



Н.И. Волкова, Ю.А. Сорокина, А.В. Харахашян, Л.Ю. Шабанова

## ОЦЕНКА РИСКА НАЛИЧИЯ БЕЗБОЛЕВОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

*Ростовский государственный медицинский университет,  
кафедра внутренних болезней № 3,*

*Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: u-cher@yandex.ru*

Цель: апробация в клинической практике разработанной математической модели оценки риска наличия безболевого ишемии миокарда (БИМ) у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа.

Материалы и методы. Обследовали 55 больных СД 2 типа, из них 26 (47,27%) мужчин и 29 (52,73%) женщин, средний возраст  $57,79 \pm 8,39$  лет, стаж диабета  $9,65 \pm 6,41$  лет. Определили 11 параметров, входящих в состав модели. Рассчитали и оценили коэффициент наличия БИМ. Для верификации диагноза всем больным выполнили суточное мониторирование ЭКГ с обязательным достижением субмаксимальной ЧСС.

Результаты. Высокий риск наличия БИМ был выявлен у 14 (25,45%) больных, низкий риск – у (74,54%). БИМ была диагностирована у 10 (71,43%) больных высокого риска. У больных низкого риска БИМ выявлена не была. Таким образом, чувствительность метода составила 100%, специфичность – 91%, положительная прогностическая ценность – 71%, а отрицательная – 100%.

Выводы: Апробируемая математическая модель позволяет оценить риск наличия БИМ у больных СД 2 типа и может быть использована в реальной практике для оптимизации ранней диагностики указанной патологии.

*Ключевые слова:* сахарный диабет 2 типа, безболевого ишемия миокарда, оценка риска наличия безболевого ишемии миокарда, метод отбора, математическая модель.

N.I. Volkova., J.A. Sorokina, A.V. Kharakhashyan, L.J. Shabanova

## RISK ASSESSMENT OF THE PRESENCE OF SILENT MYOCARDIAL ISCHEMIA IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS

*The Rostov State Medical University,  
Department of Internal Medicine № 3,*

*29, Nahichevansky st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: u-cher@yanex.ru*

Purpose: testing in clinical practice a mathematical model of risk assessment of the presence of silent myocardial ischemia (SMI) in type 2 diabetic patients.

Material and Methods: 55 type 2 diabetic patients have been studied; among them 26 (47,27%) men and 29 (52,73%) women, mean age –  $57,79 \pm 8,39$  years, diabetes duration –  $9,65 \pm 6,41$  years. Identified 11 parameters included in the model. Calculated and assessed the presence of factor SMI. To verify the diagnosis, all patients completed ECG monitoring with mandatory achievement of submaximal heart rate.

Results: Higher risk of having SMI was detected in 14 (25.45%) patients, low risk - in 41 (74.54%). SMI was diagnosed in 10 (71.43%) patients at high risk. In patients at low risk SIM was not found. Thus, the sensitivity of the model was 100%, specificity - 91%, the positive predictive value - 71%, and the negative - 100%.

Conclusions: This mathematical model assesses the risk of having a SMI in type 2 diabetic patients and can be used in actual practice to optimize early detection of this disease.

*Keywords:* type 2 diabetes, silent myocardial ischemia, assessment of the risks of silent myocardial ischemia, the selection method, the mathematical model.



## Введение

Распространенность сахарного диабета (СД) в настоящее время достигла эпидемического порога и продолжает неуклонно увеличиваться в основном за счет роста численности больных СД 2 типа. Так по данным на 2011 г., СД 2 типа страдали более 285 млн человек, при этом прогнозируется увеличение числа больных до 438 млн к 2030 г. ввиду растущей эпидемии ожирения и старения населения [1].

