УДК 616.127–005.4+616.379–008.64

О ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ БЕЗБОЛЕВОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА

© 2011 г. Н.И. Волкова[1], А.В. Харахашян[2], Ю.А. Сорокина[1]

[1]Ростовский государственный медицинский университет, пер. Нахичеванский, 29, г. Ростов н/Д, 344022, okt@rostgmu.ru

[2]Медицинский центр «Алком», ул. Буйнакская, 2, г. Ростов н/Д, 344037

[1]Rostov State Medical University, Nakhichevanskiy Lane, 29, Rostov-on-Don, 344022, okt@rostgmu.ru

[2]Medical Centre «Alcom», Buynakskaya St., 2, Rostov-on-Don, 344037

Безболевая ишемия миокарда (БИМ) чаще всего встречается у больных сахарным диабетом 2-го типа и является крайне неблагоприятным прогностическим фактором. Зачастую диагностика БИМ затруднена по ряду причин. Приведены результаты собственного исследования, проанализированы факторы риска, способные вызвать развитие БИМ, по их диагностической ценности, предложена модель для диагностики БИМ у больных сахарным диабетом 2-го типа.

***Ключевые слова**: сахарный диабет 2-го типа, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, метод диагностики, безболевая ишемия миокарда, ишемическая болезнь сердца, суточное мониторирование ЭКГ, математический анализ.*

Painless myocardial ischemia meets in type 2 diabetes patients most of all and shows a poor prognosis. Often diagnostics of painless myocardial ischemia is labored on many reasons. The article shows results of the own study, analyses painless myocardial ischemia risk factors upon their diagnostic value and offers model for diagnostics painless myocardial ischemia in type 2 diabetes patients.

***Keywords:** type 2 diabetes mellitus, cardiovascular risk factors, method of the diagnostics, painless myocardial ischemia, coronary heart disease, dayly monitoring of ECG, the mathematical analysis.*

Сахарный диабет (СД) является одним из самых распространенных заболеваний в мире. Большая численность больных, хроническое течение и неуклонная тенденция к росту заболеваемости делают СД актуальной проблемой современной медицины. Во всем мире этой патологией страдают около 250 млн чел., в России по официальным данным – 2,5 млн. Истинная численность превышает официальные данные и составляет около 8 млн чел., т.е. 5,5 % всего населения страны [1]. В структуре заболеваемости СД ведущее место занимает СД 2-го типа, на долю которого приходится более 90 % всех случаев.

У больных СД 2-го типа быстро развиваются и тяжело протекают сердечно-сосудистые заболевания, являющиеся основными причинами инвалидизации и смертности таких пациентов. Причем причинами смертности больных СД 2-го типа до 75 % непосредственно являются различные формы ишемической болезни сердца (ИБС) [2, 3].

Зачастую тяжесть течения ИБС у больных СД 2-го типа обусловлена развитием безболевой ишемии миокарда (БИМ), встречающейся у 16 – 60 % пациентов этой группы [4, 5]. Безболевая ишемия миокарда характеризуется полным отсутствием клинических проявлений, носит крайне неблагоприятный прогностический характер, так как является предиктором внезапной смерти, жизнеугрожающих нарушений ритма сердца, обусловливает безболевое течение каждого третьего инфаркта миокарда у больных СД 2-го типа [6, 7]. Поэтому своевременная диагностика безболевой ишемии миокарда важна для больных СД 2-го типа, так как позволяет проводить надлежащие профилактические мероприятия и тем самым продлевать жизнь этой категории больных [8].

В настоящее время существует множество методов диагностики БИМ, однако не всегда они применимы у больных СД 2-го типа [6]. Так, выполнение электрокардиографических нагрузочных тестов зачастую затруднено из-за наличия у больных СД 2-го типа сопутствующей патологии, детренированности, ангио- и нейропатии и может приводить к развитию таких осложнений, как стойкое снижение систолического артериального давления, достижение высокой артериальной гипертензии, развитие аритмий и др. Радиоизотопные методы исследования и коронароангиография (КАГ) требуют наличия дорогостоящего оборудования, а КАГ – ещё специфической подготовки больного и госпитализации в специализированное отделение. Суточное мониторирование ЭКГ также требует наличия специального медицинского оборудования, специалиста функциональной диагностики и длительности исследования не менее суток. Таким образом, несмотря на хорошо разработанные алгоритмы выявления БИМ, они не могут использоваться у всех пациентов СД 2-го типа, что диктует необходимость стратификации обсуждаемой категории больных по риску развития у них БИМ для целенаправленного обследования в группах высокого риска.

