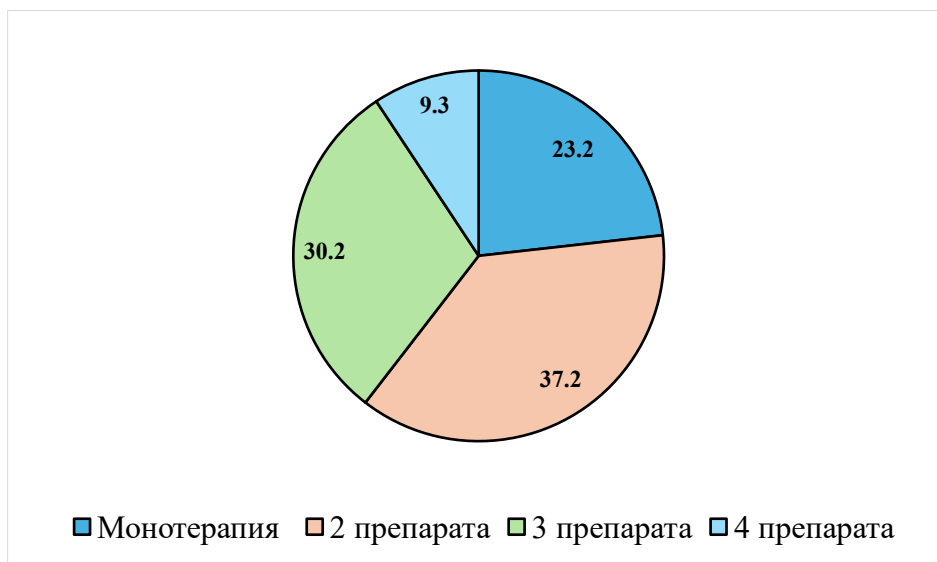


Рисунок 3 – Сахароснижающая терапия участников исследования (%)

Особый интерес представляла терапия с включением производных сульфонилмочевины в связи с рисками гипогликемических состояний, иНГЛТ-2 в связи с влиянием на состояние сердечно-сосудистой системы, а также монотерапия метформином в связи с тем, что препарат является основой любой комбинации препаратов сахароснижающей терапии.

При анализе получаемой сахароснижающей терапии в группах статистически значимых различий в отношении приема различных классов ПССП выявлено не было (Таблица 3).

Таблица 3 – Характеристика сахароснижающей и сопутствующей терапии в группах

Терапия	Группа 1 (n=46)		Группа 2 (n=40)	p
	Высокого риска (n=18)	Очень высокого риска (n=28)		
С включением ПСМ	7 (38,9)	11 (39,3)	25 (62,5)	0,105
С включением иНГЛТ-2	7 (38,9)	10 (35,7)	16 (40)	0,958
С включением иДПП-4	10 (55,6)	14 (50,0)	18 (45,0)	0,753
Монотерапия метформином	3 (16,7)	7 (25)	6 (15)	0,588
Комбинация метформина и производных сульфонилмочевины	2 (11,1)	2 (7,1)	8 (20,0)	0,308

Продолжение Таблицы 3

Комбинация метформина и иНГЛТ-2	3 (16,7)	2 (7,1)	2 (5,0)	0,307
Комбинация метформина и иДПП-4	2 (11,1)	3 (10,7)	2 (5,0)	0,597
Комбинация производных сульфонилмочевины и иДПП-4	0	0	3 (7,5)	0,305
Комбинация иДПП-4 и тиазолидиндионов	0	2 (7,1)	0	0,145
Комбинация иНГЛТ-2 и иДПП-4	1 (5,6)	0	0	0,209
Комбинация метформина, производных сульфонилмочевины и иДПП-4	3 (16,7)	5 (17,9)	3 (7,5)	0,366
Комбинация метформина, производных сульфонилмочевины и иНГЛТ-2	0	3 (10,7)	3 (7,5)	0,402
Комбинация производных сульфонилмочевины, иДПП-4 и иНГЛТ-2	1 (5,6)	0	0	0,209
Комбинация метформина, иДПП-4, производных сульфонилмочевины и иНГЛТ-2	1 (5,6)	1 (3,6)	6 (15,0)	0,277
Терапия статинами	4 (22,2)	8 (28,6)	14 (35,0)	0,563

При анализе сопутствующей терапии было выявлено, что пациенты группы 2 чаще принимали гиполипидемическую терапию статинами ($p=0,001$), дозы статинов были статистически значимо выше в группе 2 ($p < 0,001$). В отношении приема бета-адреноблокаторов и гипотензивной терапии статистически значимых различий в группах выявлено не было.

3.3. Результаты лабораторных исследований

Сравнительная межгрупповая оценка выявила статистически значимые межгрупповые различия в уровне HbA1c: в группе 1 в подгруппе высокого риска медиана составила 6,8 %, во 2 группе – 9,1% ($p=0,003$). Статистически значимых различий в уровне гликированного гемоглобина между подгруппой очень высокого риска группы 1 и группой 2 выявлено не было. Уровень триглицеридов в обеих группах был выше референсных значений, при этом достоверно выше в подгруппе очень высокого риска по сравнению с подгруппой высокого риска ($p=0,04$). Статистически значимых различий в уровне триглицеридов между подгруппой очень высокого риска и группой 2 выявлено не было. Уровень ЛПНП был достоверно выше в обеих подгруппах группы 1 по сравнению с группой 2 ($p=0,004$). При анализе сопутствующей терапии было выявлено, что пациенты обеих групп с одинаковой частотой получали гиполипидемическую терапию статинами ($p=0,621$).

Уровень СКФ был достоверно ниже в группе 2 – 68 мл/мин/1,73 м² по сравнению с подгруппой высокого – 79,7 мл/мин/1,73 м² ($p=0,01$) и очень высокого риска – 87,9 мл/мин/1,73

м2 ($p=0,002$). В обеих группах ХБП соответствовала 2 стадии. Уровни микроальбумина мочи и креатинина сыворотки крови достоверно не отличались в группах. Отмечалось статистически значимое повышение уровня АЛТ в группе 1 в обеих подгруппах по сравнению с группой 2 ($p=0,001$) (Таблица 4).

Таблица 4 – Сравнительная межгрупповая оценка лабораторных показателей

Показатель	Группа 1 (n=46)		³ Группа 2 (n=40)	p
	¹ Высокого риска (n=18)	² Очень высокого риска (n=28)		
НbA1c, %	6,8 [6,1-7,2]	7,9 [6,7-9,1]	9,1 [7,0-12,4]	0,005 $p_{1-3}=0,003$
Триглицериды, ммоль/л	1,9 [1,6-3,2]	3,2 [2,3-4,6]	2,6 [1,7-3,7]	0,039 $p_{1-2}=0,04$
Общий холестерин, ммоль/л	5,2 [4,5-6,0]	5,6 [4,4-7,2]	4,8 [3,5-6,4]	0,252
ЛПНП, ммоль/л	3,1 [2,7-3,6]	3,5 [2,2-4,6]	2,4 [1,5-3,2]	0,004 $p_{1-3}=0,029$ $p_{2-3}=0,011$
ЛПВП, ммоль/л	1,0 [0,9-1,3]	1,1 [1,0;1,1]	1,2 [1-1,6]	0,503
ЛПОНП, ммоль/л	0,8 [0,7-1,2]	1,3 [0,8-1,7]	1,0 [0,7-1,3]	0,296
АЛТ, Ед/л	42,8 [25,1-53,7]	35,8 [27,7-81,7]	25,6 [17,0-36,7]	0,001 $p_{2-3}=0,002$
АСТ, Ед/л	27,9 [21,8-34,1]	26 [20,3-47,5]	21,4 [18,7-27,9]	0,082
Микроальбумин мочи, мг/л	5,3 [2,7-7,4]	5,8 [4,4-10,1]	6,4 [2,8-20,4]	0,318
СКФ (СКД EPI, мл/мин/1,73 м ²)	79,7 [74,5-95,6]	87,9 [72,5-98,5]	68 [54-86,3]	<0,001 $p_{1-3}=0,01$ $p_{2-3}=0,002$

Для выявления и оценки влияния сахароснижающей терапии на клинические и лабораторные параметры пациенты каждой группы были разделены на 2 подгруппы: получавшие иНГЛТ-2 и не получавшие иНГЛТ-2 в составе сахароснижающей терапии. В группе 1 статистически значимых различий в отношении клинических и лабораторных показателей в подгруппах без иНГЛТ-2 и с иНГЛТ-2 выявлено не было.

В группе 2 в подгруппе пациентов, получавших иНГЛТ-2, медиана скорости оседания эритроцитов (СОЭ) была достоверно ниже (5,5 мм/час), чем в подгруппе не получавших иНГЛТ-2 (14,5 мм/час, $p=0,002$) (Рисунок 4).

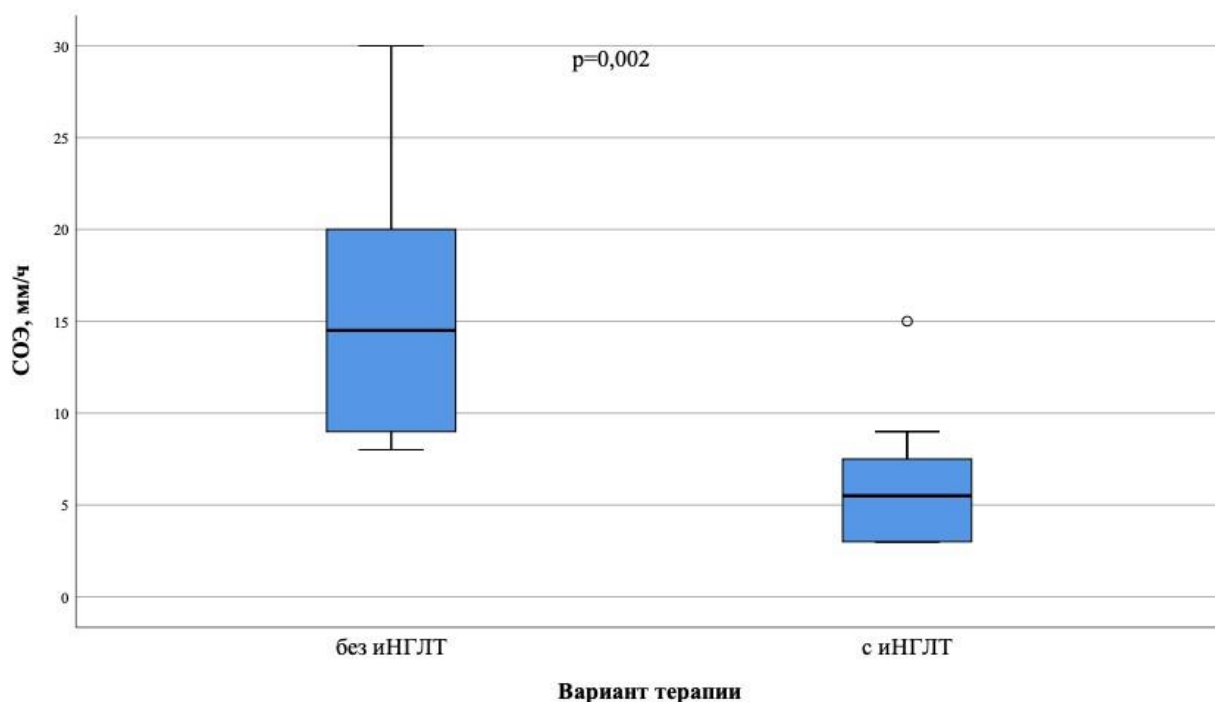


Рисунок 4 – Зависимость СОЭ от наличия в составе терапии иНГЛТ-2 в группе 2

При проведении корреляционного анализа среди всех пациентов были выявлены прямые корреляционные связи средней силы между СОЭ и микроальбумином мочи ($r=0,318$, $p=0,018$), общим холестерином ($r=0,404$, $p=0,002$), ЛПНП ($r=0,366$, $p=0,005$).

Корреляционный анализ среди пациентов группы 1 выявил следующие связи средней силы: между HbA1c и триглицеридами ($r=0,34$, $p=0,021$), между СОЭ микроальбумином мочи ($r=0,392$, $p=0,016$).

Корреляционный анализ среди пациентов группы 2 выявил следующие связи средней силы: между HbA1c и триглицеридами ($r=0,367$, $p=0,02$), HbA1c и общим холестерином ($r=0,410$, $p=0,009$), между СОЭ и СКФ ($r=-0,483$, $p=0,043$), между микроальбумином мочи и триглицеридами ($r=0,497$, $p=0,001$), между микроальбумином мочи и общим холестерином ($r=0,64$, $p=0,001$).

3.4. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости

При анализе ретроспективных данных ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости выявлена тенденция к более частой встречаемости гепатомегалии у пациентов группы 1 обеих подгрупп, хотя статистически значимой разницы с группой 2 получено не было. Отмечалась статистически значимая разница в частоте выявления жировой инфильтрации

поджелудочной железы: в обеих подгруппах группы 1 частота была выше по сравнению с группой 2 ($p=0,007$) (Таблица 5).

Таблица 5 – Сравнительная межгрупповая характеристика данных УЗИ брюшной полости

	Группа 1 (n=46)		Группа 2 (n=40)	p
	Высокого риска (n=18)	Очень высокого риска (n=28)		
Гепатомегалия	9 (50)	14 (50)	10 (25)	0,059
Жировая инфильтрация печени	10 (62,5)	13 (46,4)	12 (30,8)	0,082
Жировая инфильтрация поджелудочной железы	10 (55,6)	10 (35,7)	6 (15,4)	0,007

Анализ получаемой сахароснижающей терапии в группе 1 не выявил статистически значимых различий между пациентами с наличием и отсутствием жировой инфильтрации поджелудочной железы.

3.5. Анализ данных электрокардиографии

Анализ результатов ЭКГ в группах не выявил статистически значимых различий в ЧСС, продолжительности интервалов PQ, QRS, QT (Таблица 6).

Таблица 6 – Сравнительная характеристика ЧСС и продолжительности интервалов по данным ЭКГ

Параметр	Группа 1 (n=46)		Группа 2 (n=39)	p
	Высокого риска (n=18)	Очень высокого риска (n=28)		
ЧСС, уд/мин	71 [66-85]	79,5 [72-84]	77 [66-92,5]	0,475
PQ, мс	0,16 [0,16-0,19]	0,16 [0,15-0,18]	0,16 [0,15-0,18]	0,503
QRS, мс	0,1 [0,09-0,1]	0,1 [0,09-0,1]	0,1 [0,09-0,1]	0,908
QT, мс	0,36 [0,32-0,37]	0,34 [0,34-0,36]	0,36 [0,35-0,38]	0,154

Нарушения ритма сердца были представлены синдромом ранней реполяризации желудочков, желудочковыми экстрасистолами и наджелудочковыми экстрасистолами. При этом синдром ранней реполяризации желудочков желудочковые экстрасистолы встречались во всех

группах с частотой 2,6–7,1% и 2,6–5,6% соответственно, тогда как наджелудочковые экстрасистолы были зарегистрированы только у пациентов группы 2 в 7,7% случаев. Все выявленные изменения были статистически незначимы. Гипертрофия левого желудочка и диффузные изменения миокарда встречались у пациентов обеих групп с наибольшей частотой в группе 2, однако достоверных различий получено не было (Таблица 7).

Таблица 7 – Сравнительная характеристика частоты нарушений ритма и изменений миокарда по данным ЭКГ

Параметр	Группа 1 (n=46)		Группа 2 (n=39)	p
	Высокого риска (n=18)	Очень высокого риска (n=28)		
Синдром ранней реполяризации желудочков	1 (5,6)	2 (7,1)	1 (2,6)	0,671
Желудочковые экстрасистолы	1 (5,6)	1 (3,6)	1 (2,6)	0,85
Наджелудочковые экстрасистолы	0	0	3 (7,7)	0,166
Гипертрофия левого желудочка	1 (5,6)	2 (7,1)	4 (10,3)	0,808
Диффузные изменения миокарда	5 (27,8)	7 (25,9)	17 (43,6)	0,264

3.6. Анализ данных кардиоглюкомониторирования

3.6.1. Анализ данных амбулаторного гликемического профиля

НМГ проведено 59 пациентам с уровнем СКФ >60 мл/мин/1,73 м². При проведении анализа данных НМГ в группах средний уровень глюкозы за период исследования достоверно не различался и составил в группе 1 в подгруппе высокого риска 6 ммоль/л, очень высокого риска – 6,4 ммоль/л, в группе 2 – 6,2 ммоль/л. Медиана GMI в группе 1 в подгруппе высокого риска составила 5,9%, очень высокого риска – 6,3%, в группе 2 – 5,9%. Коэффициент вариабельности гликемии в группах находилась в пределах допустимых значений, достоверных различий не выявлено. Были выявлены статистически значимые различия во времени в целевом диапазоне: несмотря на то, что все пациенты достигали целевых значений данного показателя (более 70%), показатель времени в целевом диапазоне был выше у пациентов группы 1 в подгруппе высокого риска по сравнению с подгруппой очень высокого риска и группой пациентов с АССЗ (p=0,041).

Сравнительный анализ данных НМГ представлен в Таблице 8. Время в нормальной гликемии достоверно не отличалось в группах, однако наблюдалась тенденция к более низкому значению данного параметра в группе 2 (Рисунок 5).

Таблица 8 – Сравнительный анализ данных НМГ

Параметр	Группа 1 (n=41)		³ Группа 2 (n=18)	p
	¹ Высокого риска (n=18)	² Очень высокого риска (n=23)		
GMI, %	5,9 [5,6-6,1]	6,3[5,6-6,6]	5,9[5,6-6,1]	0,45
Коэффициент вариабельности, %	22,5 [20,1-25,4]	23,4 [21,5-26,7]	26,9 [19,6-31,4]	0,384
Время в целевом диапазоне, %	94,5 [92-96]	89 [84,5-93,0]	89 [79-93]	0,041 p ₁₋₂ =0,064
Время в нормальной гликемии, %	85 [80-90]	71 [60-87]	69 [64-79]	0,055
Время ниже целевого диапазона, %	4,5 [1-6]	2 [0,5-10,5]	3 [0-15]	0,943
Время выше целевого диапазона, %	1 [0-2]	3 [0-11]	3 [0-6]	0,349
Количество явлений гипогликемии	6 [2-10]	5 [1,0-11,5]	5,5 [1-14]	0,913
Количество явлений гипогликемии в ночное время	5 [0-8]	3 [0-8]	5 [0-12]	0,864
Количество явлений гипогликемии в дневное время	2 [0-7]	2 [0-9]	3 [0-11]	0,888
Глюкоза средняя, ммоль/л	6,0±0,9 (5,6–6,4)	6,4±1,3 (5,9–7,0)	6,2±1,3 (5,6–6,9)	0,503
Средняя длительность гипогликемии, мин	123,5±80,4 (83,5–163,5)	112,8±93 (72,6–153,0)	130,2±110,8 (75,1–185,3)	0,855

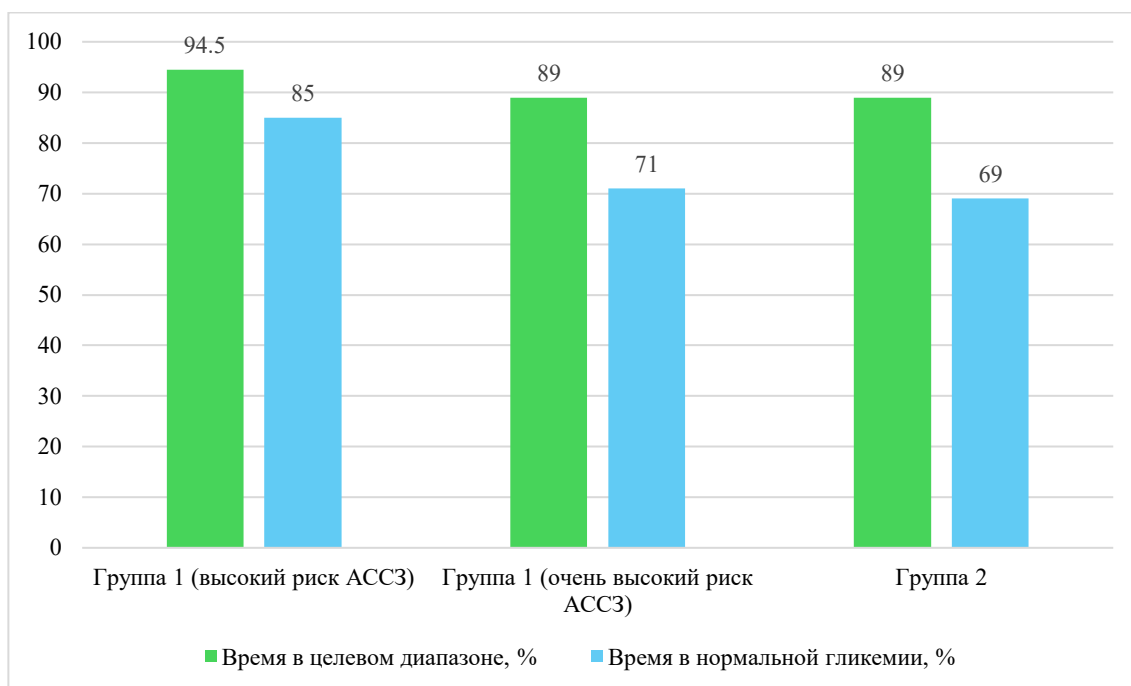


Рисунок 5 – Сравнение времени в целевом диапазоне и времени в нормальной гликемии у пациентов двух групп

При сравнении уровней HbA1c и GMI были выявлены расхождения в значениях. Так, показатель GMI не имел статистически значимых различий в исследуемых группах в отличие от уровня HbA1c. Нами была вычислена математическая разность между уровнем HbA1c и GMI, а также соотношение между GMI и HbA1c. Разница между уровнем HbA1c и GMI более 0,2% встречалась у 50 пациентов (84,7%), более 0,3% - у 47 пациентов (79,7%), более 0,5% - у 43 пациентов (72,9%), более 1% - у 28 пациентов (47,5%). При сравнении полученных величин разницы между уровнем HbA1c и GMI с пороговым значением 0,5% было установлено статистически значимое отличие: в группе 1 в подгруппе высокого риска разница более 0,5% встречалась достоверно чаще ($p=0,002$). Значения соотношения GMI/HbA1c менее 0,9 встречались во всех группах без достоверных отличий (Таблица 9).

