

На правах рукописи



Кузина Ирина Александровна

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

3.1.19. Эндокринология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2026

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

член-корреспондент РАН,

доктор медицинских наук, профессор

Петунина Нина Александровна

Официальные оппоненты:

Климонтов Вадим Валерьевич – доктор медицинских наук, профессор, профессор РАН, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», заместитель руководителя филиала по научной работе, лаборатория эндокринологии, заведующий лабораторией

Антонова Ксения Валентиновна – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский центр неврологии и нейронаук» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 1-е неврологическое отделение, ведущий научный сотрудник

Ведущая организация: федеральное государственное автономное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «21» сентября 2026 г. в 14.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.33 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1 и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан « » _____ 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

кандидат медицинских наук



Мартиросян Нарине Степановна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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%. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по-прежнему являются ведущей причиной смертности среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2).

Несмотря на то, что гликированный гемоглобин (HbA1c) признан во всем мире золотым стандартом в диагностике и достижении целей терапии СД, использование данного показателя имеет ряд ограничений. Непрерывное мониторирование глюкозы (НМГ) является эффективным методом самоконтроля и управления сахарным диабетом (СД) [Кузина И. и соавт., 2025]. Вариабельность гликемии является независимым от уровня 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 [Ceriello A. et al., 2019; Кузина И. и соавт., 2025].

Вариабельность сердечного ритма является инструментом для оценки автономной регуляции ритма сердца. При СД2 вариабельность сердечного ритма снижена, что свидетельствует о дисфункции регуляции [Tarvainen M. et al., 2014].

СД увеличивает риск развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) в 2–4 раза [Marx N. et al., 2023]. 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, N-концевой про-В-тип натрийуретического пептида (NT-proBNP), высокочувствительный С-реактивный белок (СРБ) [Marx N. et al., 2023]. Однако в РФ данные биомаркеры используются только у пациентов с клиническими проявлениями ХСН для подтверждения диагноза.

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 [Jackson M. et al., 2021]. 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.

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.

Предыдущие исследования показали связь активности симпатической нервной системы с вариабельностью гликемии, однако причинно-следственные связи определены не были. 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 [Zhang J. et al., 2016]. В одном из исследований была обнаружена взаимосвязь между частотными параметрами вариабельности сердечного ритма и колебаниями уровня интерстициальной глюкозы у женщин с СД2, получавших инсулинотерапию [Klimontov V. et al., 2016]. Стоит отметить, что предшествующие исследования с параллельным мониторированием уровня глюкозы и холтеровским мониторированием 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 [Gouda P. et al., 2024]. 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 мониторирования, 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 вариабельность 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 вариабельности гликемии (SD, CONGA, J-индекс, LI, LBGI, HBGI, MAGE, MAG, значение M) у пациентов с СД2 без ACC3 и установленными ACC3 в анамнезе.

2. Оценить параметры холтеровского мониторингирования (частоту нарушений ритма сердца, особенности вариабельности сердечного ритма), биомаркеры повреждения миокарда и хронического системного воспаления у пациентов с СД2 в двух группах.

3. Изучить влияние вариабельности гликемии на вариабельность сердечного ритма по результатам кардиоглюкомониторирования.

4. Изучить влияние гликемического контроля на биомаркеры системного воспаления у пациентов с СД2 при наличии и отсутствии ACC3.

5. Оценить влияние пероральных сахароснижающих препаратов на гликемический контроль, частоту выявления нарушений ритма сердца, временные параметры вариабельности 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 мониторингирования 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 с временем в целевом диапазоне. Доказано, что в отличие от HbA1c, уровень GMI ассоциирован с гипогликемическими состояниями и может служить их индикатором. Продemonстрировано, 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 вариабельности 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 ACC3 у пациентов с СД2 могут служить данные холтеровского мониторингирования: снижение средней и максимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС), а также увеличение максимального количества наджелудочковых экстрасистол (НЖЭС) в час.

Впервые обнаружена прямая взаимосвязь между уровнями триглицеридов, липопротеинов 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 вариабельности 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, уровня 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 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 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.), Российская конференция с международным участием «Эндокринология – вызовы 21 века» (г. Москва, 27–28 октября 2025 г.), научно-практическая конференция «Эндокринология 2-х округов: ПФО и ЦФО» (г. Казань, 3-4 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на клинических базах кафедры эндокринологии и метаболического здоровья Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. 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 им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол номер № 24-25 от 27.11.2025).