Исходя из вышеизложенного, целью нашего исследования явилась разработка модели для диагностики БИМ у больных СД 2-го типа.

Материалы и методы

Для выполнения поставленной цели нами было обследовано 256 пациентов с СД 2-го типа; среди них 148 женщин и 108 мужчин, средний возраст – 58,4 ± 8,5 лет, стаж диабета – 7,9 ± 6,1 лет. Все больные, включенные в исследование, были разделены на три группы. В 1-ю группу вошло 136 больных с «изолированным» СД 2-го типа; во вторую – 50 пациентов с СД 2-го типа и БИМ; в третью – 70 больных с СД 2-го типа и болевой формой ИБС.

В ходе работы исследовали общепризнанные факторы риска (ФР) развития ИБС, такие как пол, возраст, отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям, дислипидемия, наличие артериальной гипертензии, курение, низкая физическая активность, наличие менопаузы у женщин и др. [9].

Поскольку обследуемые страдали СД 2-го типа, то нами были изучены ФР, непосредственно связанные с наличием этого заболевания и названные нами «специфическими». Основными из «специфических» ФР являлись длительность заболевания, показатели углеводного обмена (глюкоза крови натощак, постпрандиальная гликемия, гликозилированный гемоглобин (НвА1с)), показатели инсулинорезистентности (иммунореактивный инсулин, индексы Homa, Caro), наличие и выраженность микроангиопатий (нефропатия, ретинопатия), выраженность нейропатии как периферической (по нейропатической дисфункциональной шкале), так и автономной (по кардиоваскулярным тестам по Ewing), так как давно доказана роль автономной нейропатии, в частности, кардиоваскулярной формы, в развитии и прогрессировании денервации сердца и сосудов и др. [10, 11].

Помимо этого изучали ФР, потенциально способные вызвать развитие ИБС и БИМ, названные нами «дополнительными». Взаимосвязь некоторых из них с развитием ССЗ была доказана исследованиями последних лет. К таким ФР мы отнесли уровни общего и свободного тестостерона (определенного расчетным путем), глобулина, связывающего половые гормоны у мужчин, психоэмоциональный статус (уровень тревоги и депрессии, оцененные по «Госпитальной шкале тревожности и депрессии»). Кроме того, оценивали структурные изменения сердца, выявленные при эхокардиографическом исследовании. Таким образом, суммарно нами было проанализировано 70 ФР.

Поскольку у многих пациентов существовали противопоказания к выполнению нагрузочных проб, для выявления БИМ был выбран метод суточного мониторирования ЭКГ (СМ ЭКГ). Это исследование выполнялось в амбулаторных условиях с использованием системы «Миокард-Холтер» ООО «НИМП ЕСН», г. Саров. Обязательным условием являлось достижение пациентом в ходе исследования субмаксимальной ЧСС. Критериями БИМ считали наличие одного или более эпизодов депрессии сегмента ST > 2 мм длительностью не менее 1 мин и временным промежутком между отдельными эпизодами не менее 1 мин при отсутствии корреляции с болевым синдромом [9, 12].

Исследование проводили на базе Городского эндокринологического центра Городской больницы № 4 г. Ростова-на-Дону. Статистическую обработку результатов проводили с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена, а также метода бинарной логистической регрессии. Данные считали достоверными при $p < 0,05$. В ходе исследования была разработана математическая модель для диагностики БИМ у больных СД 2-го типа. Полученная модель была математически оценена при помощи ROC (Receiver Operator Characteristic)-анализа и численного показателя площади под кривой AUC (Area Under Curve) [13, 14].

