



¹ Первый
Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

² АО «РЖД-Медицина»,
Москва

Маркеры поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

И.А. Кузина¹, Е.Н. Керунту², Э.А. Эльмурзаева¹,
Н.А. Петунина, член-корр. РАН, д.м.н., проф.¹

Адрес для переписки: Ирина Александровна Кузина, mia986@mail.ru

Для цитирования: Кузина И.А., Керунту Е.Н., Эльмурзаева Э.А., Петунина Н.А. Маркеры поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (4): 28–36.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-4-28-36

Проблема развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) при сахарном диабете (СД) 2 типа находится в центре пристального внимания мирового врачебного сообщества. Центральное место в системе их профилактики занимает прогнозирование сердечно-сосудистого риска.

Цель – изучить влияние гликемического контроля на маркеры поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов с СД 2 типа, получавших пероральные сахароснижающие препараты.

Материал и методы. В исследование были включены 86 пациентов с СД 2 типа длительностью более одного года и предшествующей стабильной терапией пероральными сахароснижающими препаратами. Проводилось общее клиническое обследование, лабораторные исследования, непрерывное мониторирование глюкозы.

Результаты. В зависимости от наличия атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) в анамнезе больные были разделены на две группы. У пациентов с АССЗ (группа 2) уровень про-натрийуретического N-концевого пептида В-типа (NT-proBNP) был достоверно выше, чем у пациентов без АССЗ (группа 1) ($p < 0,001$). Отмечалось также повышение содержания NT-proBNP у получавших производные сульфонилмочевины (ПСМ) ($p = 0,008$). В подгруппе пациентов с соотношением индикатора контроля уровня глюкозы (ГМ1) и уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) (ГМ1/HbA1c) менее 0,9 имели место более высокие значения медианы уровня высокочувствительного С-реактивного белка ($p = 0,04$). У пациентов с диагностической неопределенностью хронической сердечной недостаточности (ХСН) по шкале HFA-PEFF частота встречаемости уровня HbA1c $> 7\%$ была выше по сравнению с пациентами, у которых наличие ХСН было маловероятно ($p < 0,001$). Значение NT-proBNP в точке cut-off у пациентов с СД 2 типа составило 77,5 нг/мл ($p < 0,001$).

Разработана прогностическая модель вероятности развития ССЗ у пациентов с СД 2 типа, учитывающая возраст, уровни HbA1c, NT-proBNP и прием статинов.

Выводы. У пациентов с СД 2 типа и уровнем HbA1c $> 7\%$ наличие ПСМ и отсутствие ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 в составе сахароснижающей терапии ассоциированы с более высокой частотой развития ХСН. При СД 2 типа значение NT-proBNP более 77,5 нг/мл свидетельствует о высоком риске развития субклинической ХСН. Разработанная прогностическая модель позволяет оценить риск развития ССЗ у пациентов с СД 2 типа.

Ключевые слова: гликированный гемоглобин, про-натрийуретический N-концевой пептид В-типа, высокочувствительный С-реактивный белок, хроническая сердечная недостаточность, сердечно-сосудистый риск



Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) включают атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (АССЗ) и хроническую сердечную недостаточность (ХСН) [1]. Повышенное внимание мирового врачебного сообщества к проблеме распространенности ССЗ прежде всего обусловлено высокой смертностью и инвалидизацией населения, особенно пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа. Так, в 2024 г. в Российской Федерации смертность от сердечно-сосудистых причин среди больных СД 2 типа составила 55% [2]. При этом в структуре причин сердечно-сосудистой смертности лидирующие позиции (23,3%) занимала ХСН, распространенность которой среди лиц с СД 2 типа составляет 22% [2].

Между СД и ХСН имеет место двунаправленная связь. С одной стороны, СД 2 типа повышает риск развития ХСН, которая может быть первым проявлением сердечно-сосудистых осложнений диабета [3]. С другой стороны, у пациентов с ХСН часто встречается впервые выявленный СД 2 типа [4].

Факторы риска развития ХСН при СД 2 типа включают длительность заболевания, неудовлетворительный контроль гликемии, неконтролируемую артериальную гипертензию, гиперлипидемию, более высокий индекс массы тела (ИМТ), хроническую болезнь почек, ишемическую болезнь сердца и заболевания периферических артерий [5].

Выявление лиц с высоким риском развития ХСН, не имеющих клинических симптомов, но имеющих структурные или функциональные нарушения миокарда либо повышенный уровень натрийуретических пептидов или тропонина, позволит реализовать эффективные стратегии профилактики или замедления прогрессирования ХСН при СД 2 типа.

В последнее время возрос интерес к биомаркерам повреждения миокарда и системного воспаления. Поскольку натрийуретические пептиды вырабатываются только в миокарде, это позволяет использовать их в качестве маркеров ХСН. Согласно обобщенным данным популяционных и рандомизированных клинических исследований, для клинического применения могут быть использованы следующие пороговые значения биомаркеров: мозгового натрийуретического пептида (BNP) ≥ 50 пг/мл, про-натрийуретического N-концевого пептида В-типа (NT-proBNP) ≥ 125 пг/мл [4].

