

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВЕРОЯТНОСТНОГО ВРЕМЕНИ РАЗВИТИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА
У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

**Н.Г. Ложкина^{1, 2}, А.А. Толмачева¹, Ю.Е. Воскобойников³, В.Н. Максимов⁴,
Ю.И. Рагино⁴, Ю.И. Бравве^{1, 2}**

¹ *ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, Новосибирск, Красный просп., 52*

² *ГБУЗ НСО Городская клиническая больница № 1
630047, Новосибирск, ул. Залесского, 6*

³ *ФГБОУ ВО Новосибирский государственный архитектурно-строительный университет
Минобрнауки России
630008, Новосибирск, ул. Ленинградская, 113*

⁴ *НИИ терапии и профилактической медицины —
филиал ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630089, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

Цель исследования — создать способ оценки вероятностного времени развития острого инфаркта миокарда (ОИМ) у больных с подтвержденным диагнозом сахарного диабета (СД) 2 типа. **Материал и методы.** Работа проводилась на базе Регионального сосудистого центра № 1 г. Новосибирска. Выполнен ретроспективный анализ данных 115 пациентов с диагнозом ОИМ в сочетании с верифицированным СД 2 типа, госпитализированных в период с 2018 по 2019 г. У всех включенных в исследование оценивались клинико-демографические, анамнестические, физикальные, функциональные, лабораторные данные в соответствии с федеральным стандартом диагностики и лечения этой патологии. Характер и длительность течения, медикаментозная терапия СД анализировались по медицинским документам и базам данных. Построена регрессионная модель оценки вероятностного времени развития ОИМ у больных с СД 2 типа. **Результаты.** В авторскую модель оценки вероятностного времени развития ОИМ у больных с СД 2 типа вошли восемь показателей, которые значимо коррелировали с зависимой переменной и слабо коррелировали между собой: пол пациента, хроническая болезнь почек со снижением скорости клубочковой фильтрации до 60 мл/мин/1,73 м², диабетическая ретинопатия, верифицированная периферическая полинейропатия, курение сигарет, одна пачка и более, число гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий по результатам селективной коронарографии, применение инсулина короткого и длительного действия в составе сахароснижающей терапии. **Заключение.** Показана высокая предсказательная способность авторского подхода определения индивидуального прогнозного времени развития ОИМ у больного, страдающего СД 2 типа. Внедрение в реальную клиническую практику разработанного метода позволит персонализированно вести пациентов СД 2 типа и снизить индивидуальный риск такого грозного сердечно-сосудистого осложнения, как ИМ.

Ключевые слова: риск инфаркта миокарда, сахарный диабет 2 типа, прогнозирование времени развития острого инфаркта миокарда.

Ложкина Наталья Геннадьевна — д-р мед. наук, проф. кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет», кардиолог и куратор отделения для лечения больных с острым коронарным синдромом Регионального сосудистого центра № 1, ORCID: 0000-0002-4832-3197

Толмачева Анастасия Александровна — аспирант кафедры факультетской терапии им. проф. Г.Д. Залесского, ORCID: 0000-0003-1687-4100

Воскобойников Юрий Евгеньевич — д-р физ.-мат. наук, проф., зав. кафедрой прикладной математики, ORCID: 0000-0002-5282-6002

Максимов Владимир Николаевич — д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, e-mail: medik1@mail.ru

Рагино Юлия Игоревна — д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН, руководитель НИИТПМ — ФИЦ ИЦиГ СО РАН, e-mail: ragino@mail.ru

Бравве Юрий Иосифович — д-р мед. наук, проф., главный врач ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1», профессор кафедры экономики и управления в здравоохранении, Новосибирский государственный медицинский университет

© Ложкина Н.Г., Толмачева А.А., Воскобойников Ю.Е., Максимов В.Н., Рагино Ю.И., Бравве Ю.И., 2021

Несмотря на значительные успехи в лечении многих осложнений сахарного диабета (СД), острый инфаркт миокарда (ОИМ) продолжает оставаться основной причиной смертности у данных пациентов. СД увеличивает риск прогрессирования атеросклероза и тромбоза, тем самым способствуя развитию ОИМ [1]. С появлением новых стратегий медикаментозной терапии смертность от диабета значительно уменьшилась за счет снижения частоты кетоацидоза и инфекций, но вклад СД в развитие ишемической болезни сердца (ИБС) непропорционально возрос. Общая распространенность ИБС среди взрослых пациентов с СД составляет 55 % по сравнению с 2–4 % для населения в целом [2]. Коронарный атеросклероз является у больных с СД не только более распространенным, или многосудистым, но и более агрессивным, или быстропрогрессирующим, чем у пациентов без СД [3].