Дизайн исследования

Проведено поперечное исследование. Набор пациентов осуществлялся в период 2021-2024 гг. В исследование включены 86 пациентов. Все пациенты получали стабильную пероральную сахароснижающую терапию на протяжении предшествующих 3 месяцев. К АССЗ

были отнесены: ишемическая болезнь сердца (ИБС) в анамнезе (инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, стентирование коронарных артерий, аортокоронарное шунтирование, постинфарктный кардиосклероз), цереброваскулярная болезнь (ЦВБ) в анамнезе (острое нарушение мозгового кровообращения (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) включала пациентов с СД2 без АССЗ и ХСН в анамнезе; **группа 2** (n=40) 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.

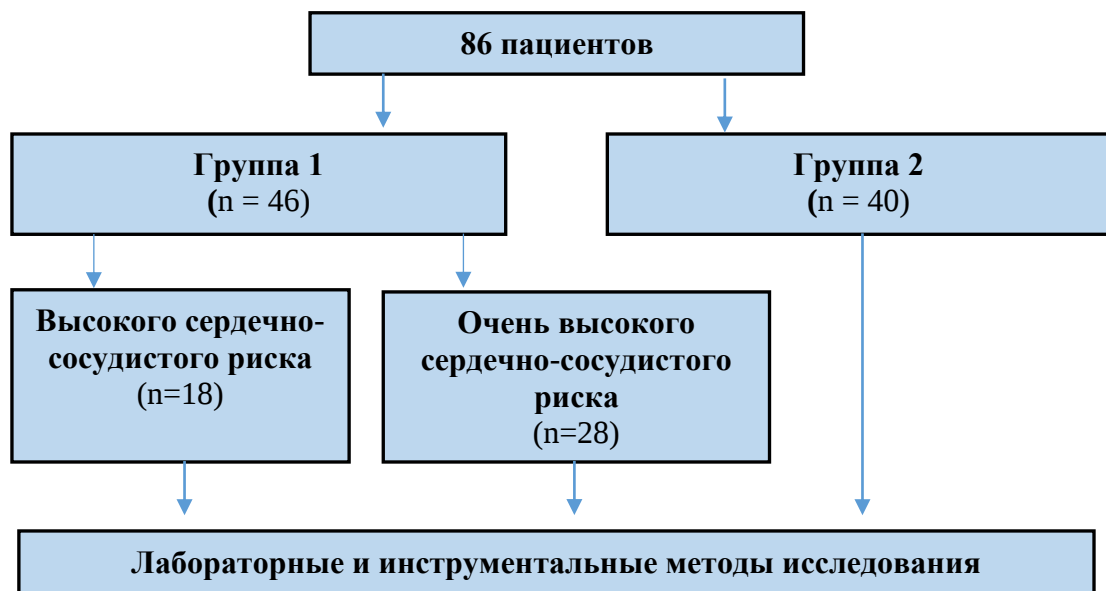


Рисунок 1 - Дизайн исследования.

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 не включения:

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 $>45 \text{ кг/м}^2$;
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 всем участникам исследования был проведен сбор анамнеза, общее клиническое обследование (измерение роста и веса, окружности талии и окружности бедер, систолического и диастолического артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС)). Лабораторные методы исследования включали определение уровня HbA1c, триглицеридов (ТГ), общего холестерина, липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), ЛПОНП, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинина сыворотки крови, высокочувствительных СРБ и тропонина I, NT-ProBNP. Исключение острых ишемических явлений в миокарде проводилось на основании данных электрокардиографии в медицинских картах. Уровень высокочувствительного СРБ выше 3 мг/л рассматривался как фактор высокого риска ССЗ.

Всем пациентам проводилось НМГ в течение 14 дней с использованием системы Flash мониторинга FreeStyle Libre (Эбботт Дайабитиз Кэе Лтд, Соединенное Королевство). 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, время в нормальной гликемии, время выше целевого диапазона, время ниже целевого диапазона, количество гипогликемических явлений, средняя длительность гипогликемии. 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 вариабельности гликемии использовались индексы вариабельности, которые оценивались за дневной период (с 06.00 до 23.59), ночной период (с 24.00 до 05.59), а также за весь период ношения датчика. Расчёт индексов вариабельности гликемии осуществлялся с помощью программного обеспечения EasyGV[®] version 8.0.