При СД 2 типа на ХСН с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) приходится примерно половина случаев [6]. Для оценки вероятности наличия ХСНсФВ используется шкала HFA-PEFF, которая включает оценку функциональных и морфологических изменений миокарда по параметрам эхокардиографии (эхоКГ) и биомаркеров (BNP, NT-proBNP). В зависимости от количества набранных баллов диагноз может быть подтвержденным, отвергнутым и диагностически неопределенным, что требует проведения нагрузочных тестов или инвазивной оценки гемодинамики [7]. Известно, что концентрация натрийуретических пептидов ниже у лиц с ожирением как с ХСН, так и без

нее по сравнению с лицами с нормальной массой тела [8–10]. Однако в реальной клинической практике пороговые значения натрийуретических пептидов для диагностики ХСН не зависят от массы тела пациентов. Сахарный диабет 2 типа в подавляющем большинстве случаев сопровождается избыточной массой тела и ожирением. С учетом значительной распространенности ХСН при СД 2 типа пересмотр пороговых значений натрийуретических пептидов представляется актуальной задачей в данной когорте пациентов.

Необходимо отметить, что высокочувствительный тропонин I (hs-TnI) является кардиоспецифичным белком и маркером минимального повреждения миокарда [11]. Определение концентрации hs-TnI эффективно для выявления субклинической стадии ХСН и прогнозирования прогрессирования или смерти от ХСН [12]. Согласно данным разных когортных исследований, уровень высокочувствительного С-реактивного белка (hs-CRP) ≥ 3 мг/л может быть одним из параметров прогнозирования развития ХСН у пациентов с СД 2 типа [13].

Стратификация сердечно-сосудистого риска при СД 2 типа направлена на первичную и вторичную профилактику ССЗ путем персонализации выбора сахароснижающей и сопутствующей терапии. В 2023 г. с целью оценки десятилетнего риска формирования ССЗ у пациентов с СД 2 типа старше 40 лет была разработана шкала SCORE2-Diabetes [14]. В отличие от шкалы SCORE2 данная шкала включала такие параметры, как наличие диагноза СД 2 типа, возраст пациента на момент выявления СД 2 типа, уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) и скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Однако шкала SCORE2-Diabetes имеет ряд ограничений. Речь, в частности, идет об отсутствии данных о нефатальной ХСН и заболеваниях периферических артерий в конечных точках, учета приема медикаментозной терапии, способствующей модификации факторов риска, семейного анамнеза, социально-экономического статуса, этнической принадлежности и степени альбуминурии [14]. В связи с этим необходимы совершенствование уже существующих или разработка новых моделей стратификации сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД 2 типа, в которые были бы включены такие параметры, как уровень биомаркеров повреждения миокарда, прием риск-модифицирующей терапии, что позволит эффективно реализовать концепцию профилактики ССЗ при СД 2 типа. Целью настоящего исследования стала оценка связи гликемического контроля с уровнем маркеров поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов с СД 2 типа, получавших пероральную сахароснижающую терапию.

Материал и методы

Исследование проводилось на клинических базах кафедры эндокринологии и метаболического здоровья ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовского Университета) в период 2021–2024 гг.



В исследование включали пациентов в возрасте 35–80 лет с СД 2 типа длительностью более одного года и предшествующей стабильной терапией пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) не менее трех месяцев на амбулаторном этапе. Критериями исключения были наличие острого инфаркта миокарда в течение 12 недель до момента включения в исследование, острого нарушения мозгового кровообращения в течение 12 недель до момента включения в исследование, беременности, проведение терапии инсулином на момент включения в исследование, наличие ИМТ > 45 кг/м² и других тяжелых хронических заболеваний.

Всего в исследование были включены 86 пациентов. Все они прошли общее клиническое обследование с измерением роста, массы тела, систолического и диастолического артериального давления. Всем пациентам также проводилось непрерывное мониторирование глюкозы (НМГ) в течение 14 суток.

Уровень HbA1c определяли на анализаторе Lifotronic H9 (Shenzhen Lifotronic Technology Co., Ltd., Китай). Биохимические исследования проводились на автоматическом анализаторе AU 5800 (Beckman Coulter, США). Уровень hs-CRP > 3 мг/л рассматривался как фактор высокого риска развития ССЗ. Уровень hs-TnI оценивали с помощью системы для иммунохимического анализа Mindray CL-6000i (Snibe, Китай), уровень NT-ProBNP –

на иммунохемилюминесцентном анализаторе Maglumi 2000 Plus (Snibe, Китай).

Для НМГ использовали системы flash-мониторирования FreeStyle Libre (Abbott Diabetes Care Ltd., Соединенное Королевство). Сканирование датчика проводилось с помощью сканера или личного смартфона пациента с предварительно установленным приложением LibreLink.

Исключение острых ишемических явлений в миокарде осуществлялось на основании данных медицинских карт (электрокардиографии в 12 отведениях с оценкой частоты сердечных сокращений, ритма сердца, измерением интервалов PQ, QRS, QT, фиксацией нарушений проводимости ритма, изменений миокарда).

Исследование проводилось в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации 2013 г. Все участники исследования предоставили письменное информированное согласие на участие в нем.