У пациентов с СД чаще, чем в общей популяции, встречается артериальная гипертензия и дислипидемия [4]. Последние два условия оказывают содействие как росту атероматозных бляшек, так и их разрывам, что увеличивает частоту острых коронарных событий. Гипергликемия способствует тромбоцитарной гиперагрегации и гиперкоагуляции, что также увеличивает риск ОИМ. Наличие автономной вегетативной полинейропатии может быть причиной атипичных, безболевого проявления ИБС, что затрудняет своевременную ее диагностику и лечение [5]. Клиническое течение ОИМ у больного в сочетании с СД часто осложняется и приводит к более высокой смертности, чем у пациентов без СД [6].

Таким образом, пациент с СД находится в группе высокого риска по развитию ОИМ. С другой стороны, популяция больных СД неоднородна, что требует персонифицированной рискометрии и ведения этих пациентов, обуславливая актуальность настоящего исследования. Цель настоящего исследования — создать способ оценки вероятностного времени развития ОИМ у больных с подтвержденным диагнозом СД 2 типа.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа проводилась на базе Регионального сосудистого центра № 1 Городской клинической больницы № 1 г. Новосибирска. Выполнен ретроспективный анализ данных 115 пациентов с диагнозом ОИМ в сочетании с верифицированным СД 2 типа [4, 7], госпитализированных в период с 1 декабря 2018 г. по 31 декабря 2019 г. У всех включенных в исследование

оценивались клинико-демографические, анамнестические, физикальные, функциональные, лабораторные данные, собранные в соответствии с федеральным стандартом диагностики и лечения данной патологии, клиническими рекомендациями и протоколом диссертационного исследования. Характер и длительность течения, медикаментозная терапия СД анализировались по медицинским документам и базам данных. Средний возраст пациентов составил $63,2 \pm 5,3$ года, женщин — $64,3 \pm 4,9$ года, мужчин — $62,3 \pm 5,5$ года.

Средний возраст верификации диагноза СД 2 типа для мужчин и женщин равнялся $55,5 \pm 6,9$ и $53,0 \pm 7,5$ года, длительность СД 2 типа на момент индексного события (ОИМ) — $8,2 \pm 4,6$ и $11,5 \pm 6,1$ года соответственно. В анамнезе имелись ИБС (у 41 мужчины (74,5 %) и 36 (60 %) женщин), коронарная реваскуляризация (у 21 (38,2 %) мужчины и 8 (13,3 %) женщин), острое нарушение мозгового кровообращения (у 2 мужчин (3,6 %) и 15 женщин (25,0 %)), фибрилляция предсердий (у 9 мужчин (16,4 %) и 7 женщин (11,7 %)), гипертоническая болезнь (у 53 мужчин (96,4 %) и 59 женщин (98,3 %)).

Структура осложнений СД 2 типа: наличие значимого стеноза (более 50 %) брахиоцефальных артерий (5 мужчин (9,1 %), 5 женщин (8,3 %)), подтвержденный значимый стеноз периферических артерий (11 мужчин (20,0 %), 8 женщин (13,3 %)), хроническая болезнь почек (ХБП) со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до 60 мл/мин/1,73 м² (30 мужчин (54,5 %), 31 женщина (51,7 %)), диабетическая ретинопатия (23 мужчины (41,8 %), 37 женщин (61,7 %)), периферическая полинейропатия (52 пациента (94,5 %)), периферическая полинейропатия (53 женщины (88,3 %)), синдром диабетической стопы (1 мужчина (1,8 %), 2 женщины (3,3 %)). Лечение СД 2 типа представлено следующим образом: у мужчин монотерапия метформином назначена 8 пациентам (14,5 %), комбинированная таблетированная терапия — 31 (56,4 %), комбинация таблетированных препаратов и инсулина — 11 (20 %), инсулинотерапия — 5 (9,1 %), у женщин — соответственно 4 (6,7 %), 30 (50,0 %), 21 (35,0 %) и 5 (98,3 %).