Таблица 9 – Сравнительная характеристика HbA1c и GMI

Показатель	Группа 1 (n=41)		³ Группа 2 (n=18)	p
	¹ Высокого риска (n=18)	² Очень высокого риска (n=23)		
HbA1c, %	6,8 [6,1-7,2]	7,9 [6,7-9,1]	9,1 [7,0-12,4]	0,005 $p_{1-3}=0,003$
GMI, %	5,9 [5,6-6,1]	6,3 [5,6-6,6]	5,9 [5,6-6,1]	0,45
Разница HbA1c -GMI, %	0,8 [0,5-1,6]	1,3 [0,5-2,2]	0,9 [0,3-2,1]	0,623

Продолжение Таблицы 9

Соотношение GMI/ HbA1c	0,9 [0,8-0,9]	0,8 [0,8-0,9]	0,9 [0,7-0,9]	0,629
Разница HbA1c-GMI более 0,5% (%)	14 (77,8%)	17 (60,7%)	12 (30,8%)	0,002
Соотношение GMI/HbA1c менее 0,9	10 (55,6)	16 (69,6)	10 (58,8)	0,622

При проведении корреляционного анализа выявлена взаимосвязь средней силы между соотношением GMI/HbA1c и возрастом ($r=0,291$, $p=0,027$).

С учетом дискордантных значений HbA1c и GMI нами дополнительно выполнен сравнительный анализ данных показателей в зависимости от получаемой сахароснижающей терапии (Таблицы 10, Таблица 11, Таблица 12).

Таблица 10 – Сравнительная характеристика HbA1c и GMI в зависимости от приема производных сульфонилмочевины

Показатель	Терапия с включением производных сульфонилмочевины (n=21)	Терапия без включения производных сульфонилмочевины (n=37)	p
HbA1c, %	9,3 [7,7-11,1]	6,7 [5,9-7,6]	0,002
GMI, %	6,1 [5,8-6,6]	5,8 [5,5-6,3]	0,024

Таблица 11 – Сравнительная характеристика HbA1c и GMI в зависимости от приема иНГЛТ-2

Показатель	Терапия с включением иНГЛТ-2 (n=26)	Терапия без включения иНГЛТ-2 (n=32)	p
HbA1c, %	7,5 [7,0-8,9]	7,8 [6,1-10]	0,183
GMI, %	6,1 [5,8-6,5]	5,8 [5,5-6,3]	0,111

Таблица 12 – Сравнительная характеристика HbA1c и GMI в зависимости от вида терапии

Показатель	Многокомпонентная терапия (n=44) Me [Q1-Q3]	Монотерапия метформином (n=14) Me [Q1-Q3]	p
HbA1c, %	8,0 [6,7-10,3]	6,6 [5,8-7,8]	0,029
GMI, %	5,9 [5,7-6,5]	5,6 [5,3-5,9]	0,01

При сравнении HbA1c в зависимости от наличия/отсутствия в составе сахароснижающей терапии препаратов класса иНГЛТ-2 статистически значимых различий выявлено не было, как и в отношении GMI.

При проведении сравнительного анализа в зависимости от наличия/отсутствия в составе сахароснижающей терапии препаратов класса производных сульфонилмочевины выявлены

статистически значимые различия в уровнях HbA1c и GMI: у пациентов, получавших препараты производных сульфонилмочевины, уровни HbA1c и GMI были выше. Пациенты, получавшие монотерапию метформином, имели достоверно более низкие уровни HbA1c и GMI по сравнению с пациентами, получавшими другую терапию. Связи получаемой терапии с возрастом, длительностью СД2, степенью риска АССЗ выявлено не было.

При проведении корреляционного анализа среди всех пациентов не выявлено взаимосвязей между данными НМГ и массой тела, ИМТ, окружностью талии и показателями липидного спектра.

Корреляционный анализ в группе 2 выявил прямые сильные взаимосвязи между триглицеридами и GMI ($r=0,813$, $p < 0,001$) (Рисунок 6), а также между ЛПОНП и GMI ($r=0,816$, $p < 0,001$) (Рисунок 7). Корреляция триглицеридов с уровнем HbA1c была средней силы ($r=0,367$, $p=0,02$), взаимосвязи между ЛПОНП и HbA1c установлено не было.

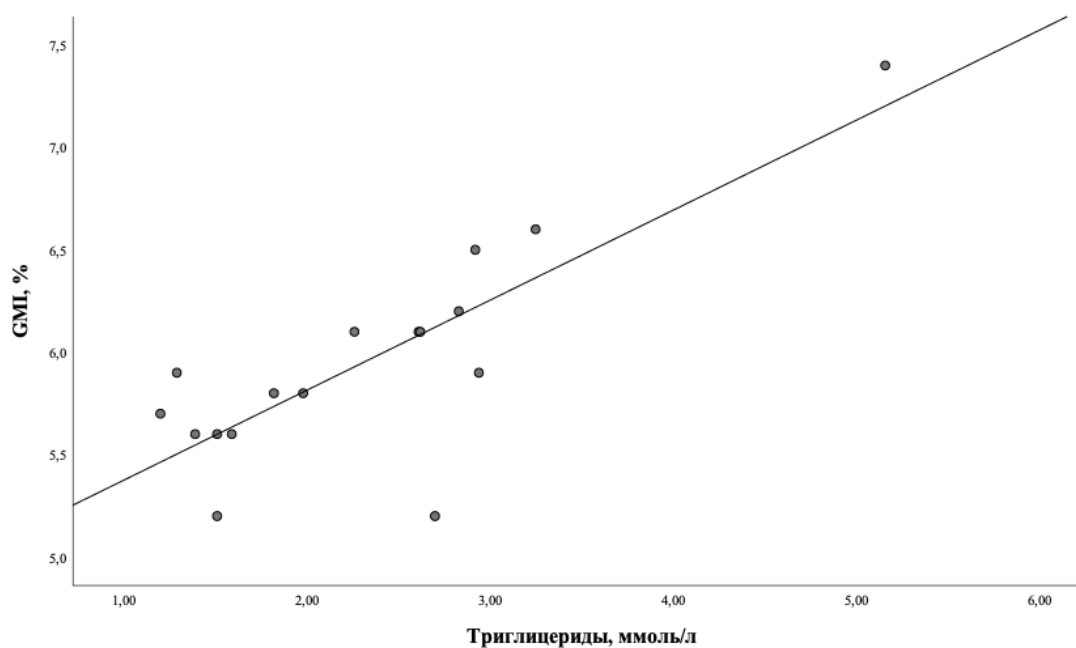


Рисунок 6 – Зависимость показателя GMI от уровня триглицеридов у пациентов группы 2

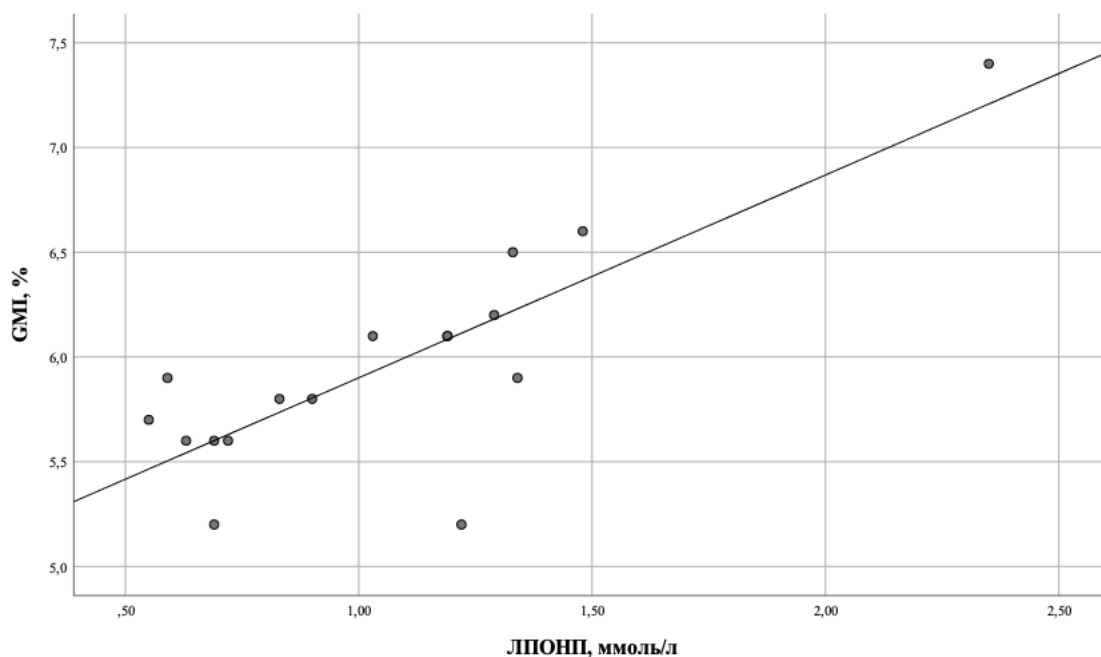


Рисунок 7 – Зависимость показателя GMI от уровня ЛПОHP у пациентов группы 2

3.6.2. Анализ гипогликемических состояний

Пациенты обеих групп испытывали гипогликемии как в дневное, так и в ночное время. Гипогликемические состояния встречались у 47 (79,7%) пациентов, которым проводилось НМГ. Средняя длительность гипогликемии составила в группе 1 в подгруппе высокого риска 123,5 минуты, в подгруппе очень высокого риска – 112,8 мин, во 2 группе – 130,2 минуты ($p=0,855$).

При сравнении частоты степеней гипогликемии у пациентов в зависимости от сердечно-сосудистого риска были получены данные, представленные в Таблице 13.

Таблица 13 – Результаты сравнения частоты гипогликемии по степеням тяжести в зависимости от сердечно-сосудистого риска

Степень тяжести гипогликемии	Группа 1 (n=33)		Группа 2 (n=14)	p
	Высокого риска (n=16)	Очень высокого риска (n=17)		
1 степень	9 (56,3)	6 (35,3)	5 (35,7)	0,22
2 степень	6 (37,3)	9 (52,9)	2 (14,3)	0,127
3 степень	1 (6,3)	2 (11,8)	7 (50)	0,012

В результате сравнения частоты гипогликемии 3 степени в зависимости от степени сердечно-сосудистого риска были установлены статистически значимые различия ($p=0,012$). Выявленные различия объяснялись статистически значимой более высокой частотой

гипогликемии 3 степени среди пациентов с АССЗ по сравнению с пациентами без АССЗ высокого и очень высокого риска. Связь между изучаемыми признаками была средней силы ($V=0,389$).

Частота гипогликемии 3 степени в зависимости от класса ПССП статистически значимых различий не имела ($p=0,087$). При сравнении частоты гипогликемии 3 степени в зависимости от сахароснижающей терапии были получены данные, представленные в Таблице 14.

Таблица 14 – Частота гипогликемии 3 степени в зависимости от сахароснижающей терапии

Вид терапии	Гипогликемия 3 степени		p	ОШ; 95% ДИ
	Есть фактор	Нет фактора		
С включением производных сульфонилмочевины	7 (33,3)	3 (7,9)	0,026	5,8; 1,3-25,8
С включением иНГЛТ-2	7 (70)	3 (30)	0,16	3,4; 0,8-14,7
Монотерапия метформином	2 (2,4)	8 (7,6)	1,0	0,8; 1,4-4,1

В соответствии с полученными данными, частота гипогликемии 3 степени была статистически значимо выше в группе пациентов, получавших в составе терапии производные сульфонилмочевины по сравнению с пациентами, не получавших данные препараты ($p=0,026$). Шансы гипогликемии 3 степени у пациентов, получавших производные сульфонилмочевины, были в 5,8 раза выше (95% ДИ: 1,3–25,8). Связь между признаками была средней силы ($V=0,325$).

Для сравнительной оценки значимости HbA1c и GMI как индикаторов гипогликемических состояний все пациенты с гипогликемиями были разделены на подгруппы в соответствии со степенью тяжести гипогликемии. В зависимости от уровня гликемии при гипогликемических состояниях было выделено 2 группы пациентов: с гипогликемией 2–3 степени, когда уровень гликемии снижался менее 3 ммоль/л, и с гипогликемией 0–1 степени, когда гипогликемии не было или уровень гликемии составлял 3,0–3,9 ммоль/л. Уровень HbA1c достоверно не отличался в группах, тогда как уровень GMI был статистически значимо ниже у пациентов с гипогликемией 2–3 степени ($p=0,001$) (Рисунок 8).

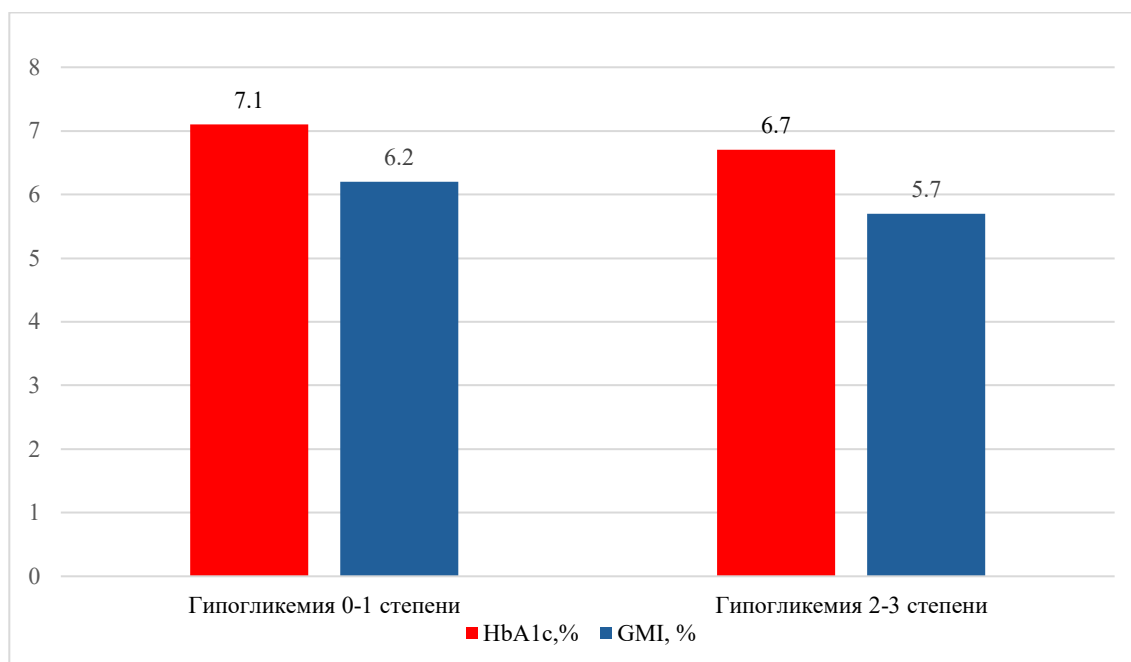


Рисунок 8 – Медианы значений HbA1c и GMI в зависимости от степени тяжести гипогликемии

3.6.3. Анализ вариабельности гликемии

Сравнительный анализ средних значений глюкозы и индексов вариабельности гликемии по группам не выявил статистически значимых различий (Таблица 15).

Таблица 15 – Сравнительный анализ средних значений глюкозы и индексов вариабельности гликемии

Показатель	Группа 1 (n=41)		³ Группа 2 (n=18)	p
	¹ Высокого риска (n=18)	² Очень высокого риска (n=23)		
Глюкоза средняя дневные часы, ммоль/л	6,3[5,6;6,7]	6,5[5,3;8]	6,4[5,7;7,5]	0,852
Глюкоза средняя ночные часы ммоль/л	5,1[4,7;5,7]	5,2[4,6;6,5]	5[4,5;6,1]	0,88
Глюкоза средняя весь период, ммоль/л	6,0±0,9	6,4±1,3	6,2±1,3	0,503
SD дневные часы, ммоль/л	1,4 [1,1;1,5]	1,5 [1,2;1,9]	1,8 [1,2;2]	0,293
SD ночные часы, ммоль/л	0,88 [0,6;1,1]	0,97 [0,7;1,4]	0,94 [0,5;1,2]	0,531
SD весь период, ммоль/л	1,3 [1,1;1,6]	1,5 [1,2;1,9]	1,7 [1,2;2]	0,458
CONGA дневные часы, ммоль/л	5 [4,4;5,3]	4,8 [4;6,1]	4,7 [4,3;5,8]	0,979
CONGA ночные часы, ммоль/л	4,3 [3,8;4,9]	4,4 [3,8;5,3]	4,5 [3,7;5,1]	0,872
CONGA весь период, ммоль/л	4,6 [4,2;5]	4,6 [3,8;5,7]	4,5 [4;5,4]	0,979
LI дневные часы, (ммоль/л) ² /час	1,7 [1,2;2,1]	2 [1,3;3,1]	2,9 [1,3;3,6]	0,144
LI ночные часы, (ммоль/л) ² /час	0,6 [0,3;0,9]	0,8 [0,4;1,6]	0,6 [0,2;1,2]	0,439

Продолжение Таблицы 15

LI весь период, (ммоль/л) ² /час	1,8 [1,3;2,3]	2 [1,2;3,8]	2,9 [1,3;3,8]	0,401
J-индекс дневные часы, (ммоль/л) ²	18,9 [15,4;21,7]	23,1 [13,9;32,4]	23,3 [15,2;28,7]	0,614
J-индекс ночные часы, (ммоль/л) ²	12,3 [9,3;14]	13,8 [9,7;21]	10,6 [9,7;16,1]	0,652
J-индекс весь период, (ммоль/л) ²	17,6 [14,6;19,8]	21,7 [12,8;29,3]	20,8 [14,1;26,3]	0,687
HBGI дневные часы	1,7 [1,2;2,4]	2 [1,2;4,5]	3,1 [1,2;3,7]	0,377
HBGI ночные часы	0,3 [0,1;0,9]	0,7 [0,1;2,5]	0,5 [0,2;1,2]	0,344
HBGI весь период	1,6 [1,1;2,1]	1,7 [1,1;4,3]	2,8 [1,1;3,3]	0,397
LbGI дневные часы	1,9±0,9	2,3±1,6	2,8±1,9	0,258
LbGI ночные часы	3,5±1,9	3,4±2,7	4,4±3,5	0,465
LbGI весь период	2,5±1,1	2,8±1,8	3,3±2,3	0,412
MAGE дневные часы, ммоль/л	3,5 [3,2;4]	4 [3,3;4,9]	4,3 [3,3;4,9]	0,242
MAGE ночные часы, ммоль/л	2,1 [1,3;2,5]	2,3 [1,8;3,1]	2,3 [1,3;3]	0,475
MAGE весь период, ммоль/л	3,6±0,6	3,9±1,2	4,1±1,1	0,379
Значение M дневные часы	2,4 [1,2;3,3]	3,2 [2,1;5,6]	3,2 [2;6,6]	0,077
Значение M ночные часы	5,5 [2,8;6,9]	3,7 [1,7;8,6]	6,6 [1,9;13,9]	0,6
Значение M весь период	3,4 [1,7;4]	3,8 [2,8;6]	4,4 [2;8,8]	0,282
MAG дневные часы, ммоль/л/час	4,5 [3,8;5,4]	4,2 [3,8;5]	4,7 [4;5,7]	0,589
MAG ночные часы, ммоль/л/час	3,1±1,1	3±1	2,9±0,9	0,745
MAG весь период, ммоль/л/час	3,8 [3,3;4,7]	4 [3,4;4,6]	4,1 [3,5;5,1]	0,648

Дополнительно выполнен анализ вариабельности гликемии в группах в зависимости от получаемой сахароснижающей терапии. В группе 1 статистически значимых различий в параметрах вариабельности гликемии в зависимости от наличия в составе сахароснижающей терапии инГЛТ-2 выявлено не было.

В группе 1 средние уровни глюкозы в дневное, ночное время и за весь период проведения НМГ были статистически значимо выше у пациентов, получавших производные сульфонилмочевины; данные пациенты достоверно больше времени проводили в диапазоне выше целевого. Такие параметры как SD, CONGA, LI, J-индекс в дневные периоды, HBGI, MAGE, MAG были достоверно выше в группе с производными сульфонилмочевины. В отношении индекса LbGI, статистически значимых различий не было выявлено (Таблица 16).

Таблица 16 – Значения средних уровней глюкозы и индексов вариабельности гликемии в зависимости от наличия производных сульфонилмочевины в составе терапии в группе 1

Параметр	Без включения производных сульфонилмочевины (n=27)	С включением производных сульфонилмочевины (n=14)	p
Глюкоза средняя дневные часы, ммоль/л	6,1 [5,3;7,3]	6,9 [5,9;7,5]	0,025

Продолжение Таблицы 16

Глюкоза средняя ночные часы ммоль/л	5,1 [4,5;6,4]	5,9 [4,8;6,3]	0,029
Глюкоза средняя весь период, ммоль/л	5,9 [5;6,9]	6,6 [5,6;7,9]	0,029
SD дневные часы, ммоль/л	1,3 [1,1;1,7]	1,6 [1,3;2,3]	0,01
SD ночные часы, ммоль/л	0,8 [0,6;1,1]	1,1 [0,9;1,8]	0,005
SD весь период, ммоль/л	1,3±0,4	1,8±0,5	0,006
CONGA дневные часы, ммоль/л	4,7 [4;5,4]	5,5 [4,4;6,4]	0,045
CONGA ночные часы, ммоль/л	4,0 [3,8;4,9]	4,8 [3,9;5,5]	0,043
CONGA весь период, ммоль/л	4,4 [3,9;5,1]	5,3 [4,2;6,1]	0,022
LI дневные часы, (ммоль/л) ² /час	1,7±0,9	2,9±1,5	0,019
LI ночные часы, (ммоль/л) ² /час	0,5 [0,3;1]	0,9 [0,6;2,8]	0,018
LI весь период, (ммоль/л) ² /час	1,6 [1,1;2,4]	2,3 [1,5;4,1]	0,045
J-индекс дневные часы, (ммоль/л) ²	18,4 ±7,6	26,2±9,4	0,007
J-индекс ночные часы, (ммоль/л) ²	11,9±5,2	18,1 ±7,7	0,014
J-индекс весь период, (ммоль/л) ²	17,2 ±7	24,5 ±8,9	0,006
HBGI дневные часы	1,7 [0,9;2,6]	3,4 [1,5;4,9]	0,016
HBGI ночные часы	0,3 [0;1,1]	1,2 [0,3;4,4]	0,007
HBGI весь период	1,6 [0,9;2,4]	3,2 [1,4;4,7]	0,01
LBGI дневные часы	2,2±1,4	2±1,2	0,643
LBGI ночные часы	3,6±2,3	3,2±2,6	0,651
LBGI весь период	2,7±1,6	2,4±1,6	0,504
MAGE дневные часы, ммоль/л	3,5 [3;4]	4 [3,6;4,9]	0,026
MAGE ночные часы, ммоль/л	2 [1,3;2,8]	2,4 [2,2;3,3]	0,015
MAGE весь период, ммоль/л	3,4 [3,1;4,1]	4 [3,7;4,8]	0,022
Значение M дневные часы	2,4 [1,6;3,4]	3,4 [2,5;4,7]	0,151
Значение M ночные часы	5 [1,9;8,6]	4,4 [2,3;6,1]	0,817
Значение M весь период	3,5 [1,8;5]	3,8 [2,9;4,6]	0,674
MAG дневные часы, ммоль/л/час	4,1 [3,4;4,8]	5 [4,4;5,7]	0,022
MAG ночные часы, ммоль/л/час	2,8 ±1	3,6±0,9	0,014
MAG весь период, ммоль/л/час	3,6 [3,2;4,1]	4,5 [4,1;5,1]	0,015

У пациентов группы 1, получавших монотерапию метформином, средняя глюкоза за период проведения НМГ была достоверно ниже по сравнению с пациентами, получавших многокомпонентную терапию. GMI и индексы CONGA, LI в дневные часы, J-индекс в ночные часы были достоверно ниже при монотерапии метформином (Таблица 17).