Статистический анализ данных проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics v. 26 (IBM Corporation, США). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка (при количестве исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова – Смирнова (при количестве исследуемых более 50), а также с помощью показателей асимметрии и эксцесса. При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях

Таблица 1. Характеристика пациентов двух групп

| Показатель | Группа 1 (n = 46) | | Группа 2 (n = 40) (3) | p |
|--|---------------------------------------|---|---------------------------|--|
| | подгруппа высокого риска (n = 18) (1) | подгруппа очень высокого риска (n = 28) (2) | | |
| Пол: | | | | |
| мужской | 13 | 21 | 19 | |
| женский | 5 | 7 | 21 | 0,042* |
| Возраст, лет (Me [Q1; Q3]) | 55,0 [43,0; 58,0] | 51,5 [41,0; 59,0] | 63,0 [59,5; 68,0] | < 0,001* p ₂₋₃ < 0,001 p ₁₋₃ = 0,003 |
| Длительность СД 2 типа, лет (Me [Q1; Q3]) | 3,5 [1,0; 9,0] | 7,0 [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 (Me [Q1; Q3]) | 97,0 [89,0; 110,0] | 105,3 [94,0; 121,0] | 86,5 [80,0; 100,0] | < 0,001* p ₂₋₃ < 0,001 |
| Систолическое артериальное давление, мм рт. ст. (Me [Q1; Q3]) | 140 [130; 150] | 130 [124; 140] | 135 [120; 140] | 0,156 |
| Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст. (Me [Q1; Q3]) | 80 [80; 90] | 80 [80; 90] | 80 [80; 90] | 0,294 |
| HbA1c, % (Me [Q1; Q3]) | 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 |
| СКФ по СКД-EPI, мл/мин/1,73 м ² (Me [Q1; Q3]) | 79,7 [74,5; 95,6] | 87,9 [72,5; 98,5] | 68,0 [54,0; 86,3] | < 0,001* p ₁₋₃ = 0,01 p ₂₋₃ = 0,002 |
| ИМТ, кг/м ² (M ± SD (95% ДИ)) | 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 |

* Различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

Примечание. Me – медиана, Q1 и Q3 – нижний и верхний квартили, СКД-EPI – формула для расчета СКФ по уровню креатинина сыворотки, возраста и пола, M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение.



количественных данных рассчитывали t-критерий Стьюдента. В отсутствие признаков нормального распределения данных для сравнения независимых совокупностей использовали U-критерий Манна – Уитни. Сравнение номинальных данных проводилось с помощью критерия χ^2 Пирсона. Для оценки связи между количественными параметрами, распределение которых отличалось от нормального, рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для установления диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании исхода применяли ROC-анализ.

Результаты

Характеристика пациентов

Включение пациентов в исследование осуществлялось на основании установленного согласно данным медицинской документации диагноза СД 2 типа длительностью более одного года и терапии ПССП.

В исследование были включены 86 человек – 33 женщины и 53 мужчины.

Разделение пациентов на группы проводилось в зависимости от наличия/отсутствия АССЗ и ХСН в анамнезе. Группу 1 составили лица с СД 2 типа без АССЗ и ХСН, группу 2 – лица с СД 2 типа и АССЗ с или без ХСН. Дополнительно пациенты первой группы были разделены на две подгруппы по степени сердечно-сосудистого риска. В подгруппу высокого сердечно-сосудистого риска вошли больные без поражения органов-мишеней, но с длительностью СД 2 типа ≥ 10 лет или без поражения органов-мишеней, но с одним или двумя основными факторами сердечно-сосудистого риска (возраст ≥ 50 лет, артериальная гипертензия, дислипидемия, курение, ожирение), в подгруппу очень высокого сердечно-сосудистого риска – пациенты с поражением органов-мишеней (протеинурия, СКФ < 45 мл/мин/1,73 м², СКФ от 45 до 59 мл/мин/1,73 м² плюс микроальбуминурия, гипертрофия левого желудочка или ретинопатия) или двумя и более основными факторами сердечно-сосудистого риска или пациенты с длительностью СД 2 типа > 20 лет. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

В группе 2 АССЗ были представлены цереброваскулярной болезнью (37,5%), ишемической болезнью сердца (50,0%), стенозирующим атеросклерозом магистральных артерий головы и шеи (27,5%), атеросклерозом артерий нижних конечностей (5,0%), ХСН (45,0%).

Все участники исследования находились на пероральной сахароснижающей терапии: монотерапии метформином или комбинации метформина с производными сульфонилмочевины (ПСМ) третьего поколения, ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ-2), ингибиторами дипептидилпептидазы 4. Статистически значимых различий в отношении получаемой сахароснижающей терапии в группах выявлено не было.

Анализ сопутствующей терапии показал, что пациенты группы 2 чаще принимали гиполипидемическую терапию статинами ($p = 0,001$). Кроме того, в группе 2 дозы статинов были статистически значимо выше ($p < 0,001$).

Анализ вариабельности гликемии

Параметры амбулаторного гликемического профиля оценивались по данным НМГ. Сравнение значений HbA1c и индикатора управления глюкозой (glucose management indicator, GMI) выявило, что последний показатель статистически значимо не отличался от первого показателя в исследуемых группах. Далее были рассчитаны разность между значениями HbA1c и GMI, а также соотношение GMI/HbA1c.