Из приведенных данных видно, что это типичные пациенты, с высоким сердечно-сосудистым риском, классическим течением СД, наличием его осложнений и сопутствующей патологией. Далее была построена регрессионная модель оценки вероятностного времени развития ОИМ у больных с СД 2 типа, она же запрограммирована в табличном процессоре Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При построении регрессионных моделей, которые устанавливают связь между факторами (переменными) исследуемого процесса, используют понятия зависимой и независимых переменных. Под независимой переменной подразумевается некоторый фактор, воздействующий на другой наблюдаемый фактор, который называется зависимой переменной. В данном исследовании зависимой переменной (обозначенной буквой Y) послужила длительность СД 2 типа на момент наступления ОИМ. При выборе зависимых переменных, обозначаемых как X1, X2 и т.д., были использованы клиничко-демографические, анамнестические, физикальные, функциональные, лабораторные данные больных ОИМ в сочетании с СД 2 типа, всего проанализировано 100 факторов [8].

Известно, что хорошая (с точки зрения точности прогнозирования исследуемого процесса) регрессионная модель должна включать независимые переменные, которые удовлетворяют двум условиям: значимой корреляции с зависимой переменной и слабой корреляции независимых переменных между собой. Руководствуясь данными условиями, мы провели следующие расчеты. Из выбранных 100 факторов отобраны следующие 33, наиболее тесно коррелирующие с СД 2 типа и сердечно-сосудистыми осложнениями: X1 – пол пациента, X2 – возраст пациента в годах, X3 – подтвержденная ИБС в анамнезе, X4 – коронарная реваскуляризация в анамнезе, X5 – сопутствующая гипертоническая болезнь, X6 – любой тип фибрилляции предсердий, X7 – верифицированный значимый стеноз брахиоцефальных артерий, X8 – подтвержденный значимый стеноз периферических артерий, X9 – ХБП со снижением СКФ до 60 мл/мин/1,73 м², X10 – диабетическая ретинопатия, X11 – верифицированная периферическая полинейропатия, X12 – верифицированный синдром диабетической стопы, X13 – курение сигарет, одна пачка и более, X14 – ожирение 2-й степени и выше, X15 – индекс массы тела (кг/м²), X16 – индекс «талия/бедро», X17 – уровень общего холестерина (ммоль/л), X18 – уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) (ммоль/л), X19 – уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) (ммоль/л), X20 – уровень триглицеридов (ммоль/л), X21 – уровень С-реактивного белка (СРБ) (мг/л), X22 – фракция выброса левого желудочка (%), X23 – число гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий по результатам селективной коронарографии, X24 – монотерапия метформином, X25 – комбинированная таблетированная сахароснижаю-

щая терапия, X26 – терапия ингибиторами дипептидилпептидазы-4, X27 – терапия агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, X28 – терапия ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, X29, X30 и X31 – применение в составе сахароснижающей терапии инсулина соответственно короткого, средней продолжительности и длительного действия, X32 – комбинированная инсулинотерапия, X33 – наличие хронической сердечной недостаточности функционального класса II и более по NYHA.

Для установления степени влияния этих переменных на зависимую переменную в табличном процессоре Excel вычислены соответствующие коэффициенты парной корреляции (из-за большого размера таблица с этими коэффициентами не приводится). Как отмечено выше, для включения в регрессионную модель можно рассматривать только те независимые переменные, которые имеют значимый коэффициент корреляции с зависимой переменной. Для проверки данного условия провели следующие расчеты.