Таблица 17 – Значения средних уровней глюкозы и индексов variability гликемии при монотерапии метформином и многокомпонентной терапии в группе 1

Параметр	Многокомпонентная терапия (n=31)	Монотерапия метформином (n=10)	p
Глюкоза средняя дневные часы, ммоль/л	6,5 [5,3;7,3]	5,5 [5,9;7,5]	0,091

Продолжение Таблицы 17

Глюкоза средняя ночные часы ммоль/л	5,2 [4,5;6,4]	4,8 [4,8;6,3]	0,074
Глюкоза средняя весь период, ммоль/л	6,5±1,1	5,6±1	0,04
SD дневные часы, ммоль/л	1,5±0,5	1,3±0,3	0,302
SD ночные часы, ммоль/л	1,1 ±0,6	0,8 ±0,1	0,004
SD весь период, ммоль/л	1,5±0,5	1,3±0,3	0,233
CONGA дневные часы, ммоль/л	5,1 [4,4;6]	4,2 [3,8;5,2]	0,07
CONGA ночные часы, ммоль/л	4,4 [3,9;5,3]	3,9 [3,5;4,6]	0,117
CONGA весь период, ммоль/л	4,7 [4,2;5,7]	4 [3,6;4,9]	0,033
LI дневные часы, (ммоль/л) ² /час	2,3±1,4	1,7±0,5	0,045
LI ночные часы, (ммоль/л) ² /час	0,8 [0,3;1,7]	0,6 [0,4;0,7]	0,276
LI весь период, (ммоль/л) ² /час	1,9 [1,3;3,8]	1,6 [1,1;2,2]	0,237
J-индекс дневные часы, (ммоль/л) ²	22,3 ±9,3	17,5 ±6,9	0,145
J-индекс ночные часы, (ммоль/л) ²	15,1 ±7,3	10,8 ±3,4	0,016
J-индекс весь период, (ммоль/л) ²	20,8 ±8,8	16,1 ±6,1	0,122
HBGI дневные часы	1,9 [1,3;4,3]	1,6 [1;2,2]	0,303
HBGI ночные часы	0,6 [0,1;1,7]	0,3 [0,1;0,7]	0,162
HBGI весь период	1,7 [1,2;4,3]	1,5 [1;2]	0,256
LBG1 дневные часы	1,9±1,1	2,8±1,8	0,179
LBG1 ночные часы	3,2±2,3	4,1±2,6	0,326
LBG1 весь период	2,4±1,4	3,2±1,9	0,183
MAGE дневные часы, ммоль/л	3,9 [3,3;4,6]	3,7 [3,2;4,2]	0,606
MAGE ночные часы, ммоль/л	2,4±1,1	2±0,5	0,234
MAGE весь период, ммоль/л	3,9 [3,3;4,6]	3,4 [3,1;4,1]	0,345
Значение M дневные часы	2,9 ±1,6	4 ±2,5	0,314
Значение M ночные часы	3,7 [1,9;7,5]	5,5 [1,8;12,3]	0,41
Значение M весь период	3,5 [2,3;4,4]	4,3 [2,2;7,6]	0,393
MAG дневные часы, ммоль/л/час	4,4 [4,5;1]	4,2 [3,6;5,3]	0,899
MAG ночные часы, ммоль/л/час	3,1 ±1	2,9 ±1	0,465
MAG весь период, ммоль/л/час	4 [3,4;4,6]	3,8 [3,4;4,8]	0,771

При анализе вариабельности гликемии в группе 2 в зависимости от наличия в составе терапии иНГЛТ-2 такие параметры вариабельности гликемии как SD, LI в ночные часы J-индекс, MAGE были статистически значимо выше у пациентов, получавших иНГЛТ-2 (Таблица 18).

Таблица 18 – Значения средних уровней глюкозы и индексов вариабельности гликемии в зависимости от наличия в составе терапии иНГЛТ-2 в группе 2

Параметр	Без включения иНГЛТ-2 (n=6)	С включением иНГЛТ-2 (n=12)	p
Глюкоза средняя дневные часы, ммоль/л	5,9±1	6,9 ±1,4	0,141
Глюкоза средняя ночные часы ммоль/л	4,9±0,7	5,5 ±1,4	0,568
Глюкоза средняя весь период, ммоль/л	5,6±0,8	6,6±1,4	0,294
SD дневные часы, ммоль/л	1,3±0,5	1,9±0,4	0,021
SD ночные часы, ммоль/л	0,5 [0,4;1,1]	1 [0,8;1,3]	0,151
SD весь период, ммоль/л	1,2±0,6	1,8±0,5	0,026

Продолжение Таблицы 18

CONGA дневные часы, ммоль/л	4,7 ±0,7	5,2±1,2	0,373
CONGA ночные часы, ммоль/л	4,3 ±0,6	4,6± 1,3	0,525
CONGA весь период, ммоль/л	4,6± 0,6	4,8 ± 1,2	0,473
LI дневные часы, (ммоль/л) ² /час	1 [0,7;3,2]	3,1 [2,4;4,5]	0,079
LI ночные часы, (ммоль/л) ² /час	0,2 [0,1;0,7]	0,6 [0,6;1,3]	0,024
LI весь период, (ммоль/л) ² /час	1,6 ± 1,3	3,3 ±1,4	0,053
J-индекс дневные часы, (ммоль/л) ²	15,7 [11,9;22,7]	24,5 [19,6;28,7]	0,083
J-индекс ночные часы, (ммоль/л) ²	10 [8 ;7;11,7]	12,8 [9,4;19,5]	0,18
J-индекс весь период, (ммоль/л) ²	14,5 [11 ;2;20,5]	22,3 [17,5;26,9]	0,026
HBGI дневные часы	1,1 [0,5;3]	3,2 [2,9;3,8]	0,067
HBGI ночные часы	0,2 [0,3;0,7]	0,7 [0,3;1,8]	0,156
HBGI весь период	1,1 [0,5;2,8]	3,1 [2,7;3,4]	0,064
LbGI дневные часы	2,3±1,4	3±2,1	0,426
LbGI ночные часы	2,3 [1,8;7,6]	4,7 [1;7,1]	1
LbGI весь период	2,9±1,9	3,5±2,6	0,618
MAGE дневные часы, ммоль/л	3,2±1,1	4,6± 0,9	0,012
MAGE ночные часы, ммоль/л	1,4±0,7	2,7±1	0,014
MAGE весь период, ммоль/л	3,2±1,1	4,8±0,9	0,017
Значение M дневные часы	2,5 [1,5;4,5]	4,8 [2,1;6,9]	0,25
Значение M ночные часы	3 [2,2;14,9]	7,9 [1;12,5]	1
Значение M весь период	4±3,2	5,9±3,9	0,332
MAG дневные часы, ммоль/л/час	4,8 [3,6;5,9]	4,6 [4,1;5,7]	1
MAG ночные часы, ммоль/л/час	2,3±0,9	3,1 ±0,8	0,072
MAG весь период, ммоль/л/час	4±1,1	4,4± 0,7	0,434

При анализе вариабельности гликемии в группе 2 в зависимости от наличия в составе терапии производных сульфонилмочевины параметры SD, LI и MAGE были статистически значимо выше у пациентов, получавших данную группу препаратов (Таблица 19).

Таблица 19 –Значения средних уровней глюкозы и индексов вариабельности в зависимости от наличия в составе терапии производных сульфонилмочевины в группе 2

Параметр	Без включения производных сульфонилмочевины (n=11)	С включением производных сульфонилмочевины (n=7)	p
Глюкоза средняя дневные часы, ммоль/л	6,5±1,7	6,6 ±0,7	0,141
Глюкоза средняя ночные часы ммоль/л	5,4 ±1,4	5,2 ±0,8	0,294
Глюкоза средняя весь период, ммоль/л	6,2 ± 1,6	6,3± 0,7	0,132
SD дневные часы, ммоль/л	1,5 ± 0,6	2± 0,2	0,021
SD ночные часы, ммоль/л	0,9 [0,4;1,1]	1 [0,9;1,4]	0,104

Продолжение Таблицы 19

SD весь период, ммоль/л	1,4±0,6	1,9±0,2	0,026
CONGA дневные часы, ммоль/л	5,1 ±1,3	4,9 ±0,7	0,373
CONGA ночные часы, ммоль/л	4,7 ± 1,2	4,2± 0,8	0,525
CONGA весь период, ммоль/л	4,9 ± 1,2	4,5 ± 0,7	0,473
LI дневные часы, (ммоль/л) ² /час	2,1±1,5	3,6±1	0,023
LI ночные часы, (ммоль/л) ² /час	0,3 [0,1;1,2]	0,6 [0,6;1,2]	0,104
LI весь период, (ммоль/л) ² /час	2,1 ±1,7	3,7± 0,9	0,026
J-индекс дневные часы, (ммоль/л) ²	21,9 ±12,8	24±3	0,091
J -индекс ночные часы, (ммоль/л) ²	10,1 [9,1;16,2]	12,1 [10,2;16,1]	0,536
J -индекс весь период, (ммоль/л) ²	16,5 [12,2;27,1]	22 [20;23,6]	0,375
HBGI дневные часы	1,3 [0,7;4]	3,2 [3;3,4]	0,328
HBGI ночные часы	0,4 [0,4;1,1]	0,7 [0,3;1,8]	0,236
HBGI весь период	1,3 [0 ,7;3,5]	3,1 [2,8;3,3]	0,186
LBGI дневные часы	1,6 [0 ,7;3,1]	4,5 [2,1;4,7]	0,104
LBGI ночные часы	2,3 [1,6;7]	4,8 [1,7;7,3]	0,536
LBGI весь период	1,9 [0,9;4,5]	4,6 [1,9;5,5]	0,151
MAGE дневные часы, ммоль/л	3,7± 1,2	4,7± 0,7	0,012
MAGE ночные часы, ммоль/л	1,9± 1,2	2,9 ± 0,7	0,014
MAGE весь период, ммоль/л	3,6± 1,2	4,7 ± 0,7	0,017
Значение M дневные часы	2,3 [2;7,2]	5,2 [2,4;6,4]	0,425
Значение M ночные часы	3 [1,9;14,1]	8,6 [1,8;13,8]	0,596
Значение M весь период	2,9 [1,9;9,5]	6,1 [2,2;8,7]	0,659
MAG дневные часы, ммоль/л/час	4,8 [4;5,8]	4,7 [4;5,3]	0,93
MAG ночные часы, ммоль/л/час	2,5 ±0,9	3,4±0,7	0,072
MAG весь период, ммоль/л/час	4,1 ±1	4,5 ±0,6	0,434

Статистически значимых различий в группе 2 в значениях индексов вариабельности в зависимости от монотерапии метформинем или многокомпонентной терапии выявлено не было.

3.6.4. Анализ нарушений ритма и индексов вариабельности сердечного ритма

У всех пациентов были выявлены нарушения ритма сердца по типу наджелудочковых и/или желудочковых экстрасистол. При анализе данных холтеровского мониторирования статистически значимой разницы в частоте наджелудочковых, желудочковых экстрасистол, эпизодов замедления атриовентрикулярной проводимости и миграции водителя ритма по предсердиям в группах выявлено не было (Таблица 20).

Таблица 20 – Сравнительная характеристика частоты нарушений ритма сердца в группах

Параметр	Группа 1 (n=41)		Группа 2 (n=18)	p
	Высокого риска (n=18)	Очень высокого риска (n=23)		
Наджелудочковые экстрасистолы	18 (100)	22 (98,3)	18 (100)	0,451
Желудочковые экстрасистолы	13 (72,2)	18 (78,3)	11 (61,1)	0,482
Замедление атриовентрикулярной проводимости	3 (16,7)	5 (20,8)	3 (16,7)	0,872
Миграция водителя ритма по предсердиям	4 (22,2)	3 (13)	2 (11,1)	0,606

У пациентов группы 2 медиана максимальной ЧСС за 24 часа была ниже, чем у пациентов группы 1 подгруппы высокого риска. С помощью апостериорного критерия Шеффе было установлено статистически значимое снижение средней ЧСС за сутки у пациентов группы 2 сравнению с пациентами группы 1 высокого риска. Максимальное количество наджелудочковых экстрасистол в час было статистически значимо выше в группе 2 по сравнению с группой 1 очень высокого риска (Таблица 21).

Таблица 21 – Сравнительная характеристика параметров холтеровского мониторинга

Параметр	Группа 1 (n=41)		³ Группа 2 (n=18)	p
	¹ Высокого риска (n=18)	² Очень высокого риска (n=23)		
Циркадный индекс	1,2 [1,2-1,3]	1,1 [1-1,3]	1,2 [1,1-1,2]	0,136
Максимальная ЧСС	128 [121,8-133,5]	120 [112-131]	110 [101,5-125,8]	0,025 p ₁₋₃ =0,021
Минимальная ЧСС	52 [49-56]	53 [46-56]	51 [43-55,3]	0,477
Наджелудочковые экстрасистолы в ночное время	4 [1,5-7,5]	7 [1-10]	12 [2-24,5]	0,214
Наджелудочковые экстрасистолы в дневное время	11 [6-52,5]	10 [3-25]	26 [8,5-86,5]	0,117
Максимальное количество наджелудочковых экстрасистол в час	3,5 [2-10,8]	2 [2-6]	6,5 [3,5-14,8]	0,042 p ₂₋₃ =0,036
Желудочковые экстрасистолы в ночное время	17 [0-198,5]	1 [0-6]	0 [0-4,3]	0,21

Продолжение Таблицы 21

Желудочковые экстрасистолы в дневное время	21,5 [0-1255]	2 [0-10]	1 [0-7,8]	0,124
Максимальное количество желудочковых экстрасистол в час	9 [0-190,3]	1 [0-5]	1 [0-2,8]	0,08
Корректированный интервал QT	404,6±35,2 (387,1-411,1)	383,9±35,9 (368,4-399,4)	400,1±30,1 (385,1-415)	0,127
Средняя ЧСС	76,6±7,5 (72,9-80,4)	74,9±7,1 (71,8-77,9)	68,7±8,9 (64,2-73,1)	0,008 p ₁₋₃ =0,014

При проведении корреляционного анализа среди всех пациентов выявлены прямые связи средней силы между максимальной ЧСС и HbA1c ($r=0,441$, $p<0,001$), СКФ ($r=0,363$, $p=0,005$), а также обратная связь максимальной ЧСС и возрастом ($r=-0,343$, $p=0,008$). Выявлена обратная связь между средней ЧСС и возрастом пациентов ($r=-0,27$, $p=0,039$) (Рисунок 9).

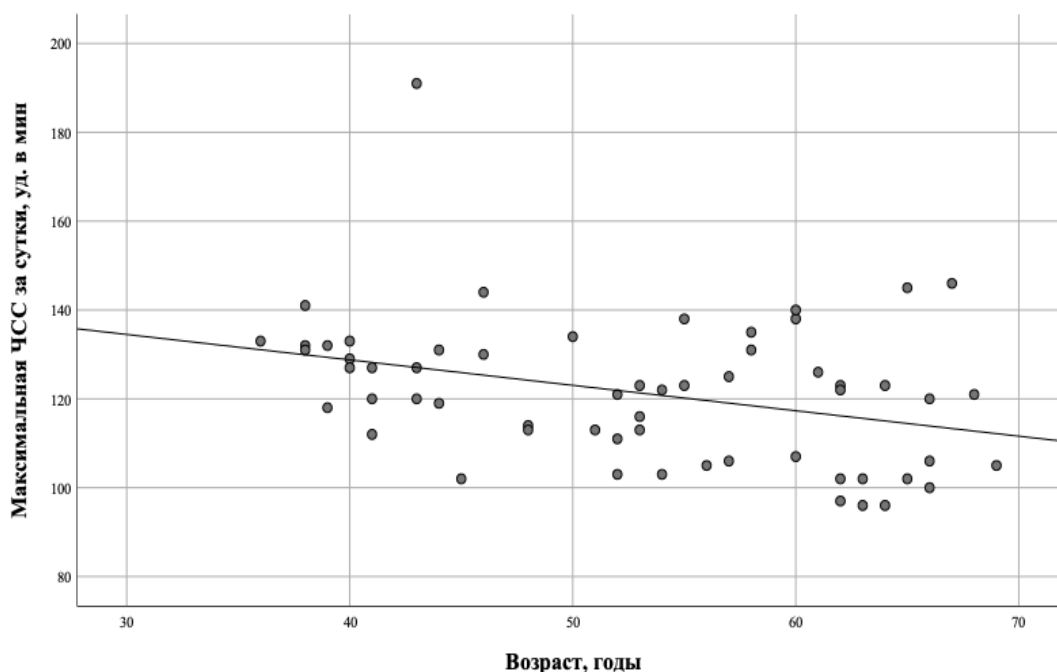


Рисунок 9 – Зависимость максимальной ЧСС за сутки от возраста

Анализ вариабельности сердечного ритма показал, что медиана индекса SDANN во всех группах была ниже нормальных значений, статистически значимых различий в группах не выявлено. Другие временные параметры вариабельности сердечного ритма в группах статистически значимо не различались (Таблица 22).

Таблица 22 – Сравнительный анализ временных индексов variability сердечного ритма

Параметр	Группа 1 (n=41)		Группа 2 (n=18)	p
	Высокого риска (n=18)	Очень высокого риска (n=23)		
SDNN, мс <100 мс	121 [100,5-145,3] 4 (22,4)	110 [90-133] 7 (30,4)	113 [83-151] 7(38,9)	0,766 0,599
SDANN, мс <92 мс	85 [69-99] 5(71,4)	90 [69,8-99] 6 (60)	65,5 [60-116,3] 6 (75)	0,472 0,774
SDNNi, мс <39 мс	48,5 [40,5-57,3] 4 (22,2)	46 [35-64] 10 (43,5)	49 [35-60,3] 7(38,9)	0,936 0,348
rMSSD, мс <15 мс	34,5 [26,5-46] 1 (5,6)	26 [20-37] 2(8,7)	28 [23-42,3] 0	0,317 0,451
pNN50, мс <2 мс	3 [1,2-7] 7(38,9)	2,6 [1-6,8] 9 (39,1)	4,3 [2-7] 3 (16,7)	0,620 0,239

По результатам комплексного анализа ЧСС в покое, реакции артериального давления в ответ на ортостатическую пробу и временных параметров variability сердечного ритма 17 (28,8%) пациентам установлена КАН. Статистически значимых различий в частоте выявления КАН в группах выявлено не было.

У пациентов с диагностированной КАН выявлено статистически значимое повышение минимальной ЧСС по данным холтеровского мониторирования. Значения максимальной и средней ЧСС достоверно не различались в группах (Таблица 23).

Таблица 23 – Анализ ЧСС в зависимости от наличия и отсутствия КАН

Параметр	КАН нет (n=42)	КАН есть (n=17)	p
Минимальная ЧСС, уд. в мин	51,5 [45-54]	56 [51-62]	0,006
Максимальная ЧСС, уд. в мин	122,5 [111-131]	120 [106-131]	0,839
Средняя ЧСС, уд. в мин	72,2±7,4 (69,9-74,5)	76,8±9,8 (71,8-81,8)	0,056

3.6.5. Комплексный анализ данных кардиоглюкомониторирования

Пациенты обеих групп были разделены на подгруппы в зависимости от степени компенсации углеводного обмена. Пороговым был принят уровень HbA1c 7,0 %.

У пациентов группы 1 не было выявлено статистически значимых различий в значениях индексов variability ритма сердца, скорректированного интервала QT, циркадного индекса, ЧСС и количестве наджелудочковых и желудочковых экстрасистол в зависимости от степени

компенсации углеводного обмена. Отмечалась тенденция к более низкому значению SDANN у пациентов с уровнем HbA1c >7,0 % (p=0,055).

У пациентов группы 2 с HbA1c>7,0% отмечалось статистически значимое повышение минимальной и средней ЧСС по сравнению с пациентами с HbA1c <7,0%. В обеих подгруппах отмечалось существенное снижение SDANN относительно нормальных значений (Таблица 24).