Результаты и их обсуждение

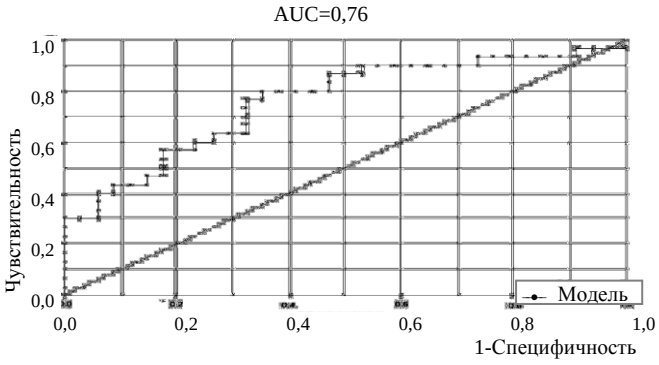
На первом этапе был проведен поиск взаимосвязей изучаемых ФР и БИМ при помощи коэффициента ранговой корреляции Спирмена. В ходе анализа были выделены 21 ФР с умеренной ($r = 0,5 – 0,7$) и высокой ($r > 0,7$) теснотой связи. Параметры с низкой теснотой связи ($r < 0,5$) расценивались как незначимые и были исключены из дальнейшего анализа. Таким образом, для дальнейшего изучения были отобраны следующие параметры: пол, возраст, курение, физическая активность, длительность заболевания СД 2-го типа, отягощенная наследственность по ИБС, длина окружности талии; уровни холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности, триацилглицеридов, НвА1с, индекса Homa, свободного тестостерона у мужчин; выраженность периферической полинейропатии и автономной нейропатии (нарушения симпатической иннервации сердца); наличие нефро- и ретинопатии, наличие диастолической дисфункции I типа левого желудочка и гипертрофии миокарда левого желудочка, депрессии, а также менопаузы у женщин.

На следующем этапе анализа отобранные ФР были отсортированы по убыванию предсказательной ценности IV (Informational Value) и создана регрессионная модель с помощью метода бинарной логистической регрессии. Для этого был использован метод пошаговой селекции, в ходе которого оценивали изменение IV всей модели при последовательном добавлении по одной независимой переменной. Параллельно оценивали статистическую значимость каждого добавленного параметра. Логистическая регрессия, используя отобранные параметры, подобрала коэффициенты таким образом, чтобы дать максимальную предсказательную ценность для каждого из них при минимальной ошибке. Далее были оставлены те показатели, которые реально значимы для данной выборки, а малозначимые исключены. В итоге у нас осталось только 11 ФР, имеющих высокую IV.

На основании этих данных была рассчитаны диагностические коэффициенты и предложена оригинальная математическая модель, обладающая предсказательной ценностью в определении вероятности наличия события (в нашем случае БИМ) в зависимости от значений 11 независимых параметров.

Для правильной интерпретации данных модель была оценена при помощи ROC-анализа и показателя AUC. ROC-кривая показывает зависимость количества верно классифицированных положительных при-

меров (истинно положительные) от количества неверно классифицированных отрицательных примеров (ложно отрицательные), т.е. отображает чувствительность и специфичность полученной модели (рисунок).



ROC-кривая полученной модели

Указанный график ROC-кривой модели образован при суммации ROC-кривых всех отобранных ФР.

Далее для настройки чувствительности модели были определены значения ошибок 1 и 2-го рода, а также оптимальный порог отсечения. За ошибку первого рода принимали ложно отрицательный результат, а ошибку второго рода – ложно положительный. Для максимальной оценки правильности модели и интерпретации полученных данных был найден оптимальный порог отсечения, т.е. такое соотношение ошибок 1 и 2-го рода, при котором риск пропустить БИМ был минимальным. Определение порога отсечения представлено в таблице.

Определение порога отсечения для модели

Порог	Ошибка 1-го рода, %	Ошибка 2-го рода, %	Сумма ошибок 1 и 2-го рода, %
0	0	53,13	53,13
0,1	1,56	50,0	51,56
0,2	4,69	34,38	39,07
0,3	9,38	20,31	29,69
0,4	20,31	12,5	32,81
0,5	25,0	7,81	32,81
0,6	32,81	1,57	34,38
0,7	39,06	0	39,06
0,8	42,19	0	42,19
0,9	43,75	0	43,75
1,0	46,88	0	46,88

Минимальная сумма ошибок 1 и 2-го рода, т.е. минимальный риск пропустить БИМ, была достигнута в точке 0,3, которая и явилась порогом отсечения для исследуемой совокупности. При этом значении порога отсечения риск принять человека, страдающего БИМ, за здорового достигал 9,38 %, риск диагностировать БИМ у больного СД 2-го типа без ИБС составлял 20,31 %. Таким образом, специфичность модели, доля истинно отрицательных примеров, в этой точке равна 79,69 %.