Холтеровское мониторирование проводилось с использованием аппарата «Миокард Холтер». Протокол обследования включал установку электродов и запись ЭКГ в течение 24 часов. Наличие КАН устанавливали на основании ЧСС > 100 уд. в мин в покое в сочетании с реакцией АД в ответ на ортостатическую пробу (снижение систолического АД на 20 и более мм рт. ст. и/или диастолического АД 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, SDNNi < 39 мс, SDANN < 92 мс, rMSSD < 15 мс. Корректированный интервал QT (QTc) определялся в зависимости от минимальной ЧСС за период мониторирования.

Статистический анализ

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). При нормальном распределении количественных показателей проводился расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). При отличном от нормального распределении использовались значения медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3). Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U-критерий Манна-Уитни. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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. Характеристика пациентов по группам представлена в Таблице 1.

Таблица 1 – 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 ±5,6 (30,9–36,4)	34,5 ± 5,2 (33,5–37,6)	31,4 ± 4,7 (29,9–32,9)	0,005 p ₂₋₃ =0,01
Систолическое АД, мм рт. ст.		140 [130-150]	130 [124-140]	135 [120-140]	0,156
Диастолическое АД, мм рт. ст.		80 [80-90]	80 [80-90]	80 [80-90]	0,294

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%.

Характеристика сахароснижающей и сопутствующей терапии

Монотерапию 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 2).

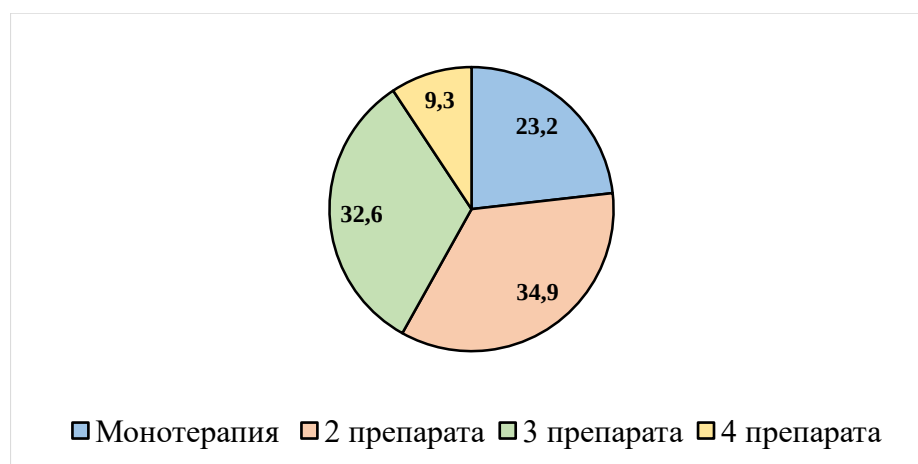


Рисунок 2 – Сахароснижающая терапия участников исследования (%)

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 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.

Анализ данных амбулаторного гликемического профиля

НМГ проведено 59 пациентам с уровнем СКФ >60 мл/мин/1,73 м². Сравнительный анализ данных НМГ представлен в Таблице 2.

Таблица 2 – Сравнительный анализ данных НМГ

Параметр	Группа 1 (n=41)		³ Группа 2 (n=18)	p
	¹ Высокого риска (n=18)	² Очень высокого (n=23)		
GMI, %	5,9 [5,6-6,1]	6,3[5,6-6,6]	5,9[5,6-6,1]	0,45
Вариабельность гликемии, %	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

Продолжение Таблицы 2

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

Несмотря на то, что все пациенты достигали целевых значений ВЦД (более 70%), данный параметр был выше у пациентов группы 1 в подгруппе высокого риска. Отмечалась тенденция к более низкому значению времени в нормальной гликемии в группе 2.

Показатель GMI не имел статистически значимых различий в исследуемых группах. Уровень HbA1c был достоверно выше в группе 2. Нами была вычислена математическая разность между уровнем HbA1c и GMI, а также соотношение между GMI и HbA1c. При сравнении полученных величин разницы между уровнем HbA1c и GMI с пороговым значением 0,5% были установлены статистически значимые различия: в группе 1 в подгруппе высокого риска разница более 0,5% встречалась достоверно чаще (Таблица 3). Это может свидетельствовать о более высоком статусе гликирования.