СД 2 типа представляет собой серьезную медико-социальную проблему, обусловленную не только его распространенностью и быстрым темпом роста заболеваемости, но и высокой ассоциацией с ишемической болезнью сердца (ИБС). По различным данным, частота встречаемости ИБС у больных СД 2 типа достигает 33,3 – 87% [2]. Более того, в настоящее время СД 2 типа принято считать эквивалентом ИБС [3]. В структуре смертности больных СД 2 типа 1-е место принадлежит сердечно-сосудистым осложнениям (ССО), обуславливающим летальный исход у 75% пациентов этой категории [4]. Зачастую предиктором фатальных ССО является безболевая ишемия миокарда (БИМ), частота встречаемости которой у асимптомных по ИБС больных СД 2 типа по данным различных исследователей достигает 16 – 60% [2,4,5].

Таким образом, очевидно, что ранняя диагностика БИМ крайне важна для больных СД 2 типа, поскольку она позволит своевременно провести профилактические мероприятия до наступления первого ССО, которое может оказаться фатальным [5]. Несмотря на очевидные преимущества такого подхода, в реальной практике скрининг БИМ в настоящее время затруднен. Сложности скрининга данной патологии у больных СД 2 типа обусловлены рядом причин. Во-первых, высокая распространенность больных СД и потенциальное наличие БИМ практически у каждого пациента делает рутинный скрининг экономически невыгодным. Во-вторых, невозможностью широкого применения существующих диагностических методик у больных СД 2 типа из-за наличия у пациентов сопутствующей патологии, осложнений основного заболевания, детренированности, а так же высокого риска развития осложнений в момент проведения диагностических процедур.

На наш взгляд, возможным путем решения проблемы ранней диагностики БИМ у больных СД 2 типа может быть стратификация больных по риску наличия у них БИМ и дальнейшее обследование только пациентов высокого риска [6]. Действующие в настоящее время критерии формирования групп повышенного риска больных СД по БИМ предполагают анализ общепопуляционных факторов риска (ФР) развития ССЗ. Наличие двух общепопуляционных ФР ССЗ (включая микроальбуминурию) наравне с выявлением иной локализации атеросклероза, или признаков ишемии на ЭКГ в покое является показанием для проведения пробы с физической нагрузкой или точного мониторирования ЭКГ (СМ ЭКГ) [7]. Очевидно, критерию наличия 2-х и более ФР ССЗ удовлетворяет подавляющее большинство больных СД 2 типа, обследовать которых будет сложно из-за значительной экономической и трудозатратности. Таким образом, существующие критерии не позволяют оптимизировать раннюю диагностику БИМ у больных СД 2 типа [8].

В 2010 г. американскими учеными было предложено обследовать пациентов СД 2 типа с типичными/ атипичными кардиальными симптомами, патологической ЭКГ в

покое без учета профиля ФР ССЗ, а всем больным с наличием ФР ССЗ сразу же проводить первичную сердечно-сосудистую профилактику [9]. Однако такой подход впоследствии не оправдал себя. Так, была выявлена нецелесообразность применения ацетилсалициловой кислоты в качестве средства первичной сердечно-сосудистой профилактики [10]. Таким образом, вопрос ранней диагностики БИМ у больных СД 2 типа по прежнему актуален.

Для оптимизации диагностики БИМ у больных СД 2 типа нами была разработана математическая модель, позволяющая оценивать риск наличия БИМ у больных СД 2 типа в рутинной клинической практике (получен патент Российской Федерации на изобретение «Способ диагностики безболевой ишемии миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа» № 2454940, зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 10 июля 2012 г.).

Исходя из вышеизложенного, целью настоящего исследования явилась апробация математической модели оценки риска наличия БИМ у больных СД 2 типа и установления чувствительности и специфичности предлагаемого метода.

## Материалы и методы

Для выполнения поставленной цели было обследовано 55 больных СД 2 типа; среди них 26 (47,27%) мужчин и 29 (52,73%) женщин, средний возраст –  $57,79 \pm 8,39$  лет, а стаж диабета –  $9,65 \pm 6,41$  лет. В исследование включались пациенты с наличием СД 2 типа при отсутствии у них верифицированной ИБС.