Определили критические значения r_{xy}^* , при котором были значимыми все коэффициенты корреляции r_{xy} , удовлетворяющие условию

$$|r_{xy}| \geq |r_{xy}^*|. \quad (1)$$

Для этого мы использовали нелинейное уравнение

$$\frac{r_{xy}^* \sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r_{xy}^2}} = t(1-\alpha, n-2). \quad (2)$$

При объеме выборки $n = 115$ квантиль распределения Стьюдента равен $t(1-0,05, 115-2) = 1,87$. Соответственно, уравнение (2) при объеме выборки $n = 115$ приобрело следующий вид:

$$\frac{r_{xy}^* \sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r_{xy}^2}} = 1,87. \quad (3)$$

Решив это уравнение с использованием табличного процессора Excel, получили $r_{xy}^* = 0,173$. Таким образом, из неравенства (1) следует, что коэффициенты корреляции, которые по абсолютной величине больше значения 0,173, являются значимыми. Этому условию соответствовали коэффициенты корреляции зависимой переменной со следующими независимыми переменными: X1 – пол пациента, X9 – ХБП со снижением СКФ до 60 мл/мин/1,73 м², X10 – диабетическая ретинопатия, X11 – верифицированная периферическая полинейропатия, X13 – курение сигарет, одна пачка и бо-

Таблица 1

Коэффициенты парной корреляции

	Y	X1	X9	X10	X11	X13	X23	X29	X31
Y	1,000								
X1	-0,242	1,000							
X9	0,270	0,026	1,000						
X10	0,428	-0,198	0,347	1,000					
X11	0,233	0,110	0,052	0,322	1,000				
X13	-0,231	0,260	0,051	-0,076	-0,019	1,000			
X23	0,288	-0,037	0,148	0,112	-0,085	0,003	1,000		
X29	0,377	-0,144	0,199	0,250	0,021	-0,031	0,095	1,000	
X31	0,365	-0,077	0,041	0,269	0,048	0,074	0,174	0,279	1,000

лее, X23 – число гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий по результатам селективной коронарографии, X29 и X31 – применение в составе сахароснижающей терапии инсулина короткого и длительного действия соответственно (табл. 1, столбец 2).

Таким образом, первое условие качества регрессионной модели выполнено. Из табл. 1 видно, что эффект *мультиколлинеарности* регрессионной модели [9] отсутствует, между независимыми переменными наблюдается слабая корреляция, что соответствует второму условию построения регрессионных моделей.

Поэтому отобранные независимые переменные включаются в линейную множественную регрессию, которая имеет следующий вид:

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_9 X_9 + \beta_{10} X_{10} + \beta_{11} X_{11} + \beta_{13} X_{13} + \beta_{23} X_{23} + \beta_{29} X_{29} + \beta_{31} X_{31} + \varepsilon = (X_1, X_9, X_{10}, X_{11}, X_{13}, X_{23}) + \varepsilon, \quad (4)$$

где β_j – неизвестные коэффициенты; ε – ошибка модели, отражающая случайные погрешности, которые могут быть обусловлены некоторыми причинами (индивидуальными особенностями конкретного пациента, ошибками регистрации значений зависимой переменной и т.д.). Неизвестную функцию восьми переменных называют функцией регрессии:

$$f(X_1, X_9, X_{10}, X_{11}, X_{13}, X_{23}) = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_9 X_9 + \beta_{10} X_{10} + \beta_{11} X_{11} + \beta_{13} X_{13} + \beta_{23} X_{23} + \beta_{29} X_{29} + \beta_{31} X_{31}. \quad (5)$$

Ошибка модели ε имеет математическое ожидание (среднее значение), равное нулю, и дисперсию σ_ε^2 . Таким образом, нужно было оценить неизвестные коэффициенты β_j и неизвестную функцию регрессии по заданной пространственной выборке, которая представлена таблицей, содержащей наблюдаемые значения зависимой переменной и наблюдаемые значения отобранных независимых переменных (в табл. 2 для примера приведены несколько первых строк пространственной выборки).

Независимые переменные, кодировка которых осуществлялась, как указано выше, принимали значение 1 или 0 в следующих соответствующих случаях: X1 – мужчины или женщины, X9 – наличие или отсутствие ХБП со снижением СКФ до 60 мл/мин/1,73 м², X10 – наличие или отсутствие диабетической ретинопатии, X11 – наличие или отсутствие верифицированной периферической полинейропатии, X13 – если пациент курит сигареты по одной пачке в сутки и более или не курит, X29 – наличие или отсутствие инсулина короткого действия в составе сахароснижающей терапии, X31 – наличие или отсутствие инсулина длительного действия в составе сахароснижающей терапии; X23 (число гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий по результатам селективной коронарографии) принимало значение 0 в случае однососудистого поражения, 1 – в случае двухсосудистого поражения, 2 – в случае многососудистого поражения.