При сравнении разницы между значениями HbA1c и GMI с пороговым значением 0,5% установлено статистически значимое различие. Так, в подгруппе высокого сердечно-сосудистого риска группы 1 разница более 0,5% встречалась достоверно чаще ($p = 0,002$). Соотношение GMI/HbA1c менее 0,9 имело место во всех группах, при этом достоверных различий не отмечено (табл. 2).

Исследование биомаркеров повреждения миокарда и системного воспаления

У пациентов двух групп также анализировали уровни биомаркеров повреждения миокарда и системного воспаления: hs-TnI, NT-proBNP и hs-CRP. Статистически значимые различия обнаружены только

Таблица 2. Сравнительная характеристика значений HbA1c и GMI в двух группах

| Показатель | Группа 1 (n = 41) | | Группа 2 (n = 18) (3) | p |
|---|---------------------------------------|---|-----------------------|------------------------------------|
| | подгруппа высокого риска (n = 18) (1) | подгруппа очень высокого риска (n = 23) (2) | | |
| HbA1c, % (Me [Q1; Q3]) | 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, % (Me [Q1; Q3]) | 5,9 [5,6; 6,1] | 6,3 [5,6; 6,6] | 5,9 [5,6; 6,1] | 0,45 |
| Разница между HbA1c и GMI, % (Me [Q1; Q3]) | 0,8 [0,5; 1,6] | 1,3 [0,5; 2,2] | 0,9 [0,3; 2,1] | 0,623 |
| Соотношение GMI/HbA1c (Me [Q1; Q3]) | 0,9 [0,8; 0,9] | 0,8 [0,8; 0,9] | 0,9 [0,7; 0,9] | 0,629 |
| Разница между HbA1c и GMI более 0,5% (абс. (%)) | 14 (77,8) | 17 (60,7) | 12 (30,8) | 0,002* |
| Соотношение GMI/HbA1c менее 0,9 (абс. (%)) | 10 (55,6) | 16 (69,6) | 10 (58,8) | 0,622 |

* Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).



Таблица 3. Сравнительная характеристика уровней биомаркеров повреждения миокарда и системного воспаления в двух группах (Ме [Q1; Q3])

| Показатель | Группа 1 (n = 46) | | Группа 2 (n = 40) (3) | p |
|------------------|--|--|--------------------------|--------------------------------------|
| | подгруппа высокого риска (n = 18) (1) | подгруппа очень высокого риска (n = 28) (2) | | |
| hs-CRP, мг/л | 3,6 [1,5; 6,9] | 3,2 [1,4; 8,1] | 4,9 [1,2; 9,6] | 0,830 |
| hs-TnI, нг/мл | 0,009 [0,006; 0,016] | 0,008 [0,006; 0,018] | 0,0100 [0,0068; 0,0180] | 0,872 |
| NT-proBNP, пг/мл | 80,0 [70,4; 99,8] | 69,7 [60,4; 81,6] | 118,5 [80,6; 523,0] | < 0,001* p ₂₋₃ < 0,001 |

* Различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

Таблица 4. Сахароснижающая терапия у пациентов группы 2 с и без ХСН, абс. (%)

| Терапия | Пациенты без ХСН (n = 22) | Пациенты с ХСН (n = 18) | p |
|-----------------------------------|---------------------------|-------------------------|--------|
| Комбинированная терапия с ПСМ | 10 (45,5) | 15 (83,3) | 0,022* |
| Комбинированная терапия с иНГЛТ-2 | 13 (59,1) | 3 (16,7) | 0,01* |
| Монотерапия метформином | 4 (18,2) | 2 (11,1) | 0,673 |

* Различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

Таблица 5. Уровень NT-proBNP у пациентов группы 2 в зависимости от приема ПСМ, пг/мл (Ме [Q1; Q3])

| Показатель | Терапия с ПСМ (n = 20) | Терапия без ПСМ (n = 14) | p |
|------------|------------------------|--------------------------|--------|
| NT-proBNP | 191,5 [69,6; 1292,5] | 95,8 [81,0; 155,3] | 0,008* |

* Различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

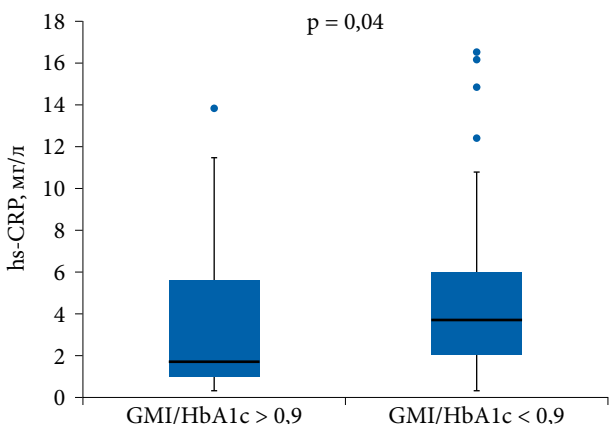


Рис. 1. Зависимость уровня hs-CRP от величины соотношения GMI/HbA1c

в отношении уровня NT-proBNP. Так, у пациентов группы 2 он был достоверно выше, чем у пациентов группы 1 (табл. 3).