Таблица 3 – Сравнительная характеристика HbA1c и GMI

Показатель	Группа 1 (n=41)		³ Группа 2 (n=18)	p
	¹ Высокого риска (n=18)	² Очень высокого (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
Разница HbA1c-GMI более 0,5%	14 (77,8%)	17 (60,7%)	12 (30,8%)	0,002
GMI/ HbA1c менее 0,9	10 (55,6)	16 (69,6)	10 (58,8)	0,622

Анализ гипогликемических состояний

Гипогликемические состояния встречались у 47 (79,7%) пациентов, которым проводилось НМГ. При сравнении частоты степеней гипогликемии у пациентов в зависимости от сердечно-сосудистого риска были получены данные, представленные в Таблице 4.

Таблица 4 – Результаты сравнения частоты гипогликемии по степеням тяжести в зависимости от категории 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

Гипогликемия 3 степени встречалась достоверно чаще у пациентов группы 2. Связь между изучаемыми признаками была средней силы ($V=0,389$). Это подтверждает двунаправленный характер связи между тяжелой гипогликемией и сердечно-сосудистыми событиями при СД2.

При сравнении частоты гипогликемии 3 степени в зависимости от сахароснижающей терапии были получены данные, представленные в Таблице 5.

Таблица 5 – 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

Частота гипогликемии 3 степени была статистически значимо выше в группе пациентов, получавших в составе терапии производные сульфонилмочевины. Шансы гипогликемии 3 степени у пациентов, получавших данную группу препаратов, были в 5,8 раза выше, чем у пациентов, получавших другие классы препаратов. Связь между признаками была средней силы ($V=0,325$).

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. Уровни HbA1c достоверно не различались в группах, тогда как уровни GMI были статистически значимо ниже у пациентов с гипогликемией 2-3 степени ($p=0,001$) (Рисунок 3).

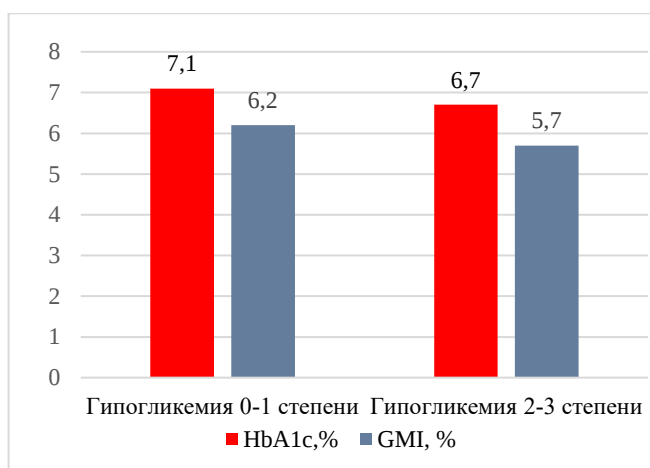


Рисунок 3 – Медианы значений HbA1c и GMI в зависимости от степени тяжести гипогликемии.

Это свидетельствует о том, что уровень GMI ассоциируется с гипогликемией любой степени тяжести в отличие от HbA1c. Полученные данные могут расширить рекомендации по применению НМГ среди пациентов с СД2 на пероральной сахароснижающей терапии, особенно с высоким и очень высоким риском АССЗ.

Анализ вариабельности гликемии

Сравнительный межгрупповой анализ индексов вариабельности гликемии не выявил статистически значимых различий.

Дополнительно выполнен анализ индексов вариабельности гликемии в группах в зависимости от получаемой сахароснижающей терапии. У пациентов группы 1 статистически значимых различий в значениях параметров вариабельности гликемии в зависимости от наличия в составе сахароснижающей терапии иНГЛТ-2 выявлено не было. У пациентов, получавших производные сульфонилмочевины, по сравнению с пациентами, не получавшими их, были достоверно выше следующие параметры вариабельности гликемии: SD $1,8 \pm 0,5$ против $1,3 \pm 0,4$ ммоль/л, $p=0,006$; CONGA 5,3 [4,2;6,1] против 4,4 [3,9;5,1] ммоль/л, $p=0,022$; LI 2,3 [1,5;4,1] против 1,6 [1,1;2,4] (ммоль/л)²/час, $p=0,045$; J-индекс в дневные часы $26,2 \pm 9,4$ против $18,4 \pm 7,6$ (ммоль/л)², $p=0,007$; HBGI 3,2 [1,4;4,7] против 1,6 [0,9;2,4], $p=0,01$; MAGE 4 [3,7;4,8] против 3,4 [3,1;4,1] ммоль/л, $p=0,022$; MAG 4,5 [4,1;5,1] против 3,6 [3,2;4,1] ммоль/л/час, $p=0,015$. В отношении индекса риска гипогликемии (LBGI) статистически значимых различий не было выявлено. У пациентов, получавших монотерапию метформином, по сравнению с пациентами на многокомпонентной терапии, отмечалась более низкая вариабельность гликемии по индексам CONGA (4 [3,6;4,9] против 4,7 [4,2;5,7] ммоль/л, $p=0,033$), LI в дневные часы ($1,7 \pm 0,5$ против $2,3 \pm 1,4$ (ммоль/л)²/час, $p=0,045$), J-индекса в ночные часы ($10,8 \pm 3,4$ против $15,1 \pm 7,3$ (ммоль/л)², $p=0,016$) в отсутствие значимых различий в отношении рисков гипер- и гипогликемии.