Далее были вычислены оценки для составляющих регрессионной модели (4). С этой це-

Таблица 2

Y	X1	X9	X10	X11	X13	X23	X29	X31
13	1	0	1	1	1	2	0	0
4	1	1	1	1	1	2	0	0
...

лю обозначили оценку для коэффициента β_j как b_j , а оценку для неизвестной функции регрессии $f(X_1, X_9, X_{10}, X_{11}, X_{13}, X_{23})$ (см. (5)) как выборочное уравнение регрессии вида

$$\hat{y} = b_0 + b_1x_1 + b_9x_9 + b_{10}x_{10} + b_{11}x_{11} + b_{13}x_{13} + b_{23}x_{23} + b_{29}x_{29} + b_{31}x_{31}. \quad (6)$$

Для вычисления этих оценок использовался метод наименьших квадратов (МНК). Оценки b_j вычислялись из условия минимума функционала МНК вида

$$F(b) = \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2, \quad (7)$$

где \hat{y}_i — прогнозное значение зависимой переменной, вычисленное по уравнению регрессии (6) при подстановке в него значений независимых переменных i -го пациента.

Для численной реализации МНК с данными пространственной выборки обратились к режиму РЕГРЕССИЯ табличного процессора Excel [2], вычисленные коэффициенты b_j представлены в табл. 3.

При вычисленных коэффициентах b_j уравнение регрессии приобрело конкретный вид:

$$\hat{y} = -0,91 - 1,60x_1 + 2,05x_9 + 2,01x_{10} + 4,93x_{11} - 1,83x_{13} + 2,10x_{23} + 4,26x_{29} + 4,04x_{31}. \quad (8)$$

Так как коэффициенты b_j вычисляются через случайные значения зависимой переменной, то они представляют собой случайные величины, значения которых могут меняться от одной пространственной выборки к другой. В теории регрессионного анализа показано, что оценки МНК являются несмещенными, т.е. их математическое ожидание равно $M(b_j) = b_j$ — неизвестному коэффициенту — и имеют наименьшую дисперсию (наименьший разброс) в классе линейных несмещенных оценок, соответственно, оценки МНК — самые точные в этом классе.

Таблица 3

Вычисленные коэффициенты уравнения регрессии и их значимость

Переменная	Коэффициент b_j	p
Y	-0,91	0,435
X1	-1,60	0,043
X9	2,05	0,036
X10	2,01	0,038
X11	4,93	0,000
X13	-1,83	0,047
X23	2,10	0,001
X29	4,26	0,011
X31	4,04	0,008

Уравнение регрессии (8) является несмещенной оценкой для неизвестной функции регрессии (5) и поэтому может использоваться для прогнозирования среднего значения длительности времени до наступления ОИМ при подстановке в него значений зависимых переменных конкретного пациента.

Верификацию (проверку) построенного уравнения регрессии проводили с применением интегральных характеристик, определяющих прогнозные качества уравнения регрессии. Основной характеристикой является коэффициент детерминации R^2 , показывающий долю изменения зависимой переменной при изменении значений независимых переменных, его величина варьирует в пределах от 0 до 1. Значения, близкие к единице, говорят о хорошем прогнозном качестве построенной модели. При числе наблюдений 115 вычисленное нами значение R^2 составило 0,815, т.е. на 81,5 % зависимая переменная обусловлена изменением независимых переменных, а на 18,5 % изменяется под влиянием ошибки модели.

К сожалению, характеристика R^2 не учитывает сложность построенной модели, которую определяют как количество m вычисляемых коэффициентов модели. Для такого учета ввели приведенный коэффициент детерминации \hat{R}^2 , который уменьшается при увеличении числа коэффициентов; значение вычисленного нами \hat{R}^2 составило 0,793. Кроме этого проведенные расчеты показали, что уравнение (8) является значимым с уровнем значимости 0,05. Все это позволяет сделать вывод о хорошей прогнозной точности построенного уравнения регрессии (8).