На основании данных медицинской документации пациенты группы 2 дополнительно были разделены на две подгруппы в зависимости от наличия/отсутствия ХСН. Анализ сахароснижающей терапии в подгруппах показал, что подавляющее большинство пациентов с ХСН получали ПСМ. Большая часть пациентов без ХСН принимала иНГЛТ-2 (табл. 4).

Оценка уровня NT-proBNP в группе 2 в зависимости от наличия в составе сахароснижающей терапии ПСМ показала статистически значимое его повышение у получавших ПСМ (табл. 5). У пациентов группы 2

значения NT-proBNP достоверно не различались в зависимости от наличия иНГЛТ-2 в составе сахароснижающей терапии. Однако наблюдалась тенденция к повышению содержания NT-proBNP у пациентов, не получавших данные препараты.

Все пациенты были разделены на две подгруппы в зависимости от соотношения GMI/HbA1c – менее или более 0,9. При анализе значений hs-CRP в подгруппе GMI/HbA1c < 0,9 отмечались более высокие значения медианы – 3,39 против 1,66 мг/л в подгруппе GMI/HbA1c > 0,9 (p = 0,04) (рис. 1).

Оценка риска развития ХСН

У 57 пациентов проведена оценка ретроспективных данных эхоКГ. У больных обеих групп выявлено увеличение массы левого желудочка и толщины задней стенки левого желудочка в диастолу. Статистически значимых различий между группами не выявлено. Отмечена более низкая фракция выброса в подгруппе очень высокого сердечно-сосудистого риска группы 1 и группе 2 по сравнению с подгруппой высокого сердечно-сосудистого риска группы 1.

У пациентов группы 2 с и без ХСН, согласно данным медицинской документации, с целью оценки вероятности наличия ХСНсФВ была применена шкала HFA-PEFF (табл. 6).

Среди пациентов с установленной ХСН 83,3% находились в диапазоне диагностической неопределенности, среди пациентов с неустановленной ХСН таковых было 13,6%.

При анализе сахароснижающей терапии в зависимости от количества баллов по шкале HFA-PEFF



Таблица 6. Оценка вероятности наличия ХСНсФВ по шкале HFA-PEFF у пациентов группы 2, абс. (%)

| Наличие ХСНсФВ | Пациенты без ХСН (n = 22) | Пациенты с ХСН (n = 18) | p |
|--|---------------------------|-------------------------|----------|
| Маловероятно (≤ 1 балла) | 19 (86,4) | 2 (11,1) | < 0,001* |
| Диагностическая неопределенность (2–4 балла) | 3 (13,6) | 15 (83,3) | |
| Подтверждено (≥ 5 баллов) | 0 | 1 (5,6) | |

* Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Таблица 7. Оценка связи между приемом иНГЛТ-2 и суммой баллов по шкале HFA-PEFF, абс. (%)

| Терапия | Количество баллов по шкале HFA-PEFF | | | p |
|-------------|-------------------------------------|-----------|----------|--------|
| | ≤ 1 | 2–4 | ≥ 5 | |
| Без иНГЛТ-2 | 8 (38,1) | 15 (83,3) | 1 (100) | 0,011* |
| С иНГЛТ-2 | 13 (61,9) | 3 (16,7) | 0 | |

* Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Таблица 8. Зависимость наличия диагностической неопределенности ХСН от уровня HbA1c > 7%, абс. (%)

| Уровень HbA1c | Диагностическая неопределенность | | p | ОШ (95% ДИ) |
|---------------|----------------------------------|-------------|----------|------------------|
| | есть фактор | нет фактора | | |
| > 7% | 21 (95,5) | 32 (50,8) | < 0,001* | 21 (2,66–165,60) |

* Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Примечание. ОШ – отношение шансов.

установлено, что большинство пациентов, набравших от двух до четырех баллов и более пяти баллов, не получали иНГЛТ-2 (табл. 7).

Результаты сравнения частоты распространенности диагностической неопределенности в отношении ХСН в зависимости от уровня HbA1c > 7% представлены в табл. 8.

Частота встречаемости уровня HbA1c > 7% была статистически значимо выше у пациентов с диагностической неопределенностью в отношении ХСН по сравнению с пациентами, у которых она была маловероятна ($p < 0,001$). У пациентов с уровнем HbA1c > 7% шанс выявить диагностическую неопределенность в отношении ХСН был в 21 раз выше, чем выявить маловероятную ХСН (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 2,66–165,6). Связь между признаками наличия диагностической неопределенности и уровнем HbA1c > 7% оказалась сильной ($V = 0,408$).

Прогнозирование риска развития сердечно-сосудистых заболеваний при СД 2 типа

При оценке зависимости вероятности выявления АССЗ от уровня NT-proBNP была получена ROC-кривая, для которой значение AUC составило $0,770 \pm 0,055$ (95% ДИ 0,66–0,88). Модель была статистически значимой ($p < 0,001$) (рис. 2).

Значение NT-proBNP в точке cut-off составило 77,5 пг/мл. При уровне NT-proBNP свыше 77,5 пг/мл отмечался высокий риск наличия АССЗ. Чувствительность и специфичность модели при выбранном пороговом значении NT-proBNP составляли 82,5 и 63,0% соответственно.