Необходимо отметить, что для идеального классификатора график ROC-кривой должен стремиться к верхнему левому углу, где доля истинно положительных случаев составляет 100 % (идеальная чувствительность). Следовательно, чем ближе кривая к верхнему левому углу графика, тем выше предсказательная способность модели. И наоборот, чем ближе кривая расположена к диагональной прямой, тем менее эффективна модель, поскольку диагональная линия соответствует «бесполезному» классификатору, т.е. полной неразличимости двух классов.

Затем для математической оценки качества полученной модели мы определили показатель AUC, который можно вычислить, например, с помощью численного метода трапеций. Теоретически AUC варьирует в диапазоне от 0 до 1,0: чем выше этот показатель, тем качественнее модель. Показатель AUC нашей модели составил 0,76, что свидетельствует о её хорошем качестве [13, 14].

С помощью предлагаемого способа в Городском эндокринологическом центре Городской больницы № 4 г. Ростова-на-Дону нами было обследовано 55 больных СД 2-го типа, из которых у 32 была выявлена БИМ. Диагноз был подтвержден у 24 больных (76 %) по результатам СМ ЭКГ и КАГ.

Таким образом, предложенный метод с высокой степенью достоверности позволяет диагностировать безболевую ишемию миокарда у больных СД 2-го типа.

Из вышеизложенного можно сделать следующие выводы:

1. Как показало наше исследование, наибольшую предсказательную ценность в плане диагностики БИМ у больных СД 2-го типа имеют следующие факторы: пол, длительность заболевания СД 2-го типа, отягощенная наследственность по ИБС, длина окружности талии, уровни НвА1с, ХС ЛПВП, свободного тестостерона, выраженность дистальной полинейропатии и автономной нейропатии, наличие диастолической дисфункции I типа левого желудочка и гипертрофии миокарда левого желудочка.

2. В ходе проведения этого исследования разработана оригинальная модель хорошего качества, которая может быть использована в реальной клинической практике для диагностики безболевой ишемии миокарда у больных СД 2-го типа.

Литература

1. *Шестакова М.В., Дедов И.И.* Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. М., 2009. 482 с.

2. *Арутюнов Г.Л.* Сахарный диабет и атеросклероз: Какова оптимальная стратегия сдерживания атеросклеротического процесса? // Сердце. 2004. Т. 3, № 1. С. 36 – 38.

3. *Панченко Е.П.* Ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет – коварный тандем // Сердце. 2004. Т. 1, № 13. С. 9 – 12.

4. *Gutterman D.D.* Silent myocardial ischemia // Circ. J. 2009. Vol. 73, № 5. P. 785 – 797.

5. *Zellweger M.J.* Prognostic significance of silent coronary artery disease in type 2 diabetes // Herz. 2006. Vol. 31. P. 240 – 245.

6. Безболевая ишемия миокарда / Верткин А.Л. [и др.]. М., 1995. 286 с.

7. *Верткин А.Л., Ткачева О.Н., Новикова И.М.* Безболевая ишемия и диабетическая автономная нейропатия // Рус. мед. журн. 2005. Т. 13, № 20. С. 1036 – 1038.

8. DIAD Investigators. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial / L.H. Young [et al.] // JAMA. 2009. Vol. 301, № 15. P. 1547 – 1555.

9. Диагностика и лечение стабильной стенокардии : российские рекомендации (второй пересмотр). М., 2008. 40 с.

10. Silent myocardial ischemia: Current perspectives and future directions / H.A. Amany [et al.] // Exp. Clin. Cardiol. 2007. Vol. 12, № 4. P. 189 – 196.

11. Диабетическая автономная нейропатия: распространенность, патогенез, лечение / О.Н. Ткачева [и др.] // Рус. мед. журн. 2005. Т. 13, № 20. С. 1329 – 1333.

12. *Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г.* Руководство по амбулаторно-поликлинической кардиологии. М., 2007. 400 с.

13. *Zweig M.H., Campbell G.* Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine // Clinical Chemistry. 1993. Vol. 39, № 4. P. 561 – 577.

14. *Davis J., Goadrich M.* The Relationship Between Precision-Recall and ROC Curves // Proc. of 23 International Conference on Machine Learning. Pittsburgh, PA, 2006.

Поступила в редакцию ***14 марта 2011 г.***