Работа состояла из 3-х этапов:

На 1-м этапе всем пациентам, включенным в исследование, выполняли обследование согласно апробируемому методу и оценивали риск наличия БИМ [6].

Для чего у больных определяли 11 параметров: пол, длительность СД 2 типа, наследственность по ИБС и/или СД 2 типа, окружность талии (ОТ), гликированный гемоглобин (НвА1с), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), свободный тестостерон (СТ) у мужчин, выраженность кардиоваскулярной автономной нейропатии (КАН), периферической нейропатии (ПН), наличие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), диастолической дисфункции I типа левого желудочка (ДДЛЖ I тип). Для описания качественных параметров ввели понятие «коэффициент»: коэффициент наследственности (КН), коэффициент половой принадлежности (КП), коэффициент ГЛЖ (КГ), коэффициент ДДЛЖ I типа (КД).

Длительность СД 2 типа (ДСД) и КН определили по данным анамнеза. При отсутствии у всех близких родственников: родителей, а так же родных братьев и сестер, как ИБС, так и СД 2 типа, КН считали равным «0». При наличии у одного или нескольких из указанных близких родственников одного и того же заболевания, или ИБС, или СД 2 типа, КН считали равным «1», а в остальных случаях – равным «2». Так же определили КП: для мужчин «1», для женщин – «0».

ОТ измерили по стандартной методике. Концентрацию НвА1с определили при помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии (автоматический анализатор «D-10» (Bio-Rad Laboratories, США)), ХС ЛПВП – в супернатанте после осаждения и удаления липопротеидов низкой и очень низкой плотности (набор реагентов «КлиниТест-Холестерин» (НПЦ «Эко-Сервис», Россия), биохимический анализатор «Stat Fax 1904+» (Awareness



Technology, США)). Концентрации общего тестостерона (ОТ), нг/мл, и связывающего половые гормоны глобулина (СПГГ) у мужчин определили методом иммуноферментного анализа (соответствующие диагностические наборы (Abbott Laboratories, США; ЗАО «Алкор Био», Россия), анализатор-автомат AxSYM (Abbott Laboratories, США)]. Исходя из значений ОТ и СПГГ рассчитали уровень СТ по общепринятой формуле. У женщин уровень СТ считали равным минус «1».

Диабетическую ПН диагностировали по шкале «Нейропатический дисфункциональный счет», а КАН – по результатам стандартного кардиоваскулярного тестирования (вегетотестер «ВНС-Микро», программа «Поли-Спектр-Ритм» («Нейрософт», Россия)). Отдельно выделили выраженность нарушения симпатической иннервации сердца (ИС) как сумму ортостатической пробы и пробы с дозированной изометрической мышечной нагрузкой, баллы.

ГЛЖ и ДДЛЖ I типа выявили в ходе эхокардиографического исследование по стандартному протоколу (ультразвуковой аппарат «Acuson Sequoia 512» (Acuson, США)). При наличии ГЛЖ или ДДЛЖ I типа величины соответствующих коэффициентов считали равными «1», при отсутствии – равными «0».

Подставили значения показателей в предложенную формулу (Microsoft Excel) и рассчитали коэффициент наличия БИМ (К):

$$K = (1 + e^{-y})^{-1},$$

где К – коэффициент наличия БИМ;

e – основание натуральных логарифмов, e = 2,72;

y – коэффициент регрессии,  $y = 0,766 \times \text{КН} + 0,539 \times \text{хИС} + 0,253 \times \text{ПН} + 0,241 \times \text{КГ} + 0,187 \times \text{СТ} + 0,112 \times \text{КП} - 0,834 \times \text{хЛП} - 0,059 \times \text{ГГ} - 0,056 \times \text{ДСД} - 0,049 \times \text{КД} - 0,027 \times \text{ОТ}$ ;

КН – коэффициент наследственности; ИС – выраженность нарушения симпатической иннервации сердца, баллы; ПН – выраженность периферической полинейропатии, баллы; КГ – коэффициент ГЛЖ; СТ – числовое значение уровня свободного тестостерона, нг/мл; КП – коэффициент половой принадлежности; ЛП – числовое значение уровня ХС ЛПВП, ммоль/л; ГГ – числовое значение уровня НвА1с, %; ДСД – округленное с точностью до

полугодия числовое значение длительности заболевания СД 2 типа, годы; КД – коэффициент ДДЛЖ; ОТ – числовое значение длины ОТ, см.