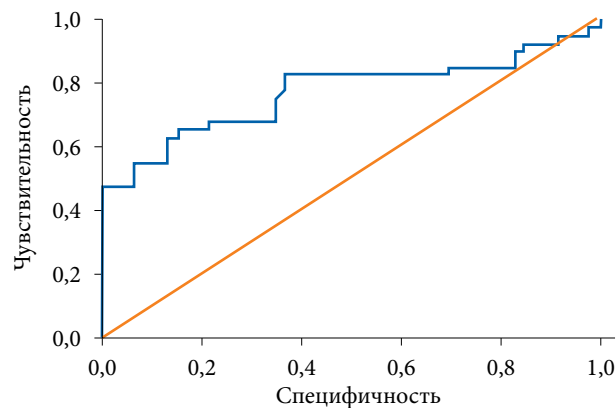


Рис. 2. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности наличия АССЗ от значений NT-proBNP

С целью определения вероятности наличия АССЗ и ХСН в зависимости от возраста, уровней HbA1c, NT-proBNP и приема статинов разработана прогностическая модель с использованием метода бинарной логистической регрессии. Наблюдаемая зависимость описывается следующим уравнением: $P = 1/(1 + e^{-z}) \times 100\%$.

При этом z определяется по формуле: $-17,5 + 0,17 \times X_{\text{возр.}} + 0,52 \times X_{\text{HbA1c}} + 0,02 \times X_{\text{NT-proBNP}} + 2,52 \times X_{\text{статины}}$, где $X_{\text{возр.}}$ – возраст (полных лет);

$X_{\text{NT-proBNP}}$ – уровень NT-proBNP (пг/мл);

X_{HbA1c} – уровень HbA1c (%);

$X_{\text{статины}}$ – наличие факта приема статинов (0 – не принимают, 1 – принимают).



Таблица 9. Характеристика связи предикторов модели с вероятностью наличия АССЗ и ХСН

| Предиктор | Нескорректированное ОШ (95% ДИ) | p | Скорректированное ОШ (95% ДИ) | p |
|----------------|---------------------------------|----------|-------------------------------|--------|
| Возраст | 1,16 (1,09–1,20) | < 0,001* | 1,18 (1,07–1,30) | 0,001* |
| HbA1c | 1,38 (1,13–1,68) | 0,002* | 1,67 (1,17–2,40) | 0,005* |
| NT-proBNP | 1,02 (1,00–1,03) | 0,01* | 1,02 (1,00–1,04) | 0,007* |
| Прием статинов | 1,53 (0,61–3,85) | 0,37 | 12,40 (2,36–65,26) | 0,003* |

* Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Примечание. ОШ – отношение шансов.

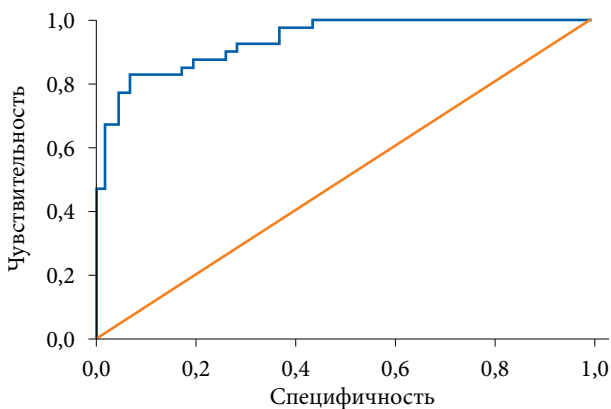


Рис. 3. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности наличия АССЗ и ХСН от значений прогностической функции

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель 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 табл. 9.

Пороговое значение логистической функции P было определено с помощью ROC-анализа. Полученная кривая представлена на рис. 3.

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

Обсуждение

Наше исследование подтвердило значение некоторых биомаркеров повреждения миокарда в диагностике ССЗ – в частности, выявлено достоверное повышение уровня NT-proBNP у пациентов группы 2, у которых наличие ССЗ было подтверждено документально.

В то же время у пациентов двух групп не было обнаружено статистически значимых различий в отношении уровня hs-TnI. Данный факт можно

объяснить тем, что продукция NT-proBNP кардиомиоцитами усиливается в ответ на стресс и растяжение миокарда. При этом hs-TnI высвобождается из кардиомиоцитов в ответ на клеточный апоптоз или некроз, вызванные ишемией, напряжением стенки, воспалением и ремоделированием миокарда [15]. Отсутствие различий в уровнях hs-TnI, вероятно, может объясняться отсутствием у пациентов острой ишемии или острой сердечной недостаточности.

Результаты исследования подтвердили положительное влияние иНГЛТ-2 на уровень NT-proBNP. Известно, что иНГЛТ-2 способствуют снижению уровня NT-proBNP, риска смерти от ССЗ и госпитализаций по поводу ХСН [16, 17]. Однако у пациентов, получавших ПСМ в составе сахароснижающей терапии, были зафиксированы повышенные уровни NT-proBNP в отличие от пациентов, не получавших препараты данной группы. Несмотря на то что пациенты получали ПСМ третьего поколения (гликлазид МВ), являющиеся селективными ингибиторами АТФ-чувствительных калиевых каналов β -клеток, их прием сопряжен с большей частотой встречаемости ХСН, а также с более высокими и диагностически значимыми для ХСН уровнями NT-proBNP (191,5 пг/мл) при СД 2 типа. Полученные нами результаты согласуются с результатами более ранних исследований, продемонстрировавших ассоциацию приема ПСМ с повышением уровня NT-proBNP у пациентов с СД 2 типа [18].