Таблица 24 – Сравнительный анализ данных холтеровского мониторирования в зависимости от компенсации углеводного обмена

	Группа 1 (n=41)		p	Группа 2 (n=18)		p
	HbA1c < 7,0 % (n=22)	HbA1c >7,0 % (n=19)		HbA1c < 7,0 % (n=9)	HbA1c >7,0 % (n=9)	
Циркадный индекс	1,15±0,15	1,16±0,14	0,833	1,17 [1,1;1,3]	1,18 [1,1;1,2]	0,914
Корригированный интервал QT, мс	397,1±35,2	388,1±38,7	0,438	419 [389;426,5]	390 [384;404,5]	0,257
Минимальная ЧСС, уд/мин	53 [48,8;57]	52 [49;56]	0,627	45,8 ±7,3	54,4±5,5	0,012
Максимальная ЧСС, уд/мин	122,5 [110,5;129,3]	127 [120;133]	0,104	103 [98,5;128]	114 [106;130,5]	0,308
Средняя ЧСС, уд/мин	74,3±6,2	77,2 ±8,2	0,214	60 [57,5;67,5]	75 [70;80]	0,001
SDNN, мс	114 [103;154,5]	108 [90;133]	0,381	133,6±55	115,4±47,8	0,467
SDANN, мс	91 [85;99]	72 [56,3;94,8]	0,055	65,5 [60,3;113,5]	70,5 [54,8;160,5]	0,943
SDNNidx, мс	52,5 [38;62]	43 [37;56]	0,256	56 [36;61,5]	40 [32;86,5]	0,352
rMSSD, мс	33,5 [20,8;49]	28 [20;37]	0,41	40 [26;49]	25 [22;29,5]	0,119
pNN50, мс	3,5 [1;7]	3 [1;6,8]	0,912	5,4±4,7	4,5±2,8	0,598
Наджелудочковые экстрасистолы в ночное время	5 [2,5;8]	3 [1;10]	0,595	17 [5;51]	4 [1,5;19,5]	0,155
Наджелудочковые экстрасистолы в дневное время	16 [6;32]	10 [3;24]	0,303	40 [13,5;144,5]	20 [6;69,5]	0,397

Продолжение Таблицы 24

Максимальное количество наджелудочковых экстрасистол в час	4 [2;6,5]	2 [2;7]	0,369	9 [4;17]	5 [3;16,5]	0,421
Желудочковые экстрасистолы в ночное время	0 [0;16,5]	1 [0;59]	0,282	1 [0;20,5]	0 [0;2,5]	0,292
Желудочковые экстрасистолы в дневное время	1,5 [0;70,5]	3 [1;233]	0,321	2 [0;114]	1 [0;1,5]	0,373
Максимальное количество желудочковых экстрасистол в час	1 [0;14]	2 [1;28]	0,183	1 [0;14]	1 [0;1,5]	0,846

При проведении сравнительного анализа индексов variability сердечного ритма в зависимости от индекса MAGE выявлены достоверные различия: значения индексов variability сердечного ритма были ниже у пациентов с высокой variability гликемии (Таблица 25).

Таблица 25 – Анализ индексов variability сердечного ритма в зависимости от variability гликемии

Индекс variability сердечного ритма	MAGE >3,9 ммоль/л (n=28)	MAGE <3,9 ммоль/л (n=31)	p
SDNN, мс	108,5 [89,5-131]	114 [102-189]	0,097
SDANN, мс	83[69,5-94]	83[54-99]	0,860
SDNNi, мс	37,5 [31,5-55,8]	53 [42-60]	0,019
rMSSD, мс	24 [18-35]	34 [27-43]	0,01
PNN50, мс	2 [1-4,5]	6 [2-9]	0,008

Следующим этапом все пациенты были разделены на группы в зависимости от значения SDNN, соответствующего нормальной или сниженной variability сердечного ритма. Пороговым принято значение 100 мс. У пациентов с величиной индекса SDNN менее 100 мс наблюдались статистически значимо более высокие значения индекса CONGA в дневное время за период 24 часа (p=0,017) (Рисунок 10).

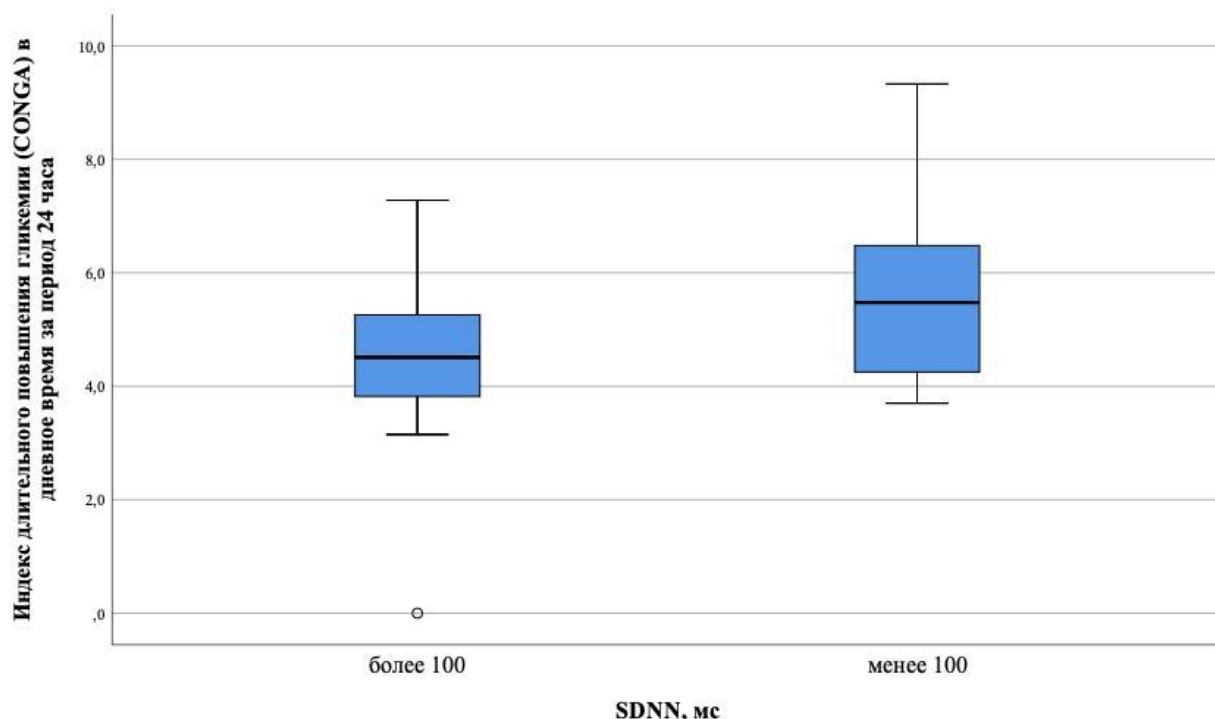


Рисунок 10 – Зависимость variability сердечного ритма от индекса CONGA в дневное время в период за 24 часа в группе 1

Также у пациентов с величиной индекса SDNN менее 100 мс мы провели сравнение частоты снижения variability сердечного ритма в зависимости от variability гликемии (Таблица 26).

Таблица 26 – Сравнение частоты снижения variability сердечного ритма в зависимости от variability гликемии по индексу MAGE

Индекс variability гликемии	SDNN<100 мс		p	ОШ; 95% ДИ
	Есть фактор	Нет фактора		
MAGE>3,9 ммоль/л	8 (72,7)	3 (27,3)	0,036	5,33; 1,16–24,6

В соответствии с полученными данными, частота сниженной variability сердечного ритма была статистически значимо выше в группе пациентов с высокой variability гликемии по сравнению с пациентами с низкой variability гликемии ($p=0,036$). Шансы снижения variability сердечного ритма у пациентов с высокой variability гликемии были в 5,33 раза выше, чем при низкой (95% ДИ: 1,16-24,6). Связь между признаками наличия низкой variability сердечного ритма и высокой variability гликемии была средней ($V=0,352$).

Нами был проведен сравнительный анализ частоты выявления КАН у пациентов в зависимости от индексов variability гликемии. В группе пациентов с КАН выявлено статистически значимое повышение индекса HbG1 ($p=0,017$) (Рисунок 11).

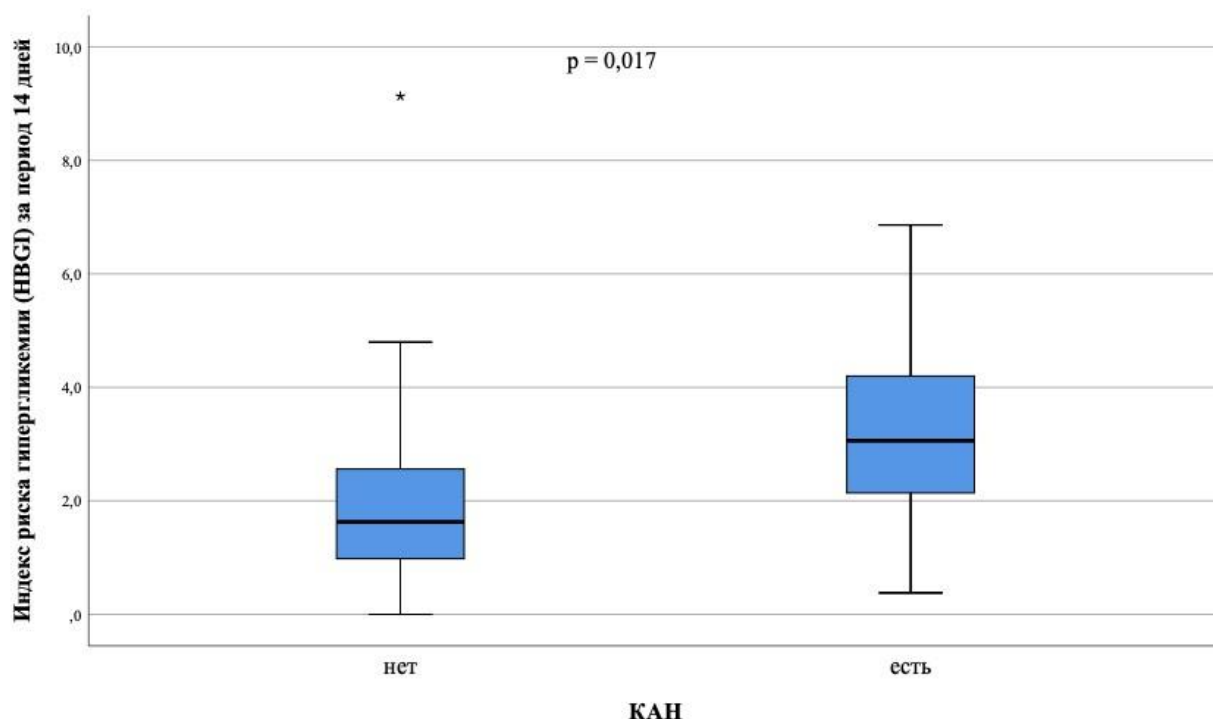


Рисунок 11 – Зависимость КАН от индекса риска гипергликемии (HbG1)

Частота КАН была статистически значимо выше у пациентов с высокой variability гликемии по индексу MAGE по сравнению с пациентами с низкой variability гликемии ($p=0,042$). Шансы развития КАН у пациентов с высокой variability гликемии были в 3,9 раза выше, чем при низкой variability гликемии (95% ДИ: 1,2-13,1). Связь между признаками наличия низкой variability сердечного ритма и высокой variability гликемии была средней ($V=0,295$) (Таблица 27).

Таблица 27 – Сравнительный анализ частоты выявления КАН у пациентов с низкой и высокой variability гликемии по индексу MAGE в группе 1

Параметр	MAGE>3,9		p	ОШ; 95% ДИ
	Есть фактор	Нет фактора		
КАН	12 (42,9)	5(16,1)	0,042	3,9; 1,2-13,1

В группе 1 при гипогликемии 2–3 степени отмечались статистически значимо более высокие значения индексов variability сердечного ритма (Таблица 28).

Таблица 28 – Анализ индексов ВСР при различных степенях гипогликемии в группе 1

Индекс вариабельности сердечного ритма	Гипогликемия 2–3 степени (n=18)	Гипогликемия 0–1 степени (n=15)	p
SDNN, мс	153,5[111;119]	90 [113;215]	0,002
SDANN, мс	90[83,5;98]	75[61,5;84]	0,38
SDNNidx, мс	58[5265;70,5]	45[41;52]	0,007
rMSSD, мс	152,5[39,5;288]	30 [25,5;32,5]	0,005
pNN50, мс	5,4[4,1;8,6]	2,6[1,5;6,3]	0,001

В группе 2 статистически значимых различий индексов вариабельности сердечного ритма в зависимости от степени гипогликемии выявлено не было (Таблица 29).

Таблица 29 – Анализ индексов вариабельности сердечного ритма при различных степенях гипогликемии в группе 2

Индекс вариабельности сердечного ритма	Гипогликемия 2–3 степени (n=9)	Гипогликемия 0–1 степени (n=5)	p
SDNN, мс	88[63;145]	119[107;169]	1
SDANN, мс	71[60;128]	-	0,643
SDNNidx, мс	51[35;74]	36[33;59]	0,167
rMSSD, мс	39[26;52]	25[23;27]	0,053
pNN50, мс	6,6 ±5,1 (1,3-11,9)	3,7±2,1 (1,1-6,4)	0,127

3.7. Исследование биомаркеров повреждения миокарда и хронического системного воспаления

Нами были исследованы уровни биомаркеров повреждения миокарда высокочувствительного тропонина I и NT-proBNP, а также маркера хронического системного воспаления высокочувствительного СРБ у пациентов двух групп. Выявлены статистически значимые различия в уровнях NT-proBNP: у пациентов группы 2 уровни были достоверно выше по сравнению с пациентами группы 1 (Таблица 30).

Таблица 30 – Сравнительная межгрупповая характеристика уровней биомаркеров повреждения миокарда и хронического системного воспаления

Параметр	Группа 1		³ Группа 2 (n=40)	p
	¹ Высокого риска (n=18)	² Очень высокого (n=28)		
Высокочувствительный СРБ	3,6 [1,5;6,9]	3,2 [1,4;8,1]	4,9 [1,2;9,6]	0,830
Высокочувствительный тропонин I	0,009 [0,006;0,016]	0,008 [0,006;0,018]	0,01 [0,0068;0,018]	0,872
NT-proBNP	80 [70,4;99,8]	69,7 [60,4;81,6]	118,5 [80,6;523]	<0,001 p ₂₋₃ <0,001

На основании данных медицинской документации дополнительно пациенты группы 2 были разделены на группу без установленной ХСН и группу с ХСН. Анализ сахароснижающей терапии в данных группах показал, что подавляющее большинство пациентов с ХСН получали в составе терапии производные сульфонилмочевины. Большая часть пациентов без ХСН получала иНГЛТ-2 (Таблица 31).

Таблица 31 – Сахароснижающая терапия у пациентов с установленной и не установленной ХСН

Терапия	Без ХСН (n=22)	С ХСН (n=18)	p
Комбинация с производными сульфонилмочевины	10 (45,5)	15 (83,3)	0,022
Комбинация с иНГЛТ-2	13 (59,1)	3(16,7)	0,01
Монотерапия метформином	4 (18,2)	2 (11,1)	0,673

При оценке уровня NT-proBNP у пациентов группы 2 в зависимости от наличия в составе сахароснижающей терапии производных сульфонилмочевины было выявлено статистически значимое повышение NT-proBNP у пациентов, получавших данную группу препаратов (Таблица 32). Значения NT-proBNP в группе 2 достоверно не различались в зависимости от наличия препаратов иНГЛТ-2 в составе сахароснижающей терапии, однако наблюдалась тенденция к более высоким значениям у пациентов, не получавших данные препараты (Таблица 33).

Таблица 32 – Уровень NT-proBNP у пациентов группы 2 в зависимости от наличия в составе терапии производных сульфонилмочевины

Показатель	С включением производных сульфонилмочевины (n=20)	Без включения производных сульфонилмочевины (n=14)	p
NT-proBNP, пг/мл	191,5 [69,6;1292,5]	95,8 [81;155,3]	0,008

Таблица 33 – Уровень NT-proBNP у пациентов группы 2 в зависимости от включения в состав терапии иНГЛТ-2

Показатель	С включением иНГЛТ-2 (n=16)	Без включения иНГЛТ-2 (n=24)	p
NT-proBNP, пг/мл	95 [63,2;232,5]	249,5 [84,7;1254,5]	0,062

При анализе значений высокочувствительного СРБ в подгруппе $\text{GMI}/\text{HbA1c} < 0,9$ отмечались более высокие значения медианы лабораторного показателя – 3,39 мг/л, в подгруппе $\text{GMI}/\text{HbA1c} > 0,9$ – 1,66 мг/л ($p=0,04$) (Рисунок 12).

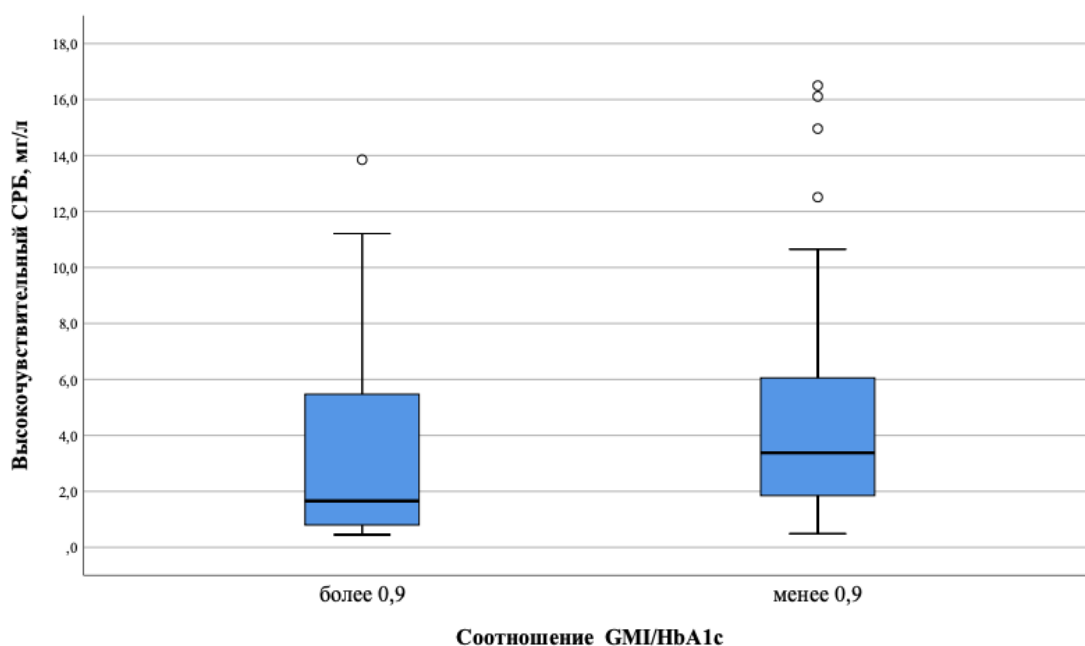


Рисунок 12 – Зависимость уровня высокочувствительного СРБ от соотношения $\text{GMI}/\text{HbA1c}$

3.8. Оценка риска хронической сердечной недостаточности

Проведена оценка ретроспективных данных результатов Эхо-КГ у 57 пациентов. Анализ данных выявил увеличенную массу левого желудочка и толщины задней стенки левого желудочка в диастолу у пациентов всех групп, статистически значимых отличий не выявлено. Отмечалась

тенденция к более низкой фракции выброса в подгруппе очень высокого риска группы 1 и в группе 2 по сравнению с подгруппой высокого риска (Таблица 34).

Таблица 34 – Сравнительная характеристика данных Эхо-КГ

Параметр	Группа 1		Группа 2 (n=31)	p
	Высокого риска (n=9)	Очень высокого риска (n=17)		
Фракция выброса, %	62 [57,5;64]	60 [59,5;64]	60 [55;62]	0,055
Масса миокарда левого желудочка, г	170 [170;250,3]	200,5 [121,5;234,3]	152 [152;175]	0,18
Индекс массы миокарда левого желудочка	79 [79;114,8]	100 [74;114]	91 [65,5;127]	0,513
E/e'	-	6 [4,4;10]	6,3 [4,1;10,6]	0,648
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст.	8 [8;17,8]	18 [11,3;23,5]	16 [7,3;25,8]	0,208
Толщина задней стенки левого желудочка, мм	11 [10;12]	12 [10;12]	11,5 [11;12]	0,7

Далее для пациентов группы 2 с наличием и отсутствием установленной ХСН по данным медицинской документации была использована шкала HFA-PEFF (Таблица 35).

Таблица 35 – Оценка вероятности наличия ХСНсФВ в соответствии со шкалой HFA-PEFF у пациентов группы 2

Баллы	ХСН нет (n=22)	ХСН есть (n=18)	p
≤1 (ХСНсФВ маловероятна)	19 (86,4)	2 (11,1)	< 0,001
2-4 (диагностическая неопределенность)	3 (13,6)	15 (83,3)	
≥ 5 (ХСНсФВ)	0	1 (5,6)	

Среди пациентов с установленной ХСН по данным медицинской документации 83,3% находились в диапазоне диагностической неопределенности; 13,6% пациентов с неустановленной ХСН по данным шкалы отнеслись к группе диагностической неопределенности.

При анализе сахароснижающей терапии в зависимости от количества баллов по шкале HFA-PEFF было выявлено, что большинство пациентов, имевших 2-4 балла и более 5 баллов, не получали иНГЛТ-2 (Таблица 36).

Таблица 36 – Наличие в составе терапии иНГЛТ-2 у пациентов с различной суммой баллов по шкале HFA-PEFF

Вид терапии	≤1	2-4	≥5	р
Без включения иНГЛТ-2	8 (38,1)	15 (83,3)	1 (100)	0,011
С включением иНГЛТ-2	13 (61,9)	3 (16,7)	0	

При сравнении частоты наличия диагностической неопределенности ХСН в зависимости от уровня HbA1c >7,0 % были получены следующие данные (Таблица 37):

Таблица 37 – Зависимость наличия диагностической неопределенности ХСН от уровня HbA1c >7,0 %

	Диагностическая неопределенность		р	ОШ; 95% ДИ
	Есть фактор	Нет фактора		
HbA1c >7,0 %	21 (95,5)	32 (50,8)	<0,001	21; 2,66-165,6

В соответствии с полученными данными, частота уровня HbA1c >7,0 % была статистически значимо выше в группе пациентов с диагностической неопределенностью по сравнению с пациентами, у которых ХСН была маловероятна ($p < 0,001$). Шансы диагностической неопределенности у пациентов с уровнем HbA1c >7,0 % были в 21 раз выше, чем у пациентов с маловероятной ХСН (95% ДИ: 2,66-165,6). Связь между признаками наличия диагностической неопределенности и уровнем HbA1c >7,0 % была сильной ($V=0,408$).