Далее проведен анализ точности вычисленных оценок b_j (см. табл. 3). Как видно из таблицы, не значимым является один коэффициент (b_0), в этой связи исключенный из уравнения регрессии. Новое уравнение регрессии приобрело следующий вид:

$$\hat{y} = 1,60x_1 + 2,05x_9 + 2,01x_{10} + 4,93x_{11} - 1,83x_{13} + 2,10x_{23} + 4,26x_{29} + 4,04x_{31}. \quad (9)$$

Одним из критериев полноты учета независимых переменных является графический анализ остатков регрессионной модели. Остатком модели в i -м наблюдении служит величина $e_i = y_i - \hat{y}_i, i = 1, \dots, n$. Если модель полная, т.е. учтены все значимые независимые переменные, то остатки модели являются случайными величинами с чередующимися положительными и отрицательными значениями. По уравнению регрессии (9) были вычислены прогнозные значения $\hat{y}_i, i = 1, \dots, 115$, а затем $e_i = y_i - \hat{y}_i, i = 1, \dots, 115$. График остатков при-

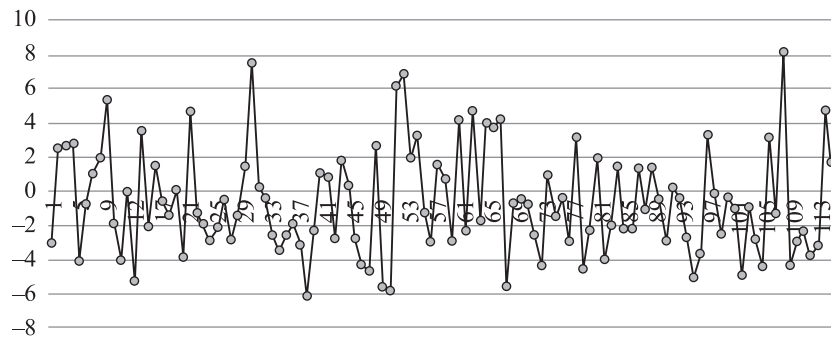


Рис. 1. График остатков регрессионной модели

веден на рис. 1. Анализ показывает случайный характер остатков модели с чередующимися положительными и отрицательными значениями, что говорит об отсутствии в ней систематических ошибок, вызванных учетом каких-либо независимых переменных, оказывающих значимое влияние на зависимую переменную.

Далее была выполнена проверка построенного уравнения на независимой выборке. С этой целью сформировали контрольную группу из 17 пациентов, данные которых не использовались при вычислении коэффициентов уравнения регрессии. Затем по данным этих пациентов вычислены прогнозные значения зависимой переменной. В табл. 4 приведены наблюдаемые и прогнозные значения зависимой переменной, а также остатки, равные разности между эти-

ми двумя значениями. Заметим, что величина остатков согласуется со значением оценки среднеквадратического отклонения ($\hat{\sigma}_\varepsilon = 3,342$), т.е. по модулю величина остатков не превосходит величины $2\hat{\sigma}_\varepsilon = 6,684$.

Таким образом, проведенный анализ характеристик построенной регрессионной модели дает основания сделать вывод о хорошем качестве построенной модели и принять уравнение регрессии (9).

Для удобства использования математическая модель запрограммирована в табличном процессоре Excel, интерфейс представлен на рис. 2. Пользователю необходимо ввести в ячейки D3–D10 соответствующие значения независимых переменных конкретного пациента, и вычисленное среднее значение вероятностного времени (в годах) до развития ОИМ на фоне СД 2 типа выводится в ячейке D13. На рис. 2 приведены данные реального пациента: вероятностное время развития ОИМ на фоне СД 2 типа равно 17,23 года. Фактически до наступления ОИМ от момента верификации диагноза СД 2 типа прошло 20 лет, что соответствует хорошей точности прогнозирования.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе проанализированы ретроспективные данные 115 пациентов с подтвержденным ОИМ и СД 2 типа. Более 100 факторов были подвергнуты нелинейному регрессионному анализу, в результате построена математическая модель, позволяющая определить среднее время возникновения ОИМ у пациента с СД 2 типа. Из восьми факторов, вошедших в модель и имеющих, соответственно, высокозначимые коэффициенты корреляции с длительностью СД 2 типа до индексного события (ОИМ), только три не имеют прямого отношения к течению СД: мужской пол, число гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий по результатам селективной ко-