В нашей работе более высокие значения HbA1c и более низкие значения GMI у всех пациентов, вероятно, связаны с фенотипом быстрого гликирования, что характерно для СД 2 типа [19].

Данные о соотношении GMI/HbA1c у лиц с СД 2 типа ограничены. Однако в исследовании с участием пациентов с СД 1 типа была обнаружена связь величины GMI/HbA1c с субклиническим атеросклерозом сонных артерий [20]. Мы выявили, что более высокие уровни hs-CRP имели место у пациентов с $GMI/HbA1c < 0,9$. Именно это значение соотношения показателей гликемического контроля в предыдущих исследованиях характеризовало пациентов с фенотипом быстрого гликирования [21].

На основании данных медицинской документации пациенты группы 2 были разделены на две подгруппы – с и без ХСН. Для диагностики ХСН с сохраненной фракцией выброса была использована



шкала HFA-PEFF. Обнаружено, что в диапазоне диагностической неопределенности находились 83,3% пациентов с установленной ранее ХСН и 13,6% пациентов без ХСН. Большинство из них не получали иНГЛТ-2 ($p = 0,011$) и имели уровень HbA1c $> 7\%$ ($p < 0,001$).

Высокие значения ИМТ, пожилой возраст, инсулинорезистентность, применение агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 могут быть факторами, обуславливающими поддержание низких уровней NT-proBNP в сыворотке крови (возможно, значительно ниже диагностического порога) при ХСН [12, 22–25]. Проведенное нами исследование позволило с помощью ROC-кривой рассчитать пороговое значение NT-proBNP для пациентов с СД 2 типа, которое составило 77,5 пг/мл. Данное значение может быть использовано для диагностики доклинической стадии ХСН при СД 2 типа.

С учетом того что модель SCORE2-Diabetes не включает данные о применении лекарственных средств и оценку риска развития доклинической стадии ХСН при СД 2 типа, мы попытались разработать собственную прогностическую модель для оценки риска наличия ССЗ в указанной популяции. В эту модель были включены такие параметры, как возраст, уровни HbA1c, NT-proBNP и прием статинов. При значениях $P > 54,9\%$ определялся высокий риск наличия ССЗ, при значениях $P < 54,9\%$ –

низкий. Следует подчеркнуть, что NT-proBNP, являясь биомаркером ХСН, в нашей прогностической модели выступил в качестве маркера ССЗ в целом у пациентов с СД 2 типа, что в дальнейшем позволит расширить его применение.

Выводы

Полученные нами данные позволяют сделать следующие выводы.

1. У пациентов с СД 2 типа и АССЗ значения HbA1c более 7%, нередко свидетельствующие о неудовлетворительном гликемическом контроле, прием ПСМ, отсутствие в составе терапии иНГЛТ-2 чаще ассоциируются с ХСН или диагностической неопределенностью таковой по шкале HFA-PEFF.
2. Высокий статус гликирования у пациентов с СД 2 типа связан с системным воспалением, что подтверждается высокими значениями hs-CRP.
3. Значение NT-proBNP более 77,5 пг/мл при СД 2 типа является признаком высокого риска развития субклинической ХСН и показанием к назначению иНГЛТ-2.
4. Разработанная прогностическая модель с высокой степенью чувствительности (82,5%) и специфичности (93,5%) позволяет оценить риск развития ССЗ у пациентов с СД 2 типа. Уровень NT-proBNP может быть использован в качестве маркера не только ХСН, но и ССЗ в целом при СД 2 типа. 🌐

Литература

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes – 2026. *Diabetes Care*. 2026; 49 (1): S216–S245.
2. Профессиональный всероссийский ресурс по нозологиям диабета под эгидой Эндокринологического научного центра // <https://sd.diaregistry.ru/content/o-proekte.html#content>.
3. Leung A.A., Eurich D.T., Lamb D.A., et al. Risk of heart failure in patients with recent-onset type 2 diabetes: population-based cohort study. *J. Card. Fail.* 2009; 15 (2): 152–157.
4. Pop-Busui R., Januzzi J.L., Bruemmer D., et al. Heart failure: an underappreciated complication of diabetes. A consensus report of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2022; 45 (7): 1670–1690.
5. Dunlay S.M., Givertz M.M., Aguilar D., et al. 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. *Circulation*. 2019; 140 (7): e294–e324.
6. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2021; 42 (36): 3599–3726.
7. Галявич А.С., Терещенко С.Н., Ускач Т.М. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024; 29 (11): 6162.
8. Mehra M.R., Uber P.A., Park M.H., et al. Obesity and suppressed B-type natriuretic peptide levels in heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43 (9): 1590–1595.
9. Daniels L.B., Clopton P., Bhalla V., et al. How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. *Am. Heart J.* 2006; 151 (5): 999–1005.
10. Wang T.J., Larson M.G., Levy D., et al. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation*. 2004; 109 (5): 594–600.
11. Perry S.V. Troponin I: inhibitor or facilitator. *Moll. Cell. Biochem.* 1999; 190 (1–2): 9–32.
12. Pandey A., Vaduganathan M., Patel K.V., et al. Biomarker-based risk prediction of incident heart failure in pre-diabetes and diabetes. *JACC Heart Fail.* 2021; 9 (3): 215–223.
13. Pandey A., Patel K.V., Vongpatanasin W., et al. 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. *Circulation*. 2019; 140 (25): 2076–2088.