При анализе вариабельности гликемии в группе 2 у пациентов, получавших в составе терапии иНГЛТ-2, в отличие от пациентов, не получавших их, были выше значения SD ($1,8 \pm 0,5$ против $1,2 \pm 0,6$ ммоль/л, $p=0,026$), LI в ночные часы ($0,6$ [$0,6;1,3$] против $0,2$ [$0,1;0,7$] (ммоль/л)²/час, $p=0,024$), J-индекса ($22,3$ [$17,5;26,9$] против $14,5$ [$11,2;20,5$] (ммоль/л)², $p=0,026$), MAGE ($4,8 \pm 0,9$ против $3,2 \pm 1,1$ ммоль/л, $p=0,017$).

У пациентов группы 2, получавших производные сульфонилмочевины, по сравнению с пациентами, не получавшими их, были достоверно выше SD ($1,9 \pm 0,2$ против $1,4 \pm 0,6$ ммоль/л, $p=0,026$), LI ($3,7 \pm 0,9$ против $2,1 \pm 1,7$ (ммоль/л)²/час, $p=0,026$) и MAGE ($4,7 \pm 0,7$ против $3,6 \pm 1,2$ ммоль/л, $p=0,017$). Достоверных различий в значениях индексов вариабельности гликемии в зависимости от получаемой монотерапии метформин по сравнению с многокомпонентной терапией 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.

Анализ нарушений ритма и индексов вариабельности сердечного ритма

У всех пациентов были выявлены нарушения ритма сердца по типу наджелудочковых экстрасистол (НЖЭС) и/или желудочковых экстрасистол (ЖЭС).

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 НЖЭС в час было статистически значимо выше в группе 2 по сравнению с группой 1 очень высокого риска.

Медиана индекса SDANN во всех группах была ниже нормальных значений, что свидетельствует о преобладании парасимпатического тонуса вегетативной нервной системы. Другие временные параметры ВСР в группах статистически значимо не различались (Таблица 6).

Таблица 6 – Сравнительная характеристика параметров холтеровского мониторинга

Параметр	Группа 1 (n=41)		Группа 2 (n=18)	p
	Высокого риска (n=18)	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, уд. в мин	128 [121,8-133,5]	120 [112-131]	110 [101,5-125,8]	0,025
Минимальная ЧСС, уд. в мин	52 [49-56]	53 [46-56]	51 [43-55,3]	0,477

Продолжение Таблицы 6

Максимальное количество НЖЭС в час	3,5 [2-10,8]	2 [2-6]	6,5 [3,5-14,8]	0,042
Максимальное количество ЖЭС в час	9 [0-190,3]	1 [0-5]	1 [0-2,8]	0,08
SDNN, мс	121 [100,5-145,3]	110 [90-133]	113 [83-151]	0,766
SDANN, мс	85 [69-99]	90 [69,8-99]	65,5 [60-116,3]	0,472
SDNNi, мс	48,5 [40,5-57,3]	46 [35-64]	49 [35-60,3]	0,936
rMSSD, мс	34,5 [26,5-46]	26 [20-37]	28 [23-42,3]	0,317
pNN50, мс	3 [1,2-7]	2,6 [1-6,8]	4,3 [2-7]	0,620
Корректированный интервал QT, мс	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, уд. в мин	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

КАН установлена 17 (28,8%) пациентам. Статистически значимых различий в частоте выявления КАН в группах выявлено не было. Зависимости выявления КАН от уровня HbA1c 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 7).