3.9. Прогнозирование сердечно-сосудистого риска при сахарном диабете 2 типа

При оценке зависимости вероятности выявления АССЗ от уровня NT-proBNP была получена ROC-кривая (Рисунок 13):

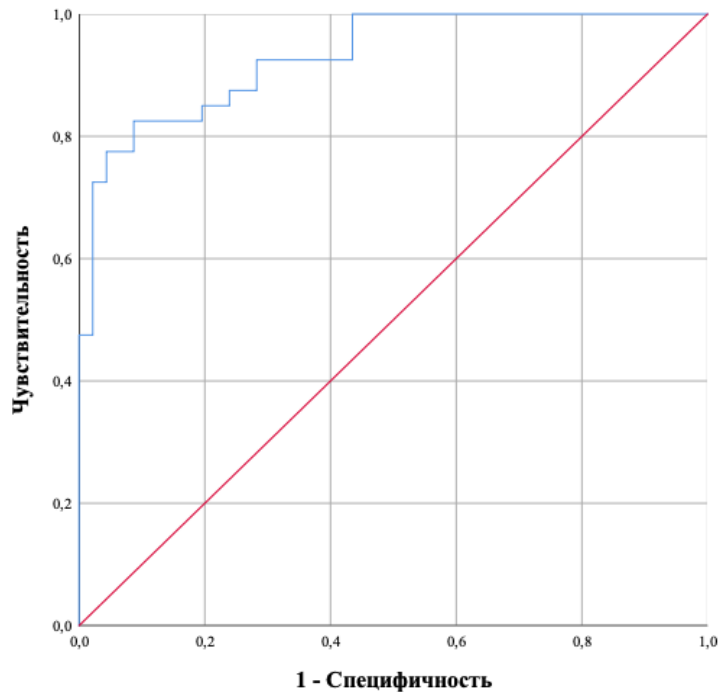


Рисунок 13 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности выявления АССЗ от значений NT-proBNP

Полученная ROC-кривая характеризовалась значением AUC $0,77 \pm 0,055$ (95%ДИ: 0,66-0,88). Модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Значение NT-proBNP в точке cut-off составило 77,5 нг/мл: при уровнях NT-proBNP выше 77,5 нг/мл отмечался высокий риск наличия АССЗ у пациентов с СД2. Чувствительность и специфичность модели при выбранном пороговом значении NT-proBNP составляла 82,5% и 63% соответственно.

Нами была разработана прогностическая модель для определения вероятности АССЗ и ХСН в зависимости от возраста, уровней HbA1c и NT-proBNP, а также приема статинов методом бинарной логистической регрессии. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением (1):

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\%$$

$$z = -17,5 + 0,17 * X_{\text{возр}} + 0,52 * X_{\text{HbA1c}} + 0,02 * X_{\text{NT-proBNP}} + 2,52 * X_{\text{статины}} \quad (1)$$

где p – вероятность наличия АССЗ (%), $X_{\text{возр}}$ – возраст (полных лет), $X_{\text{NT-proBNP}}$ – уровень NT-proBNP (нг/мл), X_{HbA1c} – уровень HbA1c (%), $X_{\text{статины}}$ – наличие факта приема статинов (0 – не принимают, 1 – принимают).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкера, модель (1) учитывает 70,3% факторов, определяющих вероятность наличия АССЗ и ХСН.

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, возраст, уровни HbA1c, NT-proBNP и прием статинов имели прямую связь с вероятностью наличия АССЗ и ХСН. Характеристики каждого из факторов представлены в Таблице 38.

Таблица 38 – Характеристики связи предикторов модели (1) с вероятностью наличия АССЗ и ХСН

Предикторы	Нескорректированное		Скорректированное	
	ОШ; 95%ДИ	р	ОШ; 95%ДИ	р
Возраст, годы	1,16; 1,09-1,2	<0,001	1,18; 1,07-1,3	0,001
HbA1c, %	1,38; 1,13-1,68	0,002	1,67; 1,17-2,4	0,005
NT-proBNP, пг/мл	1,02; 1,0-1,03	0,01	1,02; 1,0-1,04	0,007
Прием статинов	1,53; 0,61-3,85	0,37	12,4; 2,36-65,26	0,003

Пороговое значение логистической функции Р было определено с помощью метода анализа ROC-кривых. Полученная кривая представлена на рисунке 14.

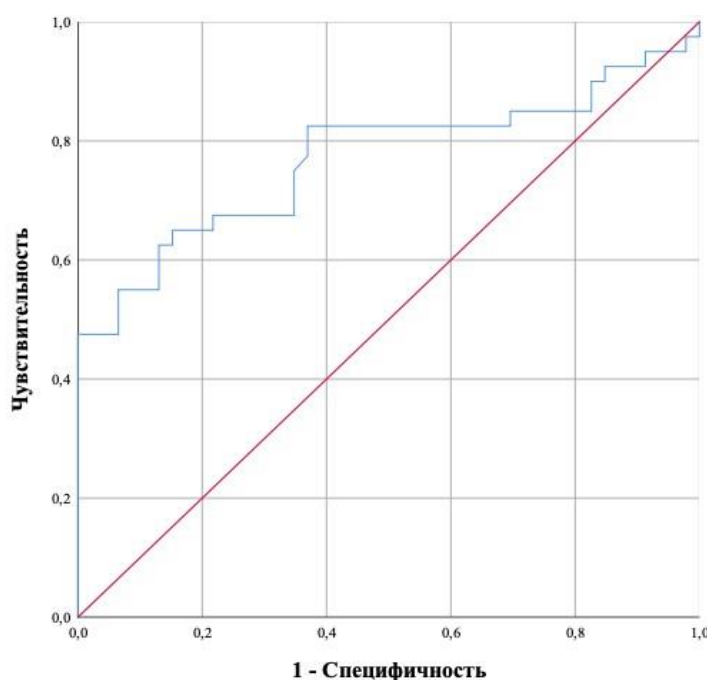


Рисунок 14 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности АССЗ и ХСН от значений прогностической функции (1)

Площадь под ROC-кривой составила $0,94 \pm 0,02$ (95% ДИ: 0,89-0,98). Значение логистической функции (1) в точке cut-off составило 54,9%. Модель была статистически значимой ($p < 0,001$). При значениях $P > 54,9\%$ определялся высокий риск наличия АССЗ и ХСН. При значениях $P < 54,9\%$ - низкий риск наличия АССЗ и ХСН. Чувствительность и специфичность модели (1) при данном пороговом значении составили 82,5% и 93,5% соответственно.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Известно, что возраст является независимым и немодифицируемым фактором риска развития АССЗ. При наличии СД2 дополнительный вклад в повышение риска АССЗ вносит и его длительность. В нашем исследовании пациенты группы 2, имеющие АССЗ в анамнезе, были достоверно старше и имели большую продолжительность СД2 по сравнению с пациентами группы 1. Более высокие значения массы тела и ИМТ наблюдались в группе 1, при этом в подгруппе очень высокого риска масса тела и ИМТ были выше, чем в подгруппе высокого риска. У пациентов группы 2 наблюдались более низкие значения массы тела и ИМТ, что, скорее всего, связано с потерей массы β -клеток и их дисфункцией на фоне длительного течения СД2. Этот факт подтверждается и более высокими уровнями HbA1c в группе 2. СКФ в группе 2 также была статистически значимо ниже по сравнению с пациентами группы 1, что обусловлено продолжительным течением СД2 [163].

В группе 2 отмечались более низкие уровни АЛТ и ЛПНП, что связано с более частым назначением статинов и приемом более высоких доз этих препаратов в данной группе.

Наше исследование подтвердило, что ССЗ у пациентов с СД2 часто имеют сочетанное течение, ХСН из них страдают 45%, ИБС – 50%, ЦВБ – 37,5%. Стенозирующим атеросклерозом магистральных артерий головы и шеи страдали у 27,5% пациентов с СД2. Мы отнесли пациентов с данной патологией к группе 2.

Значения традиционного индикатора гликемического контроля HbA1c по результатам исследования имели тенденцию к повышению в зависимости от категории сердечно-сосудистого риска: от более низких и даже целевых значений в группе 1 подгруппы высокого риска, более высоких в подгруппе очень высокого риска до абсолютно нецелевых в группе 2. Таким образом, наше исследование подтвердило теорию связи хронической гипергликемии с риском ССЗ.

Анализ влияния сахароснижающей терапии на общеклинические лабораторные показатели продемонстрировал, что у пациентов группы 2, получавших иНГЛТ-2, отмечаются более низкие уровни СОЭ. Недавние исследования показали, что иНГЛТ-2 оказывают противовоспалительное действие у пациентов с СД2, снижая уровни СРБ, фактора некроза опухоли- α и интерлейкина-6 [164]. Однако лишь немногие исследования оценивали влияние иНГЛТ-2 на уровень СОЭ. Так, в исследовании А. М. Arvunescu et al. были проанализированы пациенты с ХСН на фоне терапии препаратами группы иНГЛТ-2. Значения СОЭ в подгруппе ХСНснФВ были схожи до лечения (Т0) и через 6 месяцев от начала терапии иНГЛТ-2 (Т1) (28,95 мм/ч в Т0 и 28,18 мм/ч в Т1). Напротив, для категории пациентов с ХСН с умеренно сниженной фракцией выброса значения СОЭ увеличились со среднего значения 18,13 мм/ч в Т0 до значения 27,25 мм/ч в Т1. В категории ХСНсФВ значения СОЭ снизились со среднего значения 27,87 мм/ч

до 24,44 мм/ч [165]. В нашем исследовании подтвердилось положительное влияние иНГЛТ-2 у пациентов с АССЗ в анамнезе на уровень СОЭ.

Анализ данных УЗИ органов брюшной полости выявил тенденцию к более частой встречаемости гепатомегалии, а также достоверное повышение частоты выявления жировой инфильтрации поджелудочной железы у пациентов группы 1 в обеих подгруппах по сравнению с группой 2. Вопрос о том, развивается ли стеатоз поджелудочной железы при СД2, является предметом дискуссий. Исследования с помощью методов прижизненной визуализации показали повышенное содержание жира в поджелудочной железе при СД2 [166,167], но в исследованиях, проведенных при аутопсии, таких изменений не обнаруживалось [168,169]. Вероятно, данные нашего исследования о снижении частоты стеатоза поджелудочной железы у пациентов группы 2 связаны с возрастом и длительностью течения СД2 в этой группе, а также закономерным развитием фиброза или атрофией ацинусов поджелудочной железы с замещением имевшейся возможно ранее жировой ткани на соединительную. Наличием фиброза, атрофией ацинусов поджелудочной железы также можно объяснить и более высокие значения показателей контроля гликемии у пациентов группы 2 [170].

В последнее время появились данные о связи СД2 с изменениями на ЭКГ, что повлекло за собой череду исследований, посвященных диагностике СД2 и предиабета по данным ЭКГ [171, 172]. В нашем исследовании все участники были с установленным ранее диагнозом СД2. Статистически значимых различий в параметрах ЭКГ в зависимости от степени сердечно-сосудистого риска, наличия АССЗ или гликемического контроля выявлено не было.

Анализ данных НМГ продемонстрировал, что у пациентов обеих групп время в целевом диапазоне составило более 70%. Однако, несмотря на отсутствие статистически значимой разницы, пациенты группы 1 проводили больше времени в диапазоне нормальной гликемии, чем пациенты группы 2. Коэффициент вариабельности у всех пациентов был ниже 36%.

Проведенное исследование не выявило статистически значимой разницы в уровнях GMI у пациентов обеих групп, однако уровни HbA1c в группах достоверно различались. Значение HbA1c в обеих группах были выше значений GMI, разница между показателями составила более 0,5%. Разница более 0,5% встречалась достоверно чаще у пациентов группы 1 по сравнению с группой 2. Более низкие уровни GMI по сравнению с HbA1c объясняются средними значениями глюкозы по данным НМГ. Ранее проведенные исследования выявили, что снижение GMI по отношению к HbA1c наблюдается при кратковременных периодах низких уровней глюкозы. Имеющиеся данные указывают, что разница между HbA1c и GMI чаще остается достаточно стабильной для каждого человека на протяжении времени [173]. Возможно, это может быть связано с более низкой скоростью обновления или высокой скоростью гликирования эритроцитов, а также вследствие других факторов [58]. По данным некоторых исследований, СД2

был связан с увеличением разницы между GMI и HbA1c. Есть предположения, что ИМТ является значимым фактором, увеличивающим отклонения между двумя показателями. Одна из гипотез предполагает, что у пациентов с избыточной массой тела или ожирением и СД2 точность измерений с помощью НМГ страдает из-за снижения циркуляции крови в подкожной жировой клетчатке. Это приводит к меньшей диффузии глюкозы в области установки датчика и, следовательно, к более низким значениям глюкозы [174, 175]. Ожирение и СД2 также связаны с интерстициальным отеком и хроническим воспалением жировой ткани, что может влиять на различия в значениях HbA1c и GMI [176,177]. В нашем исследовании связи между ИМТ и разницей между HbA1c и GMI обнаружено не было.

Некоторые исследования изучали связь возраста и разницы между HbA1c и GMI. Полученные данные оказались противоречивыми. В одних исследованиях было установлено, что возраст являлся независимым предиктором разницы между GMI и HbA1c [178,179]. Другие исследования подобной связи не обнаружили [59,180,181]. Наше исследование также не выявило ассоциации возраста и разницы между HbA1c и GMI.

Различия между HbA1c и GMI могут означать, что пациенты с СД2 чаще имеют более высокий статус гликирования, в связи с чем повышаются риски гипогликемии при интенсификации терапии [182]. Для подтверждения данной теории необходимы дополнительные исследования. Соотношение GMI/HbA1c<0,9 также может указывать на фенотип быстрого гликирования [183]. Соотношение GMI/HbA1c изучалось в основном на пациентах с СД 1 типа. Была показана связь между GMI/HbA1c и доклиническим атеросклерозом сонных артерий у пациентов старше 48 лет [63]. Данные о связи GMI/HbA1c с микрососудистыми осложнениями СД противоречивы. В нашем исследовании пациенты, имевшие GMI/HbA1c <0,9, были моложе, чем пациенты с GMI/HbA1c>0,9. Фенотип быстрого гликирования имели пациенты с медианой возраста 51 год против медианы 61,5 лет с GMI/ HbA1c>0,9.

Проведенное исследование позволяет предположить о сильной прямой взаимосвязи между показателями метаболического здоровья (триглицериды, ЛПОНП) и GMI у пациентов с АССЗ в анамнезе. Необходимо отметить, что ассоциация между HbA1c и параметрами липидного спектра была средней силы, либо не выявлялась. Учитывая как риски и неблагоприятные исходы гипогликемии, так и возможное влияние гипергликемии на метаболические показатели у пациентов с АССЗ в анамнезе, необходим тщательный гликемический и метаболический контроль этой группы пациентов с целью вторичной профилактики осложнений. Проведение НМГ таким пациентам может дать более детальную информацию [163].

Гипогликемические состояния испытывали 79,7% пациентов обеих групп по данным НМГ. Частота гипогликемии 3 степени была выше в группе 2, что согласуется с предыдущими исследованиями. В частности, исследование EXSCEL продемонстрировало двунаправленный

характер связи между тяжелой гипогликемией и сердечно-сосудистыми событиями при СД2 [184].

Мы обнаружили, что уровень GMI ассоциируется с гипогликемией любой степени тяжести в отличие от HbA1c. Полученные результаты согласуются с тем, что ограничением применения HbA1c является отсутствие информации об острых гликемических колебаниях, в частности о гипогликемии [3]. Учитывая, что GMI отражал факт не только тяжелой гипогликемии, но и гипогликемии 1–2 степени, это может расширить рекомендации по применению НМГ среди пациентов с СД2 на пероральной сахароснижающей терапии, особенно с высоким и очень высоким риском АССЗ.

Прием производных сульфонилмочевины (гликлазида МВ и глимепирида) в составе терапии был независимым фактором риска гипогликемии 3 степени среди всех пациентов. Известно, что пациенты, получающие производные сульфонилмочевины, имеют высокий риск гипогликемии, которая, в свою очередь, увеличивает риски неблагоприятных исходов ССЗ. Гипогликемия 3 степени была связана со смертностью в исследовании ACCORD [185]. Связь гипогликемии 3 уровня со смертностью была также обнаружена в исследовании ADVANCE и в клинической практике [186].

Проведенное исследование выявило статистически значимые различия в индексах вариабельности гликемии в зависимости от наличия того или иного класса препаратов в составе пероральной сахароснижающей терапии в обеих группах. Так, у пациентов группы 1 прием иНГЛТ-2 не влиял на параметры вариабельности гликемии, тогда как пациенты, получавшие производные сульфонилмочевины, имели более высокие значения времени в целевом диапазоне, SD, CONGA, LI, J-индекса, HBGI, MAGE, MAG. Однако прием производных сульфонилмочевины в группе 1 не влиял на параметры вариабельности гликемии, связанные с гипогликемией. У пациентов группы 1, находившихся на монотерапии метформином, отмечалась более низкая вариабельность гликемии в отсутствие значимых различий в отношении рисков гипер- и гипогликемии.

У пациентов группы 2 отмечались статистически значимые различия параметров вариабельности гликемии в зависимости от наличия в составе терапии препаратов иНГЛТ-2: SD, LI, J-индекс, MAGE были статистически значимо выше у пациентов, получавших препараты данной группы. Параметры вариабельности гликемии SD, LI, MAGE были достоверно выше у пациентов, получавших производные сульфонилмочевины. Различий в индексах вариабельности гликемии при монотерапии метформином в сравнении с многокомпонентной терапией в группе 2 выявлено не было.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что пероральная сахароснижающая терапия и степень сердечно-сосудистого риска или наличие АССЗ оказывают сочетанное

действие на вариабельность гликемии у пациентов с СД2. Это согласуется с данными предыдущих исследований: было показано, что индекс MAGE у пациентов с СД2 и ИБС был выше, чем у пациентов с СД2 без ИБС [187]. В отношении сочетанного влияния других индексов вариабельности гликемии и сахароснижающей терапии на риски АССЗ данных недостаточно.

Все пациенты нашего исследования не имели по данным медицинской документации диагноза КАН. КАН была установлена в ходе проведения исследования на основании ЧСС в покое, реакции АД в ответ на ортостатическую пробу, а также индексов вариабельности сердечного ритма. В зависимости от категории сердечно-сосудистого риска различий в частоте встречаемости КАН обнаружено не было. При детальном изучении ЧСС в группах выявлено достоверное снижение средней и максимальной ЧСС у пациентов группы 2 по сравнению с пациентами группы 1 высокого риска [188].

Следует отметить, что в исследованиях, проведенных ранее, чаще наблюдалось увеличение ЧСС при СД2, что было связано с более высокими уровнями HbA1c и более низкой СКФ. В нашем исследовании пациенты группы 2 имели более продолжительный стаж СД, более высокие уровни HbA1c, более низкую СКФ по сравнению с группой 1, однако, по-видимому, на ЧСС в данной группе в большей степени влиял возраст. Кроме того, на среднюю и максимальную ЧСС в данной группе непосредственно влияли АССЗ [188]. Учитывая то, что у пациентов с СД2 нередко диагностируется брадикардия и возникает необходимость установки кардиостимулятора, снижение средней и максимальной ЧСС у пациентов с СД2 и АССЗ может быть неблагоприятным прогностическим фактором [189].

Известно, что КАН является фактором риска аритмий и неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Предыдущие исследования показали связь между тяжестью КАН и количеством желудочковых аритмий, особенно в ночное время [190]. Наше исследование показало, что практически у всех пациентов, включенных в исследование, по результатам холтеровского мониторирования регистрировались наджелудочковые экстрасистолы независимо от категории сердечно-сосудистого риска. Максимальное количество наджелудочковых экстрасистол в час наблюдалось достоверно чаще в группе 2 с медианой 6,5. Данный параметр может также служить фактором риска неблагоприятного исхода, однако для этого требуется проведение дополнительных исследований на большей выборке пациентов [188].

В выполненном исследовании у всех пациентов отмечалось снижение значения индекса SDANN ниже референсных диапазонов, что свидетельствует о преобладании парасимпатического тонуса вегетативной нервной системы.

В ходе анализа индексов вариабельности сердечного ритма в зависимости от степени компенсации углеводного обмена было выявлено, что у пациентов группы 2 уровень HbA1c >7% ассоциирован с повышением минимальной и средней ЧСС по сравнению с уровнем HbA1c <7%.

Эти результаты согласуются с предыдущими исследованиями, в которых увеличение ЧСС было связано с развитием СД2 [90].

Имеющиеся данные свидетельствуют о связи вариабельности гликемии со сниженной вариабельностью сердечного ритма при СД [191, 192]. В более ранних исследованиях продемонстрирована зависимость частотных характеристик вариабельности сердечного ритма от вариабельности гликемии, а также проведена оценка вариабельности сердечного ритма по данным амбулаторного гликемического профиля, но без учета индексов вариабельности гликемии [17, 193]. В нашем исследовании у пациентов с высокой вариабельностью гликемии, определенной по индексу MAGE, выявлено снижение вариабельности сердечного ритма в соответствии с временными индексами SDNNi, rMSSD, PNN50. Статистически значимые изменения индексов вариабельности сердечного ритма в зависимости от вариабельности гликемии наблюдались только у пациентов группы 1: при сниженной вариабельности сердечного ритма мы наблюдали увеличение значений индексов CONGA и MAGE. У пациентов группы 2 подобных изменений обнаружено не было.

Гипогликемические состояния также оказывают влияние на вариабельность сердечного ритма. В норме при гипогликемии наблюдаются вегетативные реакции, включающие в том числе увеличение вариабельности сердечного ритма в качестве адаптационного механизма. Проведенное исследование показало, у пациентов группы 1 при гипогликемии 2–3 степени реакция вегетативной нервной системы оставалась сохранной – наблюдалось статистически значимое увеличение значений индексов вариабельности сердечного ритма по сравнению с гипогликемией 0–1 степени. У пациентов группы 2 достоверных различий в значениях индексов вариабельности сердечного ритма при гипогликемиях 0–1 степени и 2–3 степени не наблюдалось, что свидетельствует о снижении или утрате вегетативной нервной системы способности к реакции на гипогликемию. Это может быть связано как с длительностью СД2, так и с неудовлетворительным гликемическим контролем и наличием осложнений СД2.

Вопрос скринингового метода диагностики КАН является открытым. Предыдущие исследования данных холтеровского мониторинга проводились на основе сравнений групп пациентов с СД2 и без нарушений углеводного обмена, оценивалась ЧСС в покое [194]. Исследований среди пациентов с СД2 в зависимости от степени сердечно-сосудистого риска, а также оценки максимальной ЧСС ранее не проводилось. При анализе данных ЭКГ и холтеровского мониторинга в зависимости от наличия или отсутствия КАН мы выявили более высокие значения ЧСС в покое при проведении ЭКГ, минимальной ЧСС при холтеровском мониторинге в группе пациентов с КАН. Также выявлена зависимость КАН от индекса риска гипергликемии по результатам НМГ. При этом зависимости КАН от уровня HbA1c выявлено не было. Известно, что гипергликемия связана с развитием ишемии и атрофии вегетативных

нервных волокон, иннервирующих сердечную и сосудистую ткани [195]. Поэтому оценка контроля углеводного обмена с помощью НМГ в отличие от определения уровня HbA1c дает более детальное представление о вариабельности гликемии и трендах, включая риски гипо- и гипергликемии, с возможностью выделения групп риска по развитию КАН.