- SCORE2-Diabetes Working Group and the ESC Cardiovascular Risk Collaboration. SCORE2-Diabetes: 10-year cardiovascular risk estimation in type 2 diabetes in Europe. *Eur. Heart J.* 2023; 44 (28): 2544–2556.
- Hammarsten O., Mair J., Möckel M., et al. Possible mechanisms behind cardiac troponin elevations. *Biomarkers.* 2018; 23 (8): 725–734.
- Vaduganathan M., Docherty K.F., Claggett B.L., et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet.* 2022; 400 (10354): 757–767.
- Yan Q., Chen X., Yu C., Yin Y. Long-term surrogate cardiovascular outcomes of SGLT2 inhibitor empagliflozin in chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2024; 24 (1): 663.
- Tildesley H.D., Aydin C.M., Ignaszewski A., et al. Sulfonylurea therapy is associated with increased NT-proBNP levels in the treatment of type 2 diabetes. *Int. J. Cardiol.* 2007; 115 (3): 312–317.
- Gomez-Peralta F., Choudhary P., Cosson E., et al. Understanding the clinical implications of differences between glucose management indicator and glycated haemoglobin. *Diabetes Obes. Metab.* 2022; 24 (4): 599–608.
- Puig-Jové C., Viñals C., Conget I., et al. Association between the GMI/HbA1c ratio and preclinical carotid atherosclerosis in type 1 diabetes: impact of the fast-glycator phenotype across age groups. *Cardiovasc. Diabetol.* 2025; 24 (1): 75.
- Maran A., Morieri M.L., Falaguasta D., et al. The fast-glycator phenotype, skin advanced glycation end products, and complication burden among people with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2022; 45 (10): 2439–2444.
- Khan A.M., Cheng S., Magnusson M., et al. Cardiac natriuretic peptides, obesity, and insulin resistance: evidence from two community-based studies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96 (10): 3242–3249.
- Avogaro A., Azzolina D., Gregori D., et al. The effect of GLP-1 receptor agonists on N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A scoping review and meta-analysis. *Int. J. Cardiol.* 2022; 357: 123–127.
- Bachmann K.N., Gupta D.K., Xu M., et al. Unexpectedly low natriuretic peptide levels in patients with heart failure. *JACC Heart Fail.* 2021; 9 (3): 192–200.
- Patel N., Gutiérrez O.M., Arora G., et al. Race-based demographic, anthropometric and clinical correlates of N-terminal-pro B-type natriuretic peptide. *Int. J. Cardiol.* 2019; 286: 145–151.

Markers of Cardiovascular System Damage in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

I.A. Kuzina¹, Ye.N. Keruntu², E.A. Elmurzaeva¹, N.A. Petunina, Corresponding member of the RAS., PhD, Prof.¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

² JSC 'RZD-Medicine', Moscow

Contact person: Irina A. Kuzina, mia986@mail.ru

The problem of cardiovascular diseases (CVD) in type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a major focus of the global medical community. Cardiovascular risk prediction is central to preventive strategies.

Aim – to study the impact of glycemic control on cardiovascular system damage markers in T2DM patients receiving oral antihyperglycemic therapy.

Material and methods. The study included 86 patients with T2DM lasting more than 1 year and previous stable therapy with oral hypoglycemic drugs.

The assessment included general clinical examination, laboratory tests, and continuous glucose monitoring.

Results. Depending on the presence of atherosclerotic cardiovascular diseases (ASCVD) in the anamnesis, the patients were divided into two groups. In patients with ASCVD (the group 2), the level of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) was significantly higher than in patients without ASCVD (the group 1) ($p < 0.001$). An increase in NT-proBNP was noted in patients receiving sulfonylureas ($p = 0.008$). In the subgroup of patients with a Glucose Management Indicator (GMI) to glycated hemoglobin (HbA1c) ratio (GMI/HbA1c) < 0.9 , higher median high-sensitivity C-reactive protein values were observed ($p = 0.04$). In patients with diagnostic uncertainty on the HFA-PEFF scale, the incidence of HbA1c levels $> 7\%$ was higher than in patients with an unlikely risk of developing chronic heart failure (CHF) ($p < 0.001$). The NT-proBNP cut-off value for T2DM patients was 77.5 pg/ml ($p < 0.001$).

A prognostic model for estimating the likelihood of CVD development in T2DM patients was developed, incorporating age, HbA1c and NT-proBNP levels, and statin use.

Conclusions. In patients with T2DM, HbA1c level $> 7\%$, the use of sulfonylureas, and the absence of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors in the antihyperglycemic regimen are associated with a higher incidence of CHF. An NT-proBNP level above 77.5 pg/ml in T2DM indicates a high risk of subclinical CHF. The developed prognostic model enables the assessment of CVD risk in T2DM patients.

Keywords: glycated hemoglobin, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, high-sensitivity C-reactive protein, chronic heart failure, cardiovascular risk