Таблица 7 – 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

Комплексный анализ данных кардиоглюкомониторирования

При проведении сравнительного анализа индексов вариабельности сердечного ритма в зависимости от индекса MAGE выявлены достоверные различия: значения индексов вариабельности сердечного ритма были ниже у пациентов с высокой вариабельностью гликемии (Таблица 8).

Таблица 8 – Анализ индексов вариабельности ритма сердца в зависимости от вариабельности гликемии

Индекс вариабельности 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

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 риска гипергликемии ($p=0,017$) (Рисунок 4).

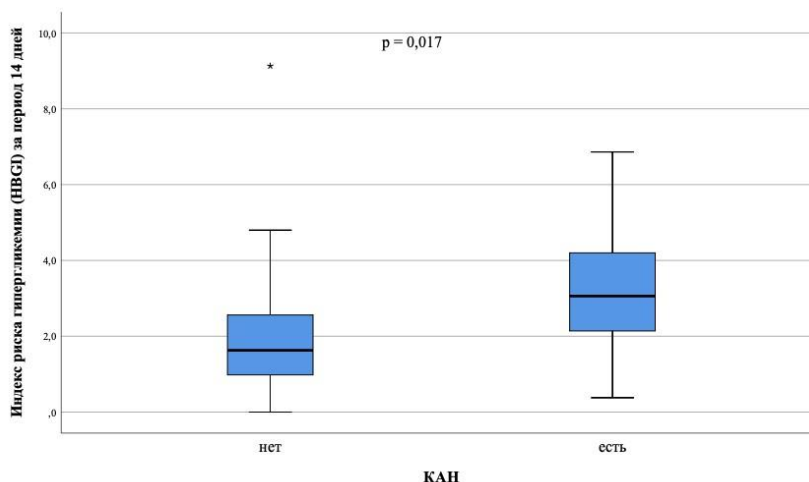


Рисунок 4– Зависимость КАН от индекса риска гипергликемии

В группе 1 при гипогликемии 2-3 степени отмечались статистически значимо более высокие значения индексов variability ритма сердца (Таблица 9), тогда как в группе 2 достоверных различий выявлено не было (Таблица 10).

Таблица 9 – Анализ индексов variability сердечного ритма при различных степенях гипогликемии в группе 1

Индекс variability 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

Таблица 10 – Анализ индексов variability сердечного ритма при различных степенях гипогликемии в группе 2

Индекс variability 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

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. У пациентов группы 2 уровни NT-proBNP были достоверно выше по сравнению с пациентами группы 1 (Таблица 11).

Таблица 11 – 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, мг/л	3,6 [1,5;6,9]	3,2 [1,4;8,1]	4,9 [1,2;9,6]	0,830
Высокочувствительный тропонин I, нг/мл	0,009 [0,006;0,016]	0,008 [0,006;0,018]	0,01 [0,0068;0,018]	0,872
NT-proBNP, нг/мл	80 [70,4;99,8]	69,7 [60,4;81,6]	118,5 [80,6;523]	<0,001 p ₂₋₃ <0,001

При анализе значений высокочувствительного СРБ в подгруппе GMI/HbA1c<0,9 отмечались более высокие значения медианы лабораторного показателя – 3,39 мг/л, в подгруппе GMI/HbA1c >0,9 – 1,66 мг/л (p=0,04) (Рисунок 5).

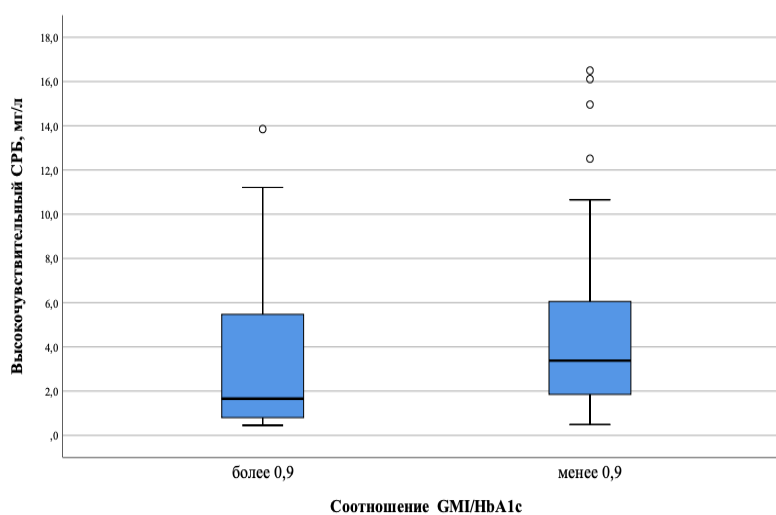


Рисунок 5 – Зависимость уровня высокочувствительного СРБ от соотношения GMI/HbA1c