Анализ значений биомаркеров повреждения миокарда выявил статистически значимое повышение уровня NT-proBNP у пациентов группы 2, что объясняется наличием у этих пациентов документально подтвержденных АССЗ и /или ХСН.

По данным комплексного метаанализа 5 рандомизированных контролируемых исследований (EMPEROR-Preserved, DELIVER, DAPA-HF, EMPEROR-Reduced, SOLOIST-WHF) иНГЛТ-2 снижают риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности у широкого круга пациентов с сердечной недостаточностью [196]. Еще один метаанализ 12 рандомизированных клинических исследований показал, что иНГЛТ-2 снижали уровни NT-proBNP более эффективно, чем плацебо [197]. В нашем исследовании также были получены результаты, отражающие положительное влияние иНГЛТ-2 на уровень NT-proBNP. С другой стороны, у пациентов, получавших производные сульфонилмочевины в составе сахароснижающей терапии, мы обнаружили повышенные уровни NT-proBNP по сравнению с пациентами, не получавших препараты сульфонилмочевины. Ранее проведенные исследования также продемонстрировали связь терапии производными сульфонилмочевины с повышением уровня NT-proBNP [198].

Несмотря на то, что течение СД2 в целом характеризуется повышенными уровнями высокочувствительного СРБ [199], в проведенном исследовании более высокие уровни данного показателя наблюдались у пациентов с СД2 и фенотипом быстрого гликирования.

По результатам анализа данных Эхо-КГ выявлены увеличение массы миокарда левого желудочка и толщины задней стенки левого желудочка в диастолу у пациентов всех групп, однако статистически значимых межгрупповых различий не было.

Так как диагностика ХСН в задачи исследования не входила, мы использовали данные медицинской документации, в соответствии с которой пациенты группы 2 были разделены на подгруппы с установленной ХСН и без ХСН. Мы использовали шкалу HFA-PEFF с целью уточнения диагноза ХСН. Было обнаружено, что 83,3% пациента с установленной ранее ХСН и 13,6% без ХСН находились в диапазоне диагностической неопределенности. Статистически значимое большинство этих пациентов не получали иНГЛТ-2 и имели уровень HbA1c >7%.

Предыдущие исследования установили, что в отличие от пациентов с симптоматической ХСН, при которой концентрация NT-proBNP напрямую ассоциирована с выраженностью дисфункции миокарда по данным Эхо-КГ, у пациентов с СД2 с диабетической кардиомиопатией уровень NT-proBNP не коррелировал с субклиническими эхокардиографическими отклонениями.

Кроме того, существуют факторы, при которых концентрации NT-proBNP могут оставаться низкими несмотря на наличие ХСН: высокий ИМТ, пожилой возраст, более высокая СКФ, инсулинорезистентность, сопутствующее применение агонистов рецепторов ГПП-1 [200-203]. В таких случаях концентрация NT-proBNP, вероятно, значительно ниже диагностического порога при ХСН [204]. В нашем исследовании с помощью ROC-кривой мы рассчитали пороговое значение NT-proBNP для пациентов с СД2 – 77,5 нг/мл. Данная отрезная точка может использоваться для диагностики доклинической стадии диабетической кардиомиопатии [205].

Разработанная модель оценки 10-летнего риска ССЗ у пациентов с СД2 SCORE2-Diabetes не включает данные о применении лекарственных средств. Также модель SCORE2-Diabetes не включает оценку риска развития доклинической стадии ХСН при СД2. Нами разработана прогностическая модель для оценки вероятности АССЗ и ХСН в зависимости от возраста, HbA1c, NT-proBNP и приема статинов. При значениях $P > 54,9\%$ определялся высокий риск наличия АССЗ и ХСН. При значениях $P < 54,9\%$ - низкий риск наличия АССЗ и ХСН [205].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования установлено, что нецелевые значения HbA_{1c}, длительность СД2 и наличие АССЗ ассоциированы с более низкими значениями ИМТ и СКФ. Более низкие уровни АЛТ и ЛПНП при АССЗ обусловлены приемом гиполипидемической терапии статинами.

Выявленное снижение частоты стеатоза поджелудочной железы у пациентов группы 2 связано с возрастом и длительным течением СД2, а также возможным развитием фиброза или атрофией ацинусов поджелудочной железы. Для уточнения возможных причин полученных результатов требуются дальнейшие исследования.

Несмотря на то, что время в целевом диапазоне является стандартизованным параметром при анализе НМГ, новый показатель времени в нормальной гликемии не менее важно учитывать. Для этого требуются дальнейшие исследования на более крупных выборках.

Гипогликемия 3 степени может быть серьезным фактором риска как гипогликемий в будущем, так и прогрессии АССЗ.

Прием производных сульфонилмочевины (даже с относительно низким гипогликемическим риском), все еще остается фактором риска тяжелой гипогликемии независимо от наличия макрососудистых осложнений. Уровень GMI связан с наличием гипогликемических состояний и может служить индикатором гипогликемии.

Взаимосвязь уровней триглицеридов и ЛПОНП с GMI у пациентов с АССЗ в анамнезе может дать понимание о дополнительных факторах прогрессии ССЗ.

У пациентов с СД2 с АССЗ в анамнезе выявлено снижение средней и максимальной ЧСС, увеличение максимального количества наджелудочковых экстрасистол в час по данным холтеровского мониторирования, что, вероятно, связано с возрастом и изменениями в миокарде вследствие АССЗ. Данные параметры могут служить маркерами недиагностированных АССЗ у пациентов с СД2.

У пациентов без АССЗ сохранена реакция вегетативной нервной системы на изменения гликемии. Напротив, у пациентов с АССЗ и ХСН в анамнезе способность вегетативной нервной системы реагировать на вариабельность гликемии утрачивается.

Увеличение ЧСС в покое и минимальной ЧСС во время сна могут быть использованы в качестве маркеров КАН. Зависимость КАН от индекса риска гипергликемии по данным НМГ диктует о необходимости более широкого применения данного метода контроля гликемии среди пациентов с СД2.

Неудовлетворительный гликемический контроль, прием производных сульфонилмочевины, отсутствие в составе терапии иНГЛТ-2 у пациентов с АССЗ ассоциированы

с установленной ХСН или диагностической неопределенностью в соответствии со шкалой HFA-PEFF.

Для пациентов с СД2 пороговый уровень NT-proBNP для диагностики ХСН гораздо ниже, чем для общей популяции.

Разработанная прогностическая модель может быть дополнением к модели SCORE-2 Diabetes в стратификации риска развития ССЗ, в том числе ХСН.

ВЫВОДЫ

1. Во всей обследованной популяции пациентов с СД2 были выявлены различия в уровнях HbA1c и GMI: разница между HbA1c и GMI составила от 0,8% до 1,3% в пользу более низких значений GMI. Соотношение GMI/HbA1c менее 0,9 ассоциировано с более высокими значениями высокочувствительного СРБ.
2. Уровень GMI, но не HbA1c ассоциируется с гипогликемией любой степени тяжести. Частота гипогликемии 3 по данным НМГ степени выше у пациентов с имеющимися ССЗ. Прием производных сульфонилмочевины 2-го и 3-го поколения (гликлазида МВ и глимепирида) в составе сахароснижающей терапии является независимым фактором риска гипогликемии 3 степени по данным НМГ. У пациентов без ССЗ реакция вегетативной нервной системы на гипогликемию остается сохранной, тогда как у пациентов с ССЗ наблюдается снижение или утрата способности вегетативной нервной системы к реакции на гипогликемию.
3. Снижение средней и максимальной ЧСС у пациентов с СД2 и АССЗ может быть неблагоприятным прогностическим фактором. Для всех пациентов с СД2 характерно преобладание парасимпатического тонуса вегетативной нервной системы.
4. КАН ассоциирована с высокими значениями ЧСС в покое при проведении ЭКГ, минимальной ЧСС при холтеровском мониторинге, а также с индексом риска гипергликемии. Зависимости наличия КАН от уровня HbA1c не выявлено.
5. Производные сульфонилмочевины негативно влияют на параметры вариабельности гликемии. иНГЛТ-2 у пациентов без ССЗ могут способствовать снижению вариабельности гликемии, тогда как у пациентов с ССЗ данного эффекта не оказывают. Монотерапия метформином у пациентов без ССЗ также может способствовать снижению вариабельности гликемии.
6. Значение NT-proBNP более 77,5 нг/мл при СД2 свидетельствует о высоком риске развития субклинической ХСН и является показанием к назначению иНГЛТ-2.
7. Разработанная прогностическая модель с высокой степенью чувствительности (82,5%) и специфичности (93,5%) позволяет оценить риск развития ССЗ у пациентов с СД2.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. НМГ является необходимым и обязательным инструментом управления для всех пациентов с СД2.
2. Пациентам с СД2 рекомендовано кардиоглюкомониторирование с помощью совместного использования НМГ и холтеровского мониторирования, которое позволяет в ряде случаев выявить субклинические нарушения со стороны вегетативной нервной и сердечно-сосудистой систем.
3. Для диагностики субклинической ХСН при СД2 необходимо использовать более низкие пороговые значения NT-proBNP (77,5 нг/мл), чем для общей популяции.
4. Пациентам с ССЗ следует избегать назначения производных сульфонилмочевины, выбор пероральных сахароснижающих препаратов следует делать в пользу иНГЛТ-2.
5. Полученные значения NT-proBNP и прогностическая модель могут лечь в основу калькулятора для оценки риска развития ССЗ у пациентов с СД2.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. Продолжить изучение параметров кардиоглюкомониторирования у пациентов с СД2 с целью определения рисков ССЗ.
2. Продолжить разработку алгоритма диагностики КАН с помощью параметров холтеровского мониторирования и НМГ.
3. Продолжить изучение порогового уровня NT-proBNP для диагностики доклинической стадии ХСН у пациентов с СД2.
4. Возможна разработка калькулятора для оценки риска развития ССЗ, в том числе ХСН, у пациентов с СД2.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АЛТ - аланинаминотрансфераза
- АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания
- АСТ – аспаргатаминотрансфераза
- ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1
- ДИ – доверительный интервал
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы-4
- ИМТ – индекс массы тела
- иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа
- КАН – кардиоваскулярная форма автономной нейропатии
- ЛПВП – липопротеины высокой плотности
- ЛПНП – липопротеины низкой плотности
- ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности
- НМГ – непрерывное мониторирование глюкозы
- ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
- СД – сахарный диабет
- СД2 – сахарный диабет 2 типа
- СКФ – скорость клубочковой фильтрации
- СОЭ – скорость оседания эритроцитов
- СРБ – С-реактивный белок
- ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
- ХБП – хроническая болезнь почек
- ХСН – хроническая сердечная недостаточность
- ХСНсФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса
- ЦВБ – цереброваскулярная болезнь
- ЧСС – частота сердечных сокращений
- ЭКГ – электрокардиография
- Эхо-КГ – эхокардиография
- АНА/АСС – целевая группа Фонда Американского колледжа кардиологии и Американской кардиологической ассоциации
- CONGA – индекс длительного повышения гликемии
- GMI – индикатор контроля уровня глюкозы
- HbA1c – гликированный гемоглобин

HbG1 – индекс риска гипергликемии

J-индекс – скорость изменений уровня глюкозы в дневные периоды

LBGI – индекс риска гипогликемии

LI – индекс лабильности гликемии

MAG – скорость изменения гликемии в час

MAGE – средняя амплитуда колебаний гликемии

NT-proBNP – N-концевой про-B-типа натрийуретический пептид

SD – стандартное отклонение

SDANN – стандартное отклонение среднего значения последовательных 5-минутных интервалов между нормальными интервалами

SDANNidx – стандартное отклонение усредненных за 5 минут значений интервалов RR

SDNN – стандартное отклонение всех интервалов между нормальными интервалами

SDNNidx – среднее значение стандартного отклонения всех интервалов между нормальными интервалами в каждом 5-минутном интервале в течение 24 часов

pNN50 – количество пар смежных интервалов между нормальными интервалами, различающимися более чем на 50 мс во всей записи, деленное на общее количество интервалов между нормальными интервалами

rMSSD – среднеквадратичное значение последовательных разностей соседних интервалов RR

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 11th edition of the IDF Diabetes Atlas: global, regional, and national diabetes prevalence estimates for 2024 and projections for 2050 / I. Genitsaridi, P. Salpea, A. Salim [et al.] // *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. – 2025. – P. 149-156. – DOI: 10.1016/S2213-8587(25)00299-2.
2. Профессиональный всероссийский ресурс по нозологиям диабета под эгидой Эндокринологического Научного Центра: офиц. сайт. - URL <https://sd.diaregistry.ru/content/o-proekte.html#content> (дата обращения: 18.02.2026).
3. Glycemic Goals and Hypoglycemia: Standards of Care in Diabetes—2025 / American Diabetes Association Professional Practice Committee // *Diabetes Care*. – 2025. Vol. 48. – № 1. – P. S128–S145. – DOI: 10.2337/dc25-S006.
4. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / M. J. Davies, V. R. Aroda, B. S. Collins [et al.] // *Diabetologia*. –2022. – Vol. 65. – P. 1925-1966. DOI:10.1007/s00125-022-05787-2.
5. The Association of Severe Hypoglycemia With Incident Cardiovascular Events and Mortality in Adults With Type 2 Diabetes / A. K. Lee, B. Warren, C. J. Lee [et al.] // *Diabetes Care*. – 2018. – Vol. 41. – № 1. – P. 104-111. DOI: 10.2337/dc17-1669.
6. Validation of time in range as an outcome measure for diabetes clinical trials / R. W. Beck, R.M. Bergenstal, T. D. Riddlesworth [et al.] // *Diabetes Care*. – 2019. – Vol. 42. – №3. – P. 400-405. DOI: 10.2337/dc18-1444.
7. Association of time in range, as assessed by continuous glucose monitoring, with diabetic retinopathy in type 2 diabetes / J. Lu, X. Ma, J. Zhou [et al.] // *Diabetes Care*. – 2018.– Vol. 41.–P. 2370–2376. DOI: 10.2337/dc18-1131.
8. Glucose time in range and peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease / L. Mayeda, R. Katz, I. Ahmad [et al.] // *BMJ Open Diabetes Res Care*. – 2020. – Vol. 8.– № 1. – P. e000991. DOI: 10.1136/bmjdr-2019-000991.
9. Increased Derived Time in Range Is Associated with Reduced Risk of Major Adverse Cardiovascular Events, Severe Hypoglycemia, and Microvascular Events in Type 2 Diabetes: A Post Hoc Analysis of DEVOTE / R.M. Bergenstal, E. Hachmann-Nielsen, K. Kvist [et al.] // *Diabetes Technol Ther*. – 2023. – Vol. 26.– № 6. – P. 378-383. DOI: 10.1089/dia.2022.0447.
10. Glycaemic variability in diabetes: clinical and therapeutic implications / A. Ceriello, L. Monnier, D. Owens [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol*. – 2019. – Vol. 7. – P. 221–230. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30136-0.

11. Glycemic variability and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes / M. Martinez, J. Santamarina, A. Pavesi [et al.] // *BMJ Open Diabetes Research & Care*. – 2021. – Vol. 9. – P. e002032. DOI: 10.1136/bmjdr-2020-002032.
12. Jackson, M. A. Type 2 Diabetes and the Use of Real-Time Continuous Glucose Monitoring / M. A. Jackson, A. Ahmann, V. N. Shah // *Diabetes Technology & Therapeutics*. – 2021. – Vol. 23. – № S1. – P. S27–S34. – DOI: 10.1089/dia.2021.0007.
13. Cardiac autonomic dysfunction in type 2 diabetes - effect of hyperglycemia and disease duration / M. P. Tarvainen, T. P. Laitinen, J. A. Lipponen [et al.] // *Frontiers in Endocrinology*. – 2014. – Vol. 5. – P. 130. – DOI: 10.3389/fendo.2014.00130.
14. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC) / N. Marx, M. Federici, K. Schütt [et al.] // *European Heart Journal*. – 2023. – Vol. 44. – № 39. – P. 4043-4140. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad192.
15. The fluctuation in sympathetic nerve activity around wake-up time was positively associated with not only morning but also daily glycemic variability in subjects with type 2 diabetes / Y. Matsushita, Y. Takata, R. Kawamura [et al.] // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2019. – Vol. 152. – P. 1-8. – DOI: 10.1016/j.diabres.2019.04.029.
16. Zhang, J. W. Association of silent hypoglycemia with cardiac events in non-diabetic subjects with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary interventions / J. W. Zhang, Y. J. Zhou // *BMC Cardiovasc Disord*. – 2016. – Vol. 16. – P. 75. – DOI: 10.1186/s12872-016-0245-z.
17. Klimontov, V. V. Heart rate variability is associated with interstitial glucose fluctuations in type 2 diabetic women treated with insulin / V. V. Klimontov, N. E. Myakina, N. V. Tyan // *Springerplus*. – 2016 – Vol. 5. – P. 337. – DOI: 10.1186/s40064-016-1932-z.
18. Relationship between NT-proBNP, echocardiographic abnormalities and functional status in patients with subclinical diabetic cardiomyopathy / P. Gouda, Y. Liu, J. Butler [et al.] // *Cardiovasc Diabetol*. 2024. – Vol. 23. – № 1. – P. 281. – DOI: 10.1186/s12933-024-02378-w.
19. World Health Organization: official website. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. (WHO, 1999) [Electronic resource] – URL: <https://iris.who.int/handle/10665/66040>.
20. Yun, J. S. Current trends in epidemiology of cardiovascular disease and cardiovascular risk management in type 2 diabetes / J. S. Yun, S. H. Ko // *Metabolism*. – 2021. – Vol. 123. – P. 154838. DOI: 10.1016/j.metabol.2021.154838.

21. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: This statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update / S.M. Dunlay, M. M. Givertz, D. Aguilar [et al.] // *Circulation*. – 2019. – Vol. 140. – № 7. – P. e294-e324. – DOI:10.1161/CIR.0000000000000691.
22. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, О. Ю. Сухаревой. – 12-й выпуск. – Москва, 2025. – 247 с. – Текст: непосредственный.
23. Клиническая, морфологическая и статистическая классификация ишемической болезни сердца / С.А. Бойцов, О.Л. Барбараш, Д.Ш. Вайсман [и др.] // *Материалы Российского кардиологического общества*. – 2020. Электрон. версия. – URL: https://old.scardio.ru/content/Guidelines/Klass_IBS_2020.pdf (дата обращения: 08.01.2026).
24. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2025 // *Diabetes Care*. – 2025. – Vol. 48. – Suppl. 1. – P. S207-S238. – DOI:10.2337/dc25-S010.
25. Comprehensive Management of Cardiovascular Risk Factors for Adults With Type 2 Diabetes: A Scientific Statement From the American Heart Association / J. J. Joseph, P. Deedwania, T. Acharya [et al.] // *Circulation*. – 2022. – Vol. 145. – № 9. – P. e722-e759. – DOI:10.1161/CIR.0000000000001040.
26. Insulin resistance and cardiovascular disease / С. Е. Kosmas, М. D. Bousvarou, С. Е. Kostara [et al.] // *J Int Med Res*. – 2023. – Vol. 51. – № 3. – P. 3000605231164548. DOI: 10.1177/03000605231164548.
27. Are reactive oxygen species still the basis for diabetic complications? / E. Di Marco, J. C. Jha, A. Sharma [et al.] // *Clin. Sci*. – 2015. – Vol. 129. – P. 199–216. – DOI: 10.1042/CS20150093.
28. The Diabetes Mellitus-Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation / A. Poznyak, A. V. Grechko, P. Poggio [et al.] // *Int J Mol Sci*. – 2020. – Vol. 2. – № 5. – P. 1835. – DOI: 10.3390/ijms21051835.
29. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024 / А. С. Галявич, С. Н. Терещенко, Т. М. Ускач [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2024. – Т. 29. – № 11. – С. 6162. – DOI: 10.15829/1560-4071-2024-6162.
30. Kannel, W. B. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study / W. B. Kannel, M. Hjortland, W. P. Castelli // *Am. J. Cardiol*. – 1974. – Vol. 34. – № 1. – P. 29-34. DOI: 10.1016/0002-9149(74)90089-7.
31. Increased risk of incident heart failure and death is associated with insulin resistance in people with newly diagnosed type 2 diabetes: UKPDS 89 / M. Wamil, R. L. Coleman, A. I. Adler [et al.] // *Diabetes Care*. – 2021. – Vol. 44. – № 8. – P. 1877-1884. – DOI: 10.2337/dc21-0429.

32. Inflammation across universal definition of heart failure stages: The CASABLANCA study. / R. Mohebi, Y. Liu, R. van Kimmenade [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2023. – Vol. 25. – P. 152-160. – DOI: 10.1002/ejhf.2742.
33. Normal and excessive muscle sympathetic nerve activity in heart failure: Implications for future trials of therapeutic autonomic modulation / M. B. Badrov, D. A. Keir, G. Tomlinson [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2023. – Vol. 25. – P. 201-210. – DOI: 10.1002/ejhf.2749.
34. Persistent congestion, renal dysfunction and inflammatory cytokines in acute heart failure: a prognosis study / N. R. Pugliese, I. Fabiani, L. Conte [et al.] // *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. – 2020. – Vol. 21. – № 7. – P. 494-502. – DOI: 10.2459/JCM.0000000000000974.
35. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020 // *Российский кардиологический журнал*. – 2020. – Т. 25. – № 11. – С. 4076. – DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4076.
36. Hypertension in Diabetes Study (HDS): I. Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications / [Hypertension in Diabetes Study Group] // *J. Hypertens.* – 1993. – Vol. 11. – № 3. – P. 309-317. – DOI: 10.1097/00004872-199303000-00012.
37. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study / M. Stratton, A. I. Adler, H. A. Neil [et al.] // *BMJ*. – 2000. – Vol. 321. – № 7258. – P. 405–412. – DOI: 10.1136/bmj.321.7258.405.
38. 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. – Vol. 23. – № 3. – P. 352-380.– DOI: 10.1016/j.cardfail.2021.01.022.
39. Glycemic Control for Type 2 Diabetes Mellitus Patients: A Systematic Review / S. A. Sr. Bin Rakhis, N. M. AlDuwayhis, N. Aleid [et al.] // *Cureus*. – 2022. – Vol. 14. – № 6. – P. e26180. – DOI: 10.7759/cureus.26180.
40. Glycemic Control, Preexisting Cardiovascular Disease, and Risk of Major Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Systematic Review With Meta-Analysis of Cardiovascular Outcome Trials and Intensive Glucose Control Trials / D. Giugliano, M. I. Maiorino, G. Bellastella [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2019. – Vol. 8. – № 12. – P. e012356. – DOI: 10.1161/JAHA.119.012356.
41. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) / UK

Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // *Lancet*. – 1998. – Vol. 352. – № 9131. – P. 837-853. – *Lancet*, 1999. – Vol. 354. – № 9178. – P. 602.

42. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes / Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, H. C. Gerstein, M. E. Miller [et al.] // *N Engl J Med*. – 2008. – Vol. 358. – № 24. – P. 2545-2559. – DOI: 10.1056/NEJMoa0802743.

43. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes / ADVANCE Collaborative Group; A. Patel, S. MacMahon [et al.] // *N Engl J Med*. – 2008. – Vol. 358. – № 24. – P. 2560-2572. – DOI: 10.1056/NEJMoa0802987.

44. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes / W. Duckworth, C. Abraira, T. Moritz [et al.] // *N Engl J Med*. – 2009. – Vol. 360. – № 2. – P. 129-139. – DOI: 10.1056/NEJMoa0808431.

45. Desouza, C. V. Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular events / C. V. Desouza, G. B. Bolli, V. Fonseca // *Diabetes Care*. – 2010. – Vol. 33. – № 6. – P. 1389-1394. – DOI: 10.2337/dc09-2082.

46. Vessel wall stiffness in type 1 diabetes and the central hemodynamic effects of acute hypoglycemia / A. J. Sommerfield, I. B. Wilkinson, D. J. Webb [et al.] // *Am J Physiol Endocrinol Metab*. – 2007. – Vol. 293. – № 5. – P. E1274-E1279. – DOI: 10.1152/ajpendo.00114.2007.

47. Effects of hypoglycemia on myocardial susceptibility to ischemia-reperfusion injury and preconditioning in hearts from rats with and without type 2 diabetes / K. B. Paelestik, N. R. Jespersen, R. V. Jensen [et al.] // *Cardiovasc Diabetol*. – 2017. – Vol. 16. – № 1. – P. 148. – DOI: 10.1186/s12933-017-0628-1.

48. Hypoglycemia, Cardiovascular Outcomes, and Death: The LEADER Experience / B. Zinman, S. P. Marso, E. Christiansen [et al.] // *Diabetes Care*. – 2018. – Vol. 41. – № 8. – P. 1783-1791. – DOI: 10.2337/dc17-2677.

49. Severe hypoglycemia and the risk of cardiovascular disease and mortality in type 2 diabetes: a nationwide population-based cohort study / S. Yun, Y. M. Park, K. Han [et al.] // *Cardiovasc Diabetol*. – 2019. – Vol. 18. – № 1. – P. 103. – DOI: 10.1186/s12933-019-0909-y.

50. Severe Hypoglycemia and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Patients With Diabetes / J. S. Rana, H. H. Moffet, J. Y. Liu [et al.] // *Diabetes Care*. – 2021. – Vol. 44. – № 3. – P. e40-e41. – DOI: 10.2337/dc20-2798.

51. Hypoglycemia and Cardiovascular Outcomes in the CARMELINA and CAROLINA Trials of Linagliptin: A Secondary Analysis of Randomized Clinical Trials / N. Marx, A. A. Kolkailah, J. Rosenstock [et al.] // *JAMA Cardiol*. – 2024. – Vol. 9. – № 2. – P. 134-143. – DOI: 10.1001/jamacardio.2023.4602.

52. Validation of time in range as an outcome measure for diabetes clinical trials // R. W. Beck, R. M. Bergenstal, T. D. Riddlesworth [et al.] // *Diabetes Care* – 2019. – Vol. 42. – P. 400-405. – DOI: 10.2337/dc18-1444.
53. Glucose time in range and peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease / L. Mayeda, R. Katz, I. Ahmad [et al.] // *BMJ Open Diabetes Res Care*. – 2020. – Vol. 8. – № 1. – P. e000991. – DOI: 10.1136/bmjdr-2019-000991.
54. Continuous glucose monitoring-derived time in range and CV are associated with elevated risk of adverse kidney outcomes for patients with type 2 diabetes / Q. Zhang, S. Xiao, F. Zou [et al.] // *Diabetes Metab.* – 2025. – Vol. 51. – № 2. – P. 101616. – DOI: 10.1016/j.diabet.2025.101616.
55. Time in tight range: A key metric for optimal glucose control in the era of advanced diabetes technologies and therapeutics / Z. Zhang, Y. Wang, J. Lu [et al.] // *Diabetes Obes Metab.* – 2025. – Vol. 27. – № 2. – P. 450-456. – DOI: 10.1111/dom.16033.
56. Ceriello, A. International Diabetes Federation guideline for management of postmeal glucose: a review of recommendations / A. Ceriello, S. Colagiuri // *Diabet Med.* – 2008. – Vol. 25. – P. 1151-1156. – DOI: 10.1111/j.1464-5491.2008.02565.x
57. Continuous glucose monitoring in paediatric residents with normal glucose metabolism: correlations to 24-hour duty schedule / *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. – 2026. – Vol. 25. – № 1. – P. 97. – DOI: 10.1007/s40200-026-01871-1.
58. Glucose Management Indicator (GMI): A New Term for Estimating A1C From Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care* / R.M. Bergenstal, R.W. Beck, K.L. Close [et al.] // *Diabetes Care*. – 2018. – Vol. 41. – № 11. – P. 2275-2280. – DOI: 10.2337/dc18-1581.
59. HbA1c and glucose management indicator discordance: a real-world analysis / J.E. Perlman, T.A. Gooley, B. McNulty [et al.] // *Diabetes technology & therapeutics*. – 2021. – Vol. 23. – № 4. – P. 253-258. – DOI: 10.1089/dia.2020.050.
60. Hemoglobin A1c and mean glucose in patients with type 1 diabetes: analysis of data from the Juvenile Diabetes Research Foundation continuous glucose monitoring randomized trial / D.M. Wilson, D. Xing, R.W. Beck [et al.] // *Diabetes Care*. – 2011. – Vol. 34. – № 3. – P. 540-544. – DOI: 10.2337/dc10-1054.
61. Standardizing the haemoglobin glycation index / J.M. Hempe, S. Yang, S. Liu [et al.] // *Endocrinol Diabetes Metab.* – 2021. – Vol. 4. – № 4. – P. e00299. – DOI: 10.1002/edm2.299.
62. Advanced glycation end products and their receptors in serum of patients with type 2 diabetes / D. Indyk, A. Bronowicka-Szydełko, A. Gamian, A. Kuzan // *Sci Rep*. – 2021. – Vol. 11. – P. 13264. – DOI: 10.1038/s41598-021-92630-0.

63. Association between the GMI/HbA1c ratio and preclinical carotid atherosclerosis in type 1 diabetes: impact of the fast-glycator phenotype across age groups // C. Puig-Jové, C. Viñals, I. Conget, [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* – 2025. – Vol. 24. – № 1. – P. 75. – DOI: 10.1186/s12933-025-02637-4.
64. Discordance between glucose management indicator and glycated hemoglobin in people without diabetes / V. N. Shah, T. Vigers, L. Pyle [et al.] // *Diabetes Technol Ther.* – 2023. – Vol. 25. – № 5. – P. 324-328. – DOI: 10.1089/dia.2022.0544.
65. Zhang, L. Research progress on the association between glycemic variability index derived from CGM and cardiovascular disease complications / L. Zhang, X. X. Sun, Q. S. Tian // *Acta Diabetol.* – 2024. – Vol. 61. – P. 679-692. – DOI: 10.1007/s00592-024-02241-0.
66. Umpierrez, G. E. Glycemic variability: how to measure and its clinical implication for type 2 diabetes / G. E. Umpierrez, B. Kovatchev // *Am J Med Sci.* – 2018. – Vol. 356. – P. 518-527. – DOI: 10.1016/j.amjms.2018.09.010.
67. Ceriello, A. Glycaemic variability in diabetes: clinical and therapeutic implications / A. Ceriello, L. Monnier, D. Owens // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2019. – Vol. 7. – P. 221-230. – DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30136-0.
68. Glycemic variability and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes / M. Martinez, J. Santamarina, A. Pavesi [et al.] // *BMJ Open Diabetes Res Care.* – 2021. – Vol. 9. – № 1. – P. e002032. – DOI: 10.1136/bmjdr-2020-002032.
69. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I / F. Paneni, J. A. Beckman, M. A. Creager [et al.] // *Eur Heart J.* – 2013. – Vol. 34. – P. 2436-2443. – DOI: 10.1093/eurheartj/eh149.
70. Cosentino-Gomes, D. Cell signaling through protein kinase C oxidation and activation / D. Cosentino-Gomes, N. Rocco-Machado, J. R. Meyer-Fernandes // *Int J Mol Sci.* – 2012. – Vol. 13. – P. 10697-10721. – DOI: 10.3390/ijms130910697.
71. Giacco, F. Oxidative stress and diabetic complications / F. Giacco, M. Brownlee // *Circ Res.* – 2010. – Vol. 107. – P. 1058-1070. – DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.223545.
72. Glucose variability aggravates cardiac fibrosis by altering Akt signalling path / C. Ying, T. Liu, H. Ling [et al.] // *Diab Vasc Dis Res.* – 2017. – Vol. 14. – P. 327-335. – DOI: 10.1177/14791641176989177.
73. Impact of visit-to-visit glycemic variability on the risks of macrovascular and microvascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes: the advance trial / Y. Hirakawa, H. Arima, S. Zoungas [et al.] // *Diabetes Care.* – 2014. – Vol. 37. – P. 2359-2365. – DOI: 10.2337/dc14-0199.

74. 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. – P. 48-57. – DOI: 10.1007/s00125-017-4423-z.
75. Glycemic variation and cardiovascular risk in the Veterans Affairs diabetes trial / J. J. Zhou, D. C. Schwenke, G. Bahn [et al.] // *Diabetes Care*. – 2018. – Vol. 41. – P. 2187-2194. – DOI: 10.2337/dc18-0548.
76. A decrease in glucose variability does not reduce cardiovascular event rates in type 2 diabetic patients after acute myocardial infarction: a reanalysis of the HEART2D study / S. E. Siegelaar, L. Kerr, S. J. Jacober [et al.] // *Diabetes Care*. – 2011. – Vol. 34. – P. 855-857. – DOI: 10.2337/dc10-1684.
77. The relationship between glycaemic variability and cardiovascular complications in patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes: a report from the DIGAMI 2 trial / L. G. Mellbin, K. Malmberg, L. Rydén [et al.] // *Eur Heart J*. – 2013. – Vol. 34. – P. 374-379. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehs384.
78. Suh, S. Glycemic variability: How do we measure it and why is it important? / S. Suh, J. H. Kim // *Diabetes Metab J*. – 2015. – Vol. 39. – P. 273-282. – DOI: 10.4093/dmj.2015.39.4.273.
79. Климонтов, В.В. Вариабельность гликемии при сахарном диабете: монография / В. В. Климонтов, Н. Е. Мякина. – 2-е изд., испр. и доп. – Новосибирск: ИПЦ НГУ, 2018. – 246 с. – ISBN 978-5-4437-0727-3.
80. Associations among glycemic excursions, glycated hemoglobin and high-sensitivity C-reactive protein in patients with poorly controlled type 2 diabetes mellitus / C. H. Shi, C. Wang, R. Bai [et al.] // *Exp Ther Med*. – 2015. – Vol. 10. – № 5. – P. 1937-1942. – DOI: 10.3892/etm.2015.2730.
81. Normal reference range for mean tissue glucose and glycemic variability derived from continuous glucose monitoring for subjects without diabetes in different ethnic groups / N. R. Hill, N. S. Oliver, P. Choudhary [et al.] // *Diabetes Technol Ther*. – 2011. – Vol. 13. – № 9. – P. 921-928. – DOI: 10.1089/dia.2010.0247.
82. Assessment of the severity of hypoglycemia and glycemic lability in type 1 diabetic subjects undergoing islet transplantation / E. A. Ryan, T. Shandro, K. Green, B.W. [et al.] // *Diabetes*. – 2004. – Vol. 53. – № 4. – P. 955-962. – DOI: 10.2337/diabetes.53.4.955.
83. A novel approach to continuous glucose analysis utilizing glycemic variation / C.M. McDonnell, S.M. Donath, S.I. Vidmar [et al.] // *Diabetes Technol Ther*. – 2005. – Vol. 7. – № 2. – P. 253-263. – DOI: 10.1089/dia.2005.7.253.
84. Klimontov, V. V. Glucose variability indices predict the episodes of nocturnal hypoglycemia in elderly type 2 diabetic patients treated with insulin / V. V. Klimontov, N. E. Myakina // *Diabetes Metab Syndr*. – 2017. – Vol. 11. – № 2. – P. 119-124. – DOI: 10.1016/j.dsx.2016.08.023.

85. Evaluation of hypoglycemia in type 2 diabetic patients with well-controlled glucose levels by continuous glucose monitoring system / S. Chon, Y. J. Lee, G. Fraterrigo [et al.] // *Diabetes Technol Ther.* – 2013. – Vol. 15. – № 6. – P. 455-460. – DOI: 10.1089/dia.2012.0315.
86. Prediction of severe hypoglycemia / D. J. Cox, L. Gonder-Frederick, L. Ritterband [et al.] // *Diabetes Care.* – 2007. – Vol. 30. – № 6. – P. 1370-1373. – DOI: 10.2337/dc06-1386.
87. Chuduc, H. A review of heart rate variability and its applications / H. Chuduc, K. NguyenPhan, K. NguyenViet // *Int J Sci Res.* – 2013. – Vol. 7. – P. 80-85. – DOI: 10.1016/j.apcbee.2013.08.016.
88. Ernst, G. Heart-rate variability-more than heart beats? / G. Ernst // *Frontiers in Public Health.* – 2017. – Vol. 5. – P. 240. – DOI: 10.3389/fpubh.2017.00240.
89. Prediabetes and type 2 diabetes are associated with generalized microvascular dysfunction: the Maastricht study / B. M. Sorensen, A. J. Houben, T. T. Berendschot [et al.] // *Circulation.* – 2016. – Vol. 134. – № 18. – P. 1339–1352. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023446.
90. Heart Rate Variability and Incident Type 2 Diabetes in General Population / K. Wang, F. Ahmadizar, S. Geurts, [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2023. – Vol. 108. – № 10. – P. 2510-2516. – DOI: 10.1210/clinem/dgad200.
91. Paradoxical dissociation between heart rate and heart rate variability following different modalities of exercise in individuals with metabolic syndrome: The RESOLVE study / G. Boudet, G. Walther, D. Courteix [et al.] // *Eur. J. Prev. Cardiol.* – 2017. – Vol. 24. – P. 281-296. – DOI: 10.1177/2047487316679523.
92. Heart rate variability in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis / T. Benichou, B. Pereira, M. Mermillod [et al.] // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13. – № 4. – P. e0195166. – DOI: 10.1371/journal.pone.0195166.
93. Heart Rate Variability, Microvascular Dysfunction, and Inflammation: Exploring the Potential of taVNS in Managing Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus / S. C. Thal, S. Shityakov, E. Salvador [et al.] // *Biomolecules.* – 2025. – Vol. 15. – № 4. – P. 499. – DOI: 10.3390/biom15040499.
94. Sorski, L. The Vagal Nerve, Inflammation, and Diabetes-A Holy Triangle / L. Sorski, Y. Gidron // *Cells.* – 2023. – Vol. 12. – P. 1632. – DOI: 10.3390/cells12121632.
95. Бокерия, Л. А. Вариабельность сердечного ритма: методы измерения, интерпретация, клиническое использование / Л. А. Бокерия, О. Л. Бокерия, И. В. Волковская // *Анналы аритмологии.* – 2009. – Т. 4. – С. 21-32. Электрон. версия. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/variabelnost-serdechnogo-ritma-metody-izmereniya-interpretatsiya-klinicheskoe-ispolzovanie> (дата обращения: 16.12.2025).

96. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management / V. Spallone, D. Ziegler, R. Freeman [et al.] // *Diabetes Metab Res Rev.* – 2011. – Vol. 27. – № 7. – P. 639-653. – DOI: 10.1002/dmrr.1239.
97. Risk factors for the presence and progression of cardiovascular autonomic neuropathy in type 2 diabetes: ADDITION-Denmark / S. T. Andersen, D. R. Witte, J. Fleischer [et al.] // *Diabetes Care.* – 2018. – Vol. 41. – P. 2586-2594. – DOI: 10.2337/dc18-1411.
98. 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.
99. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial / L. H. Young, F. J. Wackers, D. A. Chyun [et al.] // *JAMA.* – 2009. – Vol. 301. – P. 1547-1555. – DOI: 10.1001/jama.2009.476.
100. Abboud, F. M. Autonomic regulation of the immune system in cardiovascular diseases / F. M. Abboud, M. V. Singh // *Adv Physiol Educ.* – 2017. – Vol. 41. – P. 578-593. – DOI: 10.1152/advan.00061.2017.
101. Возможности ранней диагностики диабетической кардиоваскулярной нейропатии методом высокочастотной ультразвуковой доплерографии / Т. А. Зеленина, В. В. Салухов, Е. А. Волкова [и др.] // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* – 2019. – Т. 18. – № 2. – С. 49-57. – DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-49-57.
102. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: an update with a focus on management / A. Eleftheriadou, V. Spallone, A. A. Tahrani [et al.] // *Diabetologia.* – 2024. – Vol. 67. – № 12. – P. 2611-2625. – DOI: 10.1007/s00125-024-06242-0.
103. Cardiac autonomic dysfunction in type 2 diabetes - effect of hyperglycemia and disease duration / M. P. Tarvainen, T. P. Laitinen, J. A. Lipponen [et al.] // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* – 2014. – Vol. 5. – P. 130. – DOI: 10.3389/fendo.2014.00130.
104. 25-hydroxyvitamin D as a predictor of reduced heart rate variability in elderly patients with diabetes mellitus / T. Tang, X. Sun, X. Zhang [et al.] // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* – 2025. – Vol. 16. – P. 1556345. – DOI: 10.3389/fendo.2025.1556345.
105. The prevalence of cardiac autonomic neuropathy in prediabetes: A systematic review / A. Eleftheriadou, S. Williams, S. Nevitt [et al.] // *Diabetologia.* – 2021. – Vol. 64. – № 2. – P. 288-303. — DOI: 10.1007/s00125-020-05316-z.
106. Glycemic variability and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes / M. Martinez, J. Santamarina, A. Pavesi [et al.] // *BMJ Open Diabetes Research & Care.* – 2021. – Vol. 9. – P. e002032. – DOI: 10.1136/bmjdr-2020-002032.

107. Continuous glucose monitoring adds information beyond HbA1c in well-controlled diabetes patients with early cardiovascular autonomic neuropathy / J. Fleischer, E. Laugesen, S. L. Cichosz [et al.] // *Journal of Diabetes and its Complications*. – 2017. – Vol. 31& – № 9. – P. 1389-1393. – DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2017.06.013.
108. Glycemic variability is an important risk factor for cardiovascular autonomic neuropathy in newly diagnosed type 2 diabetic patients / W. Xu, Y. Zhu, X. Yang [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 215. – P. 263-268. – DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.04.078.
109. Kanne, W. B. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study / W. B. Kannel, D. L. McGee // *JAMA*. – 1979. – Vol. 241. – № 19. – P. 2035-2038. – DOI: 10.1001/jama.241.19.2035.
110. Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trials and Registry / D. M. Shindler, J. B. Kostis, S. Yusuf [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 1996. – Vol. 77. – № 11. – P. 1017-1020. – DOI: 10.1016/s0002-9149(97)89163-1.
111. Diabetes, glycemic control, and new-onset heart failure in patients with stable coronary artery disease: data from the Heart and Soul Study / J. P. van Melle, M. Bot, P. de Jonge [et al.] // *Diabetes Care*. – 2010. – Vol. 33. – P. 2084-2089. – DOI: 10.2337/dc10-0286.
112. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes / C. Iribarren, A. J. Karter, A. S. Go [et al.] // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103. – P. 2668-2673. DOI: 10.1161/01.cir.103.22.2668
113. HbA1c as a risk factor for heart failure in persons with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study / A. Pazin-Filho, A. Kottgen, A. G. Bertoni [et al.] // *Diabetologia*. – 2008. – Vol. 51. – P. 2197-2204. – DOI: 10.1007/s00125-008-1164-z.
114. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial / B. M. Scirica, E. Braunwald, I. Raz [et al.] // *Circulation*. – 2014. – Vol. 130. – P. 1579-1588. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010389.
115. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes—2025 / American Diabetes Association Professional Practice Committee // *Diabetes Care*. – 2025. – Vol. 48. – № 1. – P. S207–S238. – DOI: 10.2337/dc25-S010.
116. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure / P. A. Heidenreich, B. Bozkurt, D. Aguilar [et al.] // *Circulation*. – 2022. – Vol. 145. – № 18. – P. e895-e1032. – DOI: 10.1161/CIR.0000000000001063.
117. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / C. W. Yancy, M. Jessup, B. Bozkurt [et al.] // *Circulation*. – 2013. – Vol. 128. – P. e240-e327. – DOI: 10.1161/CIR.0b013e31829e8776.

118. Diabetes mellitus, microalbuminuria, and subclinical cardiac disease: identification and monitoring of individuals at risk of heart failure / P. P. Swoboda, A. K. McDiarmid, B. Erhayiem [et al.] // *J. Am. Heart Assoc.* – 2017. – Vol. 6. – P. e005539. – DOI: 10.1161/JAHA.117.005539.

119. 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.

120. 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/ejhf.1494.

121. Obesity and suppressed B-type natriuretic peptide levels in heart failure / M. R. Mehra, P. A. Uber, M. H. Park [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 43. – № 9. – P. 1590-1595. – DOI: 10.1016/j.jacc.2003.10.066.

122. How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure / L. B. Daniels, P. Clopton, V. Bhalla [et al.] // *Am. Heart J.* – 2006. – Vol. 151. – P. 999-1005. – DOI: 10.1016/j.ahj.2005.10.011.

123. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels / T. J. Wang, M. G. Larson, D. Levy [et al.] // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – P. 594-600. – DOI: 10.1161/01.CIR.0000112582.16683.EA.

124. Effect of weight loss after weight loss surgery on plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels / A. Chen-Tournoux, A. M. Khan, A. L. Baggish [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 106. – P. 1450-1455. – DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.06.076.

125. Associations among androgens, estrogens and natriuretic peptides in young women / A. Y. Chang, S. M. Abdullah, T. Jain [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 49. – P. 109-116. – DOI: 10.1016/j.jacc.2006.10.040.