Таблица 4

Прогнозные значения в контрольной группе

Порядковый номер пациента	Наблюдаемое значение Y	Прогнозное значение Y	Остаток
1	12	15,97	-3,97
2	20	17,24	2,76
3	7	8,99	-1,99
4	6	5,11	0,89
5	12	13,30	-1,30
6	12	17,46	-5,46
7	9	5,57	3,43
8	12	11,60	0,40
9	10	13,20	-3,20
10	16	13,20	2,80
11	5	2,84	2,16
12	4	5,72	-1,72
13	12	11,81	0,19
14	20	17,46	2,54
15	5	7,77	-2,77
16	5	3,61	1,39
17	1	1,51	-0,51

	A	B	C	D	E	F	G
1							
2		Коэффициенты модели	Обозначение переменных	Значение переменных			
3		-1,6	x1	0			
4		2,05	x9	1			
5		2,01	x10	1			
6		4,93	x11	1			
7		-1,83	x13	0			
8		2,1	x23	2			
9		4,26	x29	0			
10		4,04	x31	1			
11							
12		Прогнозное среднее значение срока наступления ИМ					
13			(в годах)	17,23			
14							

Рис. 2. Интерфейс вычисления прогнозного значения

ронарографии и курение сигарет одной пачки и более в сутки. Другие пять факторов — ХБП со снижением СКФ до 60 мл/мин/1,73 м², диабетическая ретинопатия, верифицированная периферическая полинейропатия, применение инсулина короткого действия в составе сахароснижающей терапии, применение инсулина длительного действия в составе сахароснижающей терапии — характеризуют главным образом тяжесть СД.

Рандомизированные клинические испытания, изучающие многофакторное воздействие известных рисков параметров у пациентов с СД 2 типа на сердечно-сосудистые заболевания, немногочисленны и несколько противоречивы. В одном проспективном исследовании, основанном на данных национального регистра Швеции с 1998 по 2012 г., показано, что наиболее сильными предикторами нефатальных и фатальных сердечно-сосудистых исходов явились пять факторов: низкая физическая активность, курение, систолическое артериальное давление, содержание гликированного гемоглобина (HbA1C) и холестерина ЛПНП в значениях, превышающих целевые диапазоны. Напротив, при концентрации HbA1C и холестерина ЛПНП, величине систолического артериального давления меньше целевого уровня отмечался более низкий риск ОИМ и инсульта [1]. Среднее время наступления любого сердечно-сосудистого события от момента включения в регистр пациента с СД 2 типа составило 5,7 года. Тем не менее в этом же исследовании показан высокий риск госпитализации по поводу декомпенсации сердечной недостаточности среди пациентов, у которых все пять переменных находились в пределах целевого диапазона. Еще одна интересная деталь этого анализа — выявлена взаимосвязь более тщательного гликемического контроля и агрессивного

лечения у молодых пациентов с СД со сниженным риском сердечно-сосудистых осложнений.

Индекс массы тела прямо пропорционально коррелирует с риском ИМ и хронической сердечной недостаточности наряду с плохим гликемическим контролем у пациентов с СД 2 типа [10]. В настоящем исследовании ни ожирение, ни индекс массы тела, ни индекс «талия/бедро» не вошли в окончательную модель риска ОИМ, так как наибольшее влияние оказали другие факторы, характеризующие «метаболическую память» СД, такие как диабетическая ретинопатия и периферическая полинейропатия. В ряде исследований эти показатели коррелировали с риском ИМ и инсульта [11, 12]. Автономная полинейропатия является причиной тахикардии и ортостатической гипотонии и ассоциируется с заболеваемостью и смертностью от ИМ [12], но в данном исследовании таких корреляций не выявлено.