При значениях  $K < 0,3$  риск наличия БИМ расценили как низкий, а  $K \geq 0,3$  – как высокий.

На 2-м этапе всем пациентам вне зависимости от степени риска БИМ проводили обследование, направленное на верификацию БИМ. Для чего выполняли амбулаторное суточное мониторирование электрокардиограммы (СМ ЭКГ) с использованием системы «Миокард-Холтер» (ООО «НИМП ЕСН», Россия). Обязательным условием считали достижение пациентов в ходе обследования субмаксимальной ЧСС. Критериями БИМ считали депрессию сегмента ST >2мм при ее длительности не менее 1 мин и отсутствии корреляции с болевым синдромом [7].

На 3-м этапе исследования пациентам с верифицированной БИМ выполняли КАГ по стандартному протоколу с использованием контраста «Омнипак-350». Критерием наличия атеросклероза коронарных артерий служило сужение просвета сосуда на 50% и более.

Исследование проводили на базе городского эндокринологического центра МБУЗ «Городская больница №4» г. Ростова-на-Дону, отделений эндокринологии и рентгенохирургических методов диагностики и лечения НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Ростов-Главный ОАО «РЖД».

Статистическая обработка результатов была выполнена при помощи программы Statistica 7.0 (StatSoft, США). Результаты представлялись в виде (M±SD), где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными (%) величинами. По стандартным формулам рассчитали чувствительность, специфичность, прогностическую ценность метода.

### Результаты и обсуждение

В результате 1-го этапа исследования низкий риск наличия БИМ ( $K < 0,3$ ) был выявлен у 41 (74,54%) больного СД 2 типа, а высокий ( $K \geq 0,3$ ) – у 14 (25,45%) пациентов (табл.1).

Таблица 1

#### Характеристика группы повышенного риска наличия БИМ согласно предложенной модели ( $K \geq 0,3$ )

Показатель	N=14	Показатель	N=14
ДСД,г	10,57±5,63	Мужчины	7 (50%)
ОТ, см	102,74±12,16	Женщины	7 (50%)
Нв1А, %	7,61±1,81	КН=0, абс, %	3 (21,43%)
ХСЛПВП, ммоль/л	1,31±0,22	КН=1, абс, %	6 (42,86%)
ПН, балл	12,86±4,75	КН=2, абс, %	5 (35,71%)
ИС, балл	2,07±0,83	КГ=1, абс, %	11 (78,57%)
СТ, нг/мл (у мужчин)	0,045±0,032	КД=1, абс, %	11 (78,57%)

Таким образом, группу повышенного риска наличия БИМ составили 7 (50%) мужчин и 7 (50%) женщин, средняя длительность СД 2 типа составила 10,57±5,63 г.

В ходе 2-го этапа всем 55 обследуемым выполнили СМ ЭКГ в амбулаторном режиме для верификации БИМ. Среди больных СД 2 типа с низким риском наличия БИМ



( $K < 0,3$ ) ни у одного пациента диагноз подтвержден не был. В то время как среди пациентов с высоким риском у 10 (71,43%) больных БИМ была выявлена согласно результатам СМ ЭКГ.

Исходя из результатов, полученных в ходе второго этапа исследования, рассчитали чувствительность и специфичность предлагаемого метода (табл. 2).