126. 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/ejhf.1494.

127. Effect of body mass index on diagnostic and prognostic usefulness of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute dyspnea / A. Bayés-Genis, D. M. Lloyd-Jones, R. R. J. Van Kimmenade [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 167. – № 4. – P. 400-407. – DOI: 10.1001/archinte.167.4.400.

128. Bedside B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study / A.

S. Maisel, J. McCord, R. M. Nowak [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 41. – № 11. – P. 2010-2017. – DOI: 10.1016/s0735-1097(03)00405-4.

129. 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.

130. Sex-specific associations of obesity and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in the general population / N. Suthahar, W. C. Meijers, J. E. Ho [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2018. – Vol. 20. – № 8. – P. 1205-1214. – DOI: 10.1002/ejhf.1209.

131. Changes in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels and outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: an analysis of the I-Preserve study. / P. S. Jhund, I. S. Anand, M. Komajda [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2015. – Vol. 17. – № 8. – P. 809-817. – DOI: 10.1002/ejhf.274.

132. Reductions in N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels are associated with lower mortality and heart failure hospitalization rates in patients with heart failure with mid-range and preserved ejection fraction / G. Savarese, C. Hage, N. Orsini [et al.] // *Circ. Heart Fail.* – 2016. – Vol. 9. – № 11. – P. e003105. – DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003105.

133. Multimodality Strategy for Cardiovascular Risk Assessment: Performance in 2 Population-Based Cohorts / J. A. de Lemos, C. R. Ayers, B. D. Levine [et al.] // *Circulation.* – 2017. – Vol. 135. – № 22. – P. 2119-2132. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027272.

134. Inflammatory markers and incident heart failure risk in older adults: the Health ABC (Health, Aging, and Body Composition) study / A. Kalogeropoulos, V. Georgiopoulou, B. M. Psaty [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 55. – № 19. – P. 2129-2137. – DOI: 10.1016/j.jacc.2009.12.045.

135. Incorporation of Biomarkers Into Risk Assessment for Allocation of Antihypertensive Medication According to the 2017 ACC/AHA High Blood Pressure Guideline: A Pooled Cohort Analysis / A. Pandey, K. V. Patel, W. Vongpatanasin [et al.] // *Circulation.* – 2019. – Vol. 140. – № 25. – P. 2076-2088. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043337.

136. Biomarker-Based Risk Prediction of Incident Heart Failure in Pre-Diabetes and Diabetes / A. Pandey, M. Vaduganathan, K. V. Patel [et al.] // *JACC Heart Fail.* – 2021. – Vol. 9. – № 3. – P. 215-223. – DOI: 10.1016/j.jchf.2020.10.013.

137. Perry, S. V. Troponin I: inhibitor or facilitator / S. V. Perry // *Moll. Cell. Biochem.* – 1999. – Vol. 190. – № 1-2. – P. 9-32.

138. Predictive value of high-sensitivity troponin-I for future adverse events cardiovascular outcomes in stable patients with type 2 diabetes mellitus / K. H. Yiu, K. K. Lau, C. T. Zhao [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2014. – Vol. 13. – P. 63. – DOI: 10.1186/1475-2840-13-63.

139. Фомин, В. В. Прогнозирование сердечно-сосудистых событий: расширение показаний к применению высокочувствительного теста на тропонин I / В. В. Фомин // *Consilium Medicum*. – 2024. – Т. 26. – № 10. – С. 674-678. – DOI: 10.26442/20751753.2024.10.202986.

140. Прогностическая значимость тропонина I в оценке сердечно-сосудистого риска в российской популяции. По результатам многоцентровых исследований ЭССЕ-РФ1 и ЭССЕ-РФ2 / О. М. Драпкина, С. А. Шальнова, А. В. Концевая [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2023. – Т. 22. – № 5. – С. 3548. – DOI:10.15829/1728-8800-2023-3548.

141. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe / SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 42. – № 25. – P. 2439-2454. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehab309.

142. Cardiovascular risk prediction in type 2 diabetes: a comparison of 22 risk scores in primary care settings / K. Dziopa, F. W. Asselbergs, J. Gratton [et al.] // *Diabetologia*. – 2022. – Vol. 65. – P. 644-656. – DOI: 10.1007/s00125-021-05640-y.

143. SCORE2-Diabetes: 10-year cardiovascular risk estimation in type 2 diabetes in Europe / SCORE2-Diabetes Working Group and the ESC Cardiovascular Risk Collaboration // *European Heart Journal*. – 2023. – Vol. 44. – № 28. – P. 2544-2556. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehad260.

144. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC) / N. Marx, M. Federici, K. Schütt [et al.] // *European Heart Journal*. – 2023. – Vol. 44. – № 39. – P. 4043-4140. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehad192.

145. Flory, J. Metformin in 2019 / J. Flory, K. Lipska // *JAMA*. – 2019. – Vol. 321. – P. 1926-1927. – DOI: 10.1001/jama.2019.3805.

146. Foretz, M. Understanding the Glucoregulatory Mechanisms of Metformin in Type 2 Diabetes Mellitus / M. Foretz, B. Guigas, B. Viollet // *Nat Rev Endocrinol*. – 2019. – Vol. 15. – P. 569-589. – DOI: 10.1038/s41574-019-0242-2.

147. The lysosomal v-ATPase-Ragulator complex is a common activator for AMPK and mTORC1, acting as a switch between catabolism and anabolism / C. S. Zhang, B. Jiang, M. Li, [et al.] // *Cell Metab*. – 2014. – Vol. 20. – № 3. – P. 526-540. – DOI: 10.1016/j.cmet.2014.06.014.

148. Metformin, Macrophage Dysfunction and Atherosclerosis / X. Feng, W. Chen, X. Ni [et al.] // *Front Immunol*. – 2021. – Vol. 12. – P. 682853. – DOI: 10.3389/fimmu.2021.682853.

149. Exercise training boosts eNOS-dependent mitochondrial biogenesis in mouse heart: role in adaptation of glucose metabolism / R. Vettor, A. Valerio, M. Ragni [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*. – 2014. – Vol. 306. – № 5. – P. E519-E528. – DOI: 10.1152/ajpendo.00617.2013.

150. Metformin improves cardiac function in rats via activation of AMP-activated protein kinase / X. F. Wang, J. Y. Zhang, L. Li [et al.] // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2011. – Vol. 38.– № 2. – P. 94-101. – DOI: 10.1111/j.1440-1681.2010.05470.x
151. John, M. Modern sulphonylureas and cardiovascular adverse effects: Will CAROLINA put an end to the controversy? / J. M. John, S. Kalra, T. Nair // *Indian Heart J.* – 2020. – Vol. 72. –P. 312-315. – DOI: 10.1016/j.ihj.2020.07.009.
152. The place of gliclazide MR in the evolving type 2 diabetes landscape: A comparison with other sulfonylureas and newer oral antihyperglycemic agents / S. Colagiuri, D. Matthews, L. A. Leiter [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2018. – Vol. 143. – P. 1-14. – DOI: 10.1016/j.diabres.2018.05.028.
153. Risk of acute coronary events associated with glyburide compared with gliclazide use in patients with type 2 diabetes: a nested case-control study / A. S. Abdelmoneim, D. T. Eurich, J. M. Gamble [et al.] // *Diabetes Obes. Metab.* – 2014. – Vol. 16. – P. 22-29. – DOI: 10.1111/dom.12173.
154. Kaplan, N. M. Vascular outcome in type 2 diabetes: an ADVANCE? / N. M. Kaplan // *Lancet.* – 2007. – Vol. 370. – № 9590. – P. 804-805. – DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61304-X.
155. Pioglitazone and the secondary prevention of cardiovascular disease. A meta-analysis of randomized-controlled trials / M. de Jong, H. B. van der Worp, Y. van der Graaf [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2017. – Vol. 16. – № 1. – P. 134. – DOI: 10.1186/s12933-017-0617-4.
156. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association / R. W. Nesto, D. Bell, R. O. Bonow [et al.] // *Diabetes Care.* – 2004. – Vol. 27. – P. 256-263. – DOI: 10.2337/diacare.27.1.256.
157. Gallwitz, B. Clinical Use of DPP-4 Inhibitors. *Front Endocrinol (Lausanne)* / B. Gallwitz // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* – 2019. – Vol. 10. – P. 389. – DOI: 10.3389/fendo.2019.00389.
158. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus / B. M. Scirica, D. L. Bhatt, E. Braunwald [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 369. – P. 1317-1326. – DOI: 10.1056/NEJMoa1307684.
159. Imprialos, K. P. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and blood pressure decrease: a valuable effect of a novel antidiabetic class? / K. P. Imprialos, P. A. Sarafidis, A. I. Karagiannis // *J. Hypertens.* – 2015. – Vol. 33. – № 11. – P. 2185-2197. – DOI: 10.1097/HJH.0000000000000719.
160. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure / M. Packer, S. D. Anker, J. Butler [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 383. – № 15. – P. 1413-1424. – DOI: 10.1056/NEJMoa2022190.
161. Cardiovascular and renal outcomes with SGLT-2 inhibitors versus GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: a systematic review and

network meta-analysis / T. Yamada, M. Wakabayashi, A. Bhalla [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2021. – Vol. 20. – № 1. – P. 14. – DOI: 10.1186/s12933-020-01197-z.

162. Kröger, J. Clinical Recommendations for the Use of the Ambulatory Glucose Profile in Diabetes Care / J. Kröger, A. Reichel, T. Siegmund, R. Ziegler // *J. Diabetes Sci. Technol.* – 2020. – Vol. 14. – № 3. – P. 586-594. – DOI: 10.1177/1932296819883032.

163. Кузина, И. А. Непрерывный мониторинг глюкозы у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на пероральной сахароснижающей терапии / И. А. Кузина, Э. А. Эльмурзаева, Н. А. Петунина // *Медицинский Совет.* – 2025. – № 16. – С. 107-118. – DOI: 10.21518/ms2025-414.

164. Research Advances in the Anti-Inflammatory Effects of SGLT Inhibitors in Type 2 Diabetes Mellitus / R. Zhang, Q. Xie, X. Lu [et al.] // *Diabetol. Metab. Syndr.* – 2024. – Vol. 16. – P. 1-15. – DOI: 10.1186/s13098-024-01325-9.

165. The real-world anti-inflammatory effect of SGLT2i in patients with chronic heart failure / A. M. Arvunescu, R. F. Ionescu, S. I. Dumitrescu [et al.] // *J. Med. Life.* – 2025. – Vol. 18. – № 2. – P. 155-164. – DOI: 10.25122/jml-2025-0011.

166. 2-year remission of type 2 diabetes and pancreas morphology: a post-hoc analysis of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial / A. Al-Mrabeh, K. G. Hollingsworth, J. A. M. Shaw [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2020. – Vol. 8. – № 12. – P. 939-948. – DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30303-X.

167. Longitudinal association of fatty pancreas with the incidence of type-2 diabetes in lean individuals: a 6-year computed tomography-based cohort study / H. Yamazaki, S. Tauchi, J. Wang [et al.] // *J. Gastroenterol.* – 2020. – Vol. 55. – № 7. – P. 712-721. – DOI: 10.1007/s00535-020-01683-x.

168. Pancreas volumes in humans from birth to age one hundred taking into account sex, obesity, and presence of type-2 diabetes / Y. Saisho, A. E. Butler, J. J. Meier [et al.] // *Clin. Anat.* – 2007. – Vol. 20. – № 8. – P. 933-942. – DOI: 10.1002/ca.20543.

169. Diabetes Mellitus Is Associated With an Exocrine Pancreatopathy: Conclusions From a Review of Literature / S. Mohapatra, S. Majumder, T. C. Smyrk [et al.] // *Pancreas.* – 2016. – Vol. 45. – № 8. – P. 1104-1110. – DOI: 10.1097/MPA.0000000000000609.

170. Exocrine Pancreas in Type 1 and Type 2 Diabetes: Different Patterns of Fibrosis, Metaplasia, Angiopathy, and Adiposity / J. J. Wright, A. Eskaros, A. Windon [et al.] // *Diabetes.* – 2024. – Vol. 73. – № 7. – P. 1140-1152. – DOI: 10.2337/db23-0009.

171. Non-invasive Monitoring of Three Glucose Ranges Based On ECG By Using DBSCAN-CNN / J. Li, I. Tobore, Y. Liu [et al.] // *IEEE J. Biomed. Health Inform.* – 2021. – Vol. 25. – № 9. – P. 3340-3350. – DOI: 10.1109/JBHI.2021.3072628.

172. Artificial intelligence identifies individuals with prediabetes using single-lead electrocardiograms / D. Koga, R. Kaneda, C. Komiya [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2025. – Vol. 24. – № 1. – P. 415. – DOI: 10.1186/s12933-025-02982-4.

173. Hemoglobin A1c and mean glucose in patients with type 1 diabetes: analysis of data from the Juvenile Diabetes Research Foundation continuous glucose monitoring randomized trial / Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, D. M. Wilson, D. Xing [et al.] // *Diabetes Care.* – 2011. – Vol. 34. – P. 540-544. – DOI: 10.2337/dc10-1054.

174. The Effect of Body Fat, Aging, and Diabetes on Vertical and Shear Pressure in and under a Waist Belt and Its Effect on Skin Blood Flow / J. S. Petrofsky, K. McLellan, M. Prowse [et al.] // *Diabetes Technol. Ther.* – 2010. – Vol. 12. – P. 153-160. – DOI: 10.1089/dia.2009.0123.

175. Susceptibility of Interstitial Continuous Glucose Monitor Performance to Sleeping Position / B. D. Mensh, N. A. Wisniewski, B. M. Neil, D. R. Burnett // *J. Diabetes Sci. Technol.* – 2013. – Vol. 7. – P. 863-870. – DOI: 10.1177/193229681300700408.

176. Petersen, M. C. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance / M. C. Petersen, G. I. Shulman // *Physiol. Rev.* – 2018. – Vol. 98. – P. 2133-2223. – DOI: 10.1152/physrev.00063.2017.

177. Continuous Glucose Monitoring Devices: Past, Present, and Future Focus on the History and Evolution of Technological Innovation / O. Didyuk, N. Econom, A. Guardia [et al.] // *J. Diabetes Sci. Technol.* – 2020. – Vol. 15. – P. 676-683. – DOI: 10.1177/1932296819899394.

178. Standardizing the haemoglobin glycation index / J. M. Hempe, S. Yang, S. Liu, D. S. Hsia // *Endocrinol Diabetes Metab.* – 2021. – Vol. 4. – № 4. – P. e00299. – DOI: 10.1002/edm2.299.

179. Age and Red Blood Cell Parameters Mainly Explain the Differences Between HbA1c and Glycemic Management Indicator Among Patients With Type 1 Diabetes Using Intermittent Continuous Glucose Monitoring / P. Azcoitia, R. Rodríguez-Castellano, P. Saavedra [et al.] // *J. Diabetes Sci. Technol.* – 2024. – Vol. 18. – № 6. – P. 1370-1376. – DOI: 10.1177/19322968231191544.

180. Impacts of glycemic variability on the relationship between glucose management indicator from iPro™2 and laboratory hemoglobin A1c in adult patients with type 1 diabetes mellitus / H. Liu, D. Yang, H. Deng [et al.] // *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* – 2020. – Vol. 11. – DOI: 10.1177/2042018820931664.

181. HbA1c and glucose management indicator discordance associated with obesity and type 2 diabetes in intermittent scanning glucose monitoring system. *Biosensors* / P. Fellingner, K. Rodewald, M. Ferch [et al.] // *Biosensors.* – 2022. – Vol. 12. – № 5. – P. 288. – DOI: 10.3390/bios12050288.

182. Understanding the Clinical Implications of Differences between Glucose Management Indicator and Glycated Haemoglobin / F. Gomez-Peralta, P. Choudhary, E. Cosson [et al.] // *Diabetes Obes. Metab.* – 2022. – Vol. 24. – P. 599-608. – DOI: 10.1111/dom.14638.

183. The fast-glycator phenotype, skin advanced glycation end products, and complication Burden among people with type 1 diabetes / A. Maran, M. L. Morieri, D. Falaguasta [et al.] // *Diabetes Care*. – 2022. – Vol. 45. – № 10. – P. 2439-2444. – DOI: 10.2337/dc22-0980.

184. Confirming the Bidirectional Nature of the Association Between Severe Hypoglycemic and Cardiovascular Events in Type 2 Diabetes: Insights From EXSCEL / E. Standl, S. R. Stevens, Y. Lohknygina [et al.] // *Diabetes Care*. – 2020. – Vol. 43. – № 3. – P. 643-652. – DOI: 10.2337/dc19-1079.

185. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study / D. E. Bonds, M. E. Miller, R. M. Bergenstal [et al.] // *BMJ*. – 2010. – Vol. 340. – P. b4909. – DOI: 10.1136/bmj.b4909.

186. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death / S. Zoungas, A. Patel, J. Chalmers [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 363. – № 15. – P. 1410-1418. – DOI: 10.1056/NEJMoa1003795.

187. The effects of glucose fluctuation on the severity of coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus / X. Zhang, X. Xu, X. Jiao [et al.] // *J. Diabetes Res.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 576916. – DOI: 10.1155/2013/576916.

188. Кузина, И. А. Вариабельность гликемии и сердечного ритма у пациентов с сахарным диабетом 2 типа / И. А. Кузина, К. И. Валеева, Т. М. Газашвили, Н. А. Петунина // *Эффективная фармакотерапия*. – 2025. – Т. 21. – № 33. – С. 18-24. – DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-33-18-24.

189. Patients With Type 2 Diabetes Have an Increased Demand for Pacemaker Treatment: A Comparison With Age- and Sex-Matched Control Subjects From the General Population / E. Rautio, F. Gadler, S. Gudbjörnsdottir [et al.] // *Diabetes Care*. – 2020. – Vol. 43. – № 11. – P. 2853-2858. – DOI: 10.2337/dc20-0084.

190. Nocturnal ventricular arrhythmias are associated with the severity of cardiovascular autonomic neuropathy in type 2 diabetes / C. Chen, W. Wang, W. Zhou [et al.] // *J. Diabetes*. – 2019. – Vol. 11. – № 10. – P. 794-801. – DOI: 10.1111/1753-0407.12908.

191. Increased prevalence of cardiac autonomic dysfunction at different degrees of glucose intolerance in the general population: the KORA S4 survey / D. Ziegler, A. Voss, W. Rathmann [et al.] // *Diabetologia*. – 2015. – Vol. 58. – № 5. – P. 1118-1128. – DOI: 10.1007/s00125-015-3534-7.

192. Cardiac autonomic dysfunction in type 2 diabetes - effect of hyperglycemia and disease duration / M. P. Tarvainen, T. P. Laitinen, J. A. Lippon [et al.] // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. – 2014. – Vol. 5. – P. 130. – DOI: 10.3389/fendo.2014.00130.

193. Real-time heart rate variability according to ambulatory glucose profile in patients with diabetes mellitus / S. I. Im, S. J. Kim, S. H. Bae [et al.] // *Front. Cardiovasc. Med.* – 2023. – Vol. 10. – P. 1249709. – DOI: 10.3389/fcvm.2023.1249709.
194. Multi-modal characterisation of early-stage, subclinical cardiac deterioration in patients with type 2 diabetes / A. Bertrand, A. Lewis, J. Camps [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2024. – Vol. 23. – № 1. – P. 371. – DOI: 10.1186/s12933-024-02465-y.
195. Verrotti, A. New insights in diabetic autonomic neuropathy in children and adolescents / A. Verrotti, G. Loiacono, A. Mohn, F. Chiarelli // *Eur. J. Endocrinol.* – 2009. – Vol. 161. – P. 811-818. – DOI: 10.1530/EJE-09-0710.
196. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials / M. Vaduganathan, K. F. Docherty, B. L. Claggett [et al.] // *Lancet.* – 2022. – Vol. 400. – № 10354. – P. 757-767. – DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01429-5.
197. Yan, Q. Long-term surrogate cardiovascular outcomes of SGLT2 inhibitor empagliflozin in chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis / Q. Yan, X. Chen, C. Yu, Y. Yin // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2024. – Vol. 24. – № 1. – P. 663. – DOI: 10.1186/s12872-024-04316-w.
198. Sulfonylurea therapy is associated with increased NT-proBNP levels in the treatment of type 2 diabetes / H. D. Tildesley, C. M. Aydin, A. Ignaszewski [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 115. – № 3. – P. 312-317. – DOI: 10.1016/j.ijcard.2006.03.014.
199. Sibianu, M. The Pathogenic Role of C-Reactive Protein in Diabetes-Linked Unstable Atherosclerosis / M. Sibianu, M. Slevin // *Int. J. Mol. Sci.* – 2025. – Vol. 26. – № 14. – P. 6855. – DOI: 10.3390/ijms26146855.
200. Cardiac natriuretic peptides, obesity, and insulin resistance: evidence from two community-based studies / A. M. Khan, S. Cheng, M. Magnusson [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metabolism.* – 2011. – Vol. 96. – № 10. – P. 3242-3249. – DOI: 10.1210/jc.2011-1182.
201. The effect of GLP-1 receptor agonists on N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A scoping review and metanalysis / A. Avogaro, D. Azzolina, D. Gregori [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2022. – Vol. 357. – P. 123-127. – DOI: 10.1016/j.ijcard.2022.03.032.
202. Unexpectedly low natriuretic peptide levels in patients with heart failure. *JACC: Heart Fail* / K. N. Bachmann, D. K. Gupta, M. Xu [et al.] // *JACC: Heart Fail.* – 2021. – Vol. 9. – № 3. – P. 192-200. – DOI: 10.1016/j.jchf.2020.10.008.
203. Race-based demographic, anthropometric and clinical correlates of N-terminal-pro B-type natriuretic peptide / N. Patel, O. M. Gutiérrez, G. Arora [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2019. – Vol. 286. – P. 145-151. – DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.02.034.

204. Biomarker-Based Risk Prediction of Incident Heart Failure in Pre-Diabetes and Diabetes / A. Pandey, M. Vaduganathan, K. V. Patel [et al.] // JACC Heart Fail. – 2021. – Vol. 9. – № 3. – P. 215-223. – DOI: 10.1016/j.jchf.2020.10.013.

205. Маркеры поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа / И. А. Кузина, Е. Н. Керунту, Э. А. Эльмурзаева, Н. А. Петунина // Эффективная фармакотерапия. – 2026. – Т. 2. – № 4. – С. 28-36. – DOI: 10.33978/2307-3586-2026-22-4-28-36.