Прогнозирование сердечно-сосудистого риска при сахарном диабете 2 типа

При оценке зависимости вероятности выявления АССЗ от уровня NT-proBNP была получена ROC-кривая (Рисунок 6):

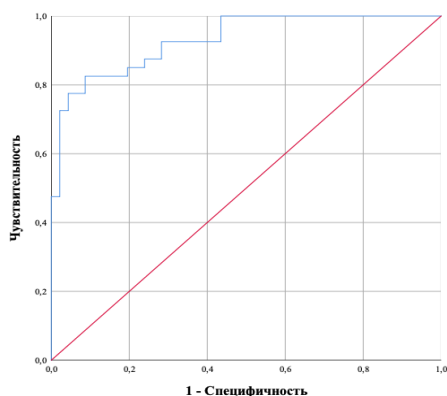


Рисунок 6 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности выявления АССЗ от значений NT-proBNP

Значение NT-proBNP в точке cut-off составило 77,5 нг/мл со значением AUC $0,77 \pm 0,055$ (95%ДИ: 0,66-0,88), чувствительностью 82,5% и специфичностью 63% ($p < 0,001$).

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. Модель учитывает 70,3% факторов, определяющих вероятность наличия АССЗ и ХСН. Пороговое значение логистической функции Р было определено с помощью метода анализа ROC-кривых (Рисунок 7). Площадь под ROC-кривой составила $0,94 \pm 0,02$ (95% ДИ: 0,89-0,98). Значение логистической функции 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 с чувствительностью 82,5% и специфичностью 93,5% ($p < 0,001$).

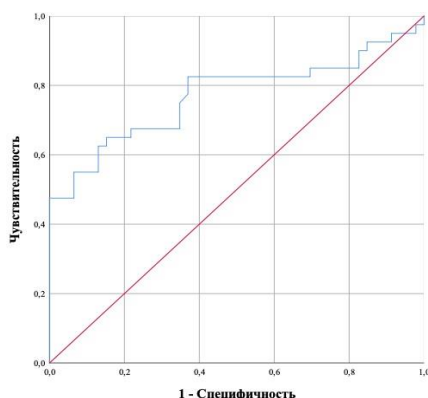


Рисунок 7 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности АССЗ и ХСН от значений прогностической функции

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 степени по данным НМГ 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 мониторинговании, 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 мониторингования, 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.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Сравнение эффективности и безопасности пероральной сахароснижающей терапии с позиции гликемического контроля и сердечно-сосудистых рисков / **И. А. Кузина**, Н. А. Петунина // Сборник тезисов X (XXXI) Национального диабетологического конгресса с международным участием «Сахарный диабет – неинфекционная пандемия XXI века. Макро- и микрососудистые осложнения. Вопросы междисциплинарного взаимодействия». Москва, 27-30 мая, 2025. С. 84.

2. 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. [Scopus]

3. 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.

4. 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.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД – артериальное давление
 АЛТ – аланинаминотрансфераза
 АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания
 АСТ – аспартатаминотрансфераза
 вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок
 ЖЭС – желудочковые экстрасистолы
 ИБС – ишемическая болезнь сердца
 иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы-4
 иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа
 КАН – кардиоваскулярная форма автономной нейропатии
 ЛПВП – липопротеины высокой плотности
 ЛПНП – липопротеины низкой плотности
 ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности
 НЖЭС – наджелудочковые экстрасистолы
 НМГ – непрерывное мониторирование глюкозы
 ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
 СД2 – сахарный диабет 2 типа
 СКФ – скорость клубочковой фильтрации
 ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
 ТГ – триглицериды
 ХБП – хроническая болезнь почек
 ХСН – хроническая сердечная недостаточность
 ЦВБ – цереброваскулярная болезнь
 ЧСС – частота сердечных сокращений
 CONGA – индекс длительного повышения гликемии
 GMI – индикатор контроля уровня глюкозы
 HbA1c – гликированный гемоглобин
 HbGI – 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-тип 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