Таблица 2

#### Характеристика полученных результатов

Результаты	N	Результаты	N
Истинно положительные	10	Истинно отрицательные	41
Ложно отрицательные	0	Ложно положительные	4
Чувствительность 100%		Специфичность 91%	

Таблица 3

#### Характеристика полученных результатов

Результаты	N	Результаты	N
Истинно положительные	10	Истинно отрицательные	41
Ложно положительные	4	Ложно отрицательные	0
ППЦ 71%		ОПЦ 100%	

Таким образом, чувствительность апробируемого метода составила 100%, а специфичность – 91%. Кроме того, рассчитали положительную и отрицательную прогностические ценности метода (ППЦ и ОПЦ) (табл. 3).

В ходе 3-го этапа исследования всем больным СД 2 типа и подтвержденной БИМ была выполнена КАГ, выявившая гемодинамически значимый коронарный атеросклероз (сужение просвета  $KA > 50\%$ ) у 5 (50%) пациентов. По результатам КАГ 2-м больным было рекомендовано выполнить операцию аортокоронарное шунтирование (АКШ), а 1-му – чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) (стентирование КА), 2-м пациентам рекомендована фармакотерапия ввиду наличия противопоказаний к реваскуляризации миокарда.

Таким образом, предложенный метод с высокой степенью достоверности позволяет предположить наличие БИМ у больных СД 2 типа и, соответственно, стратифицировать пациентов по данной патологии, сформировав при этом группу повышенного риска для углубленного обследования сердечно-сосудистой системы.

#### Выводы

1. Апробируемая математическая модель позволяет оценить риск наличия БИМ у больных СД 2 типа. Согласно клинической апробации чувствительность метода составила 100%, специфичность 91%, положительная прогностическая ценность 71%, отрицательная прогностическая ценность 100%.

2. Высокая прогностическая ценность разработанной модели позволит оптимизировать раннее выявление БИМ у больных СД 2 типа, при этом уменьшит как гиподиагностику, так и гипердиагностику изучаемой патологии.

3. «Способ диагностики безболевого ишемии миокарда у больных СД 2 типа», разработанный на основе апробируемой модели, может быть использован в клинической практике для отбора пациентов с высоким риском наличия БИМ для последующего целенаправленного обследования по данной патологии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. IDF Diabetes Atlas. – 5 th ed. – 2011.
2. Демидова Т.Ю. Атеросклероз и сахарный диабет типа 2: механизмы и управление // CardioСоматика. – 2011. – № 2. – С.12-20.
3. Rydén L., Standl E., Bartnik M. et al. Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary // European Heart Journal. – 2007. – Vol. 28 – № 1. – P. 88–136.
4. Gutterman D.D. Silent myocardial ischemia // Circ. J. – 2009. – Vol. 73. – № 5. – P.785 – 797.
5. Cosson E., Nguyen M.T., Chanu B. et al. Cardiovascular risk prediction is improved by adding asymptomatic coronary status to routine risk assessment in type 2 diabetic patients // Diabetes Care. – 2011. – Vol. 34. – P.2101–2107.
6. Волкова Н.И. Харахашян А.В. Сорокина Ю.А. Давиденко И.Ю. Стратификация больных сахарным диабетом 2 типа по риску развития безболевого ишемии миокарда // Сахарный диабет. – 2012. – № 1. – С.19–24.
7. Оганов Р.Г., Поздняков Ю.М., Акчурин Р.С. и др., Комитет экспертов ВНОК. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (второй пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – Т. 7. – № 6. Прил. 4. – С. 5–25.
8. Upchurch C.T., Barrett E.J. Clinical review: Screening for coronary artery disease in type 2 diabetes. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2012. – Vol. 97. – № 5. – P.1434-1442.
9. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2010 (Position Statement) // Diabetes Care. – 2010. – Vol. 33(Suppl). – P. S4–S36.
10. De Berardis G., Lucisano G., D'Ettoire A. et al. Association of Aspirin Use With Major Bleeding in Patients With and Without Diabetes // JAMA. – 2012. – Vol. 307. – № 21. – P. 2286-2294.