В обзоре, обобщающем результаты 14 исследований с участием 29 319 человек с СД, в которых оценивалось влияние жесткого (с применением поведенческих и образовательных вмешательств, различных схем инсулина или интенсивного перорального приема гипогликемических препаратов) и стандартного гликемического контроля, показана ассоциация ранней смертности и острых сердечно-сосудистых событий с недостаточным контролем гликемии. В отношении почечной патологии у пациентов из группы жесткого гликемического контроля наблюдалось значимое снижение риска развития новой микроальбуминурии или прогрессирования микроальбуминурии до более высоких уровней (на 18 и 41 % соответственно), но не выявлено уменьшения частоты прогрессирования почечной недостаточности (по величине СКФ) [13]. Корреляция уровня микроальбуми-

нурии при СД с сердечно-сосудистыми осложнениями изучалась и в ряде других исследований и носит дискуссионный характер [14, 15].

В нашем исследовании не выявлено зависимости между наличием АГ и развитием ОИМ, поскольку более 90 % пациентов страдали артериальной гипертензией. Исследование SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention) показало, что целевые значения систолического артериального давления ниже рекомендуемых уровней наблюдаются у пациентов без СД, что ассоциировалось с более низким риском сердечно-сосудистых исходов и смерти [16]. Однако в исследовании ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) изучались те же целевые значения систолического артериального давления у пациентов с диабетом 2 типа (<120 мм рт. ст.), и они не показали значительного влияния на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний [11].

Таким образом, в настоящей работе удалось не только выявить наиболее значимые факторы риска ИМ у больных с СД 2 типа, но и создать модель, позволяющую спрогнозировать вероятностное время (в годах) развития ОИМ на фоне СД 2 типа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследовании показана высокая предсказательная способность авторского подхода определения индивидуального прогнозного времени развития ОИМ у больного, страдающего сахарным диабетом 2 типа. Внедрение в реальную клиническую практику разработанного метода позволит персонифицированно вести пациентов с СД 2 типа и снизить индивидуальный риск такого грозного сердечно-сосудистого осложнения, как ИМ.

Конфликт интересов не заявляется.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rawshani A., Rawshani A., Franzén S., Sattar N., Eliasson B., Svensson A.M., Zethelius B., Miftaraj M., McGuire D.K., Rosengren A., Gudbjörnsdóttir S. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 2018; 379 (7): 633–644. doi: 10.1056/NEJMoa1800256
2. Lejay A., Fang F., John R., Van J.A., Barr M., Thaveau F., Chakfe N., Geny B., Scholey J.W. Ischemia reperfusion injury, ischemic conditioning and diabetes mellitus. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 2016 Feb; 91: 11–22. doi: 10.1016/j.yjmcc.2015.12.020
3. Sathyapalan T. Pre-diabetes mellitus newly diagnosed after myocardial infarction adversely affects prognosis in patients without known diabetes. *Diab. Vasc. Dis. Res.*, 2019 Nov; 16 (6): 489–497. doi: 10.1177/1479164119845561
4. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., Bailey C.J., Ceriello A., Delgado V., Federici M., Filippatos G., Grobbee D.E., Hansen T.B., Huikuri H.V., Johansson I., Juni P., Lettino M., Marx N., Mellbin L.G., Ostgren C.J., Rocca B., Roffi M., Sattar N., Seferovic P.M., Sousa-Uva M., Valensi P., Wheeler D.C., Group E.S.C.S.D. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur. Heart J.*, 2020; 41 (2): 255–323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486
5. Garganeva A.A., Kuzheleva E.A., Borel K.N., Kondratyeva D.S., Afanasiev S.A. Diabetes mellitus type 2 and acute myocardial infarction: prognostic options for interaction in patients of different age groups. *Diabetes Mellitus.*, 2018; 21 (2): 105–112. (In Russ.) Гарганеева А.А., Кужелева Е.А., Борель К.Н., Кондратьева Д.С., Афанасьев С.А. Сахарный диабет 2 типа и острый инфаркт миокарда: прогностические варианты взаимодействия у пациентов разных возрастных групп. *Сахарный диабет*, 2018; 21 (2): 105–112. doi: 10.14341/DM8828
6. Mardanov B.U., Pyak V.E., Korneeva M.N., Akhmedova E.B. The influence of diabetes mellitus on the course and outcomes of myocardial infarction in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2016; 15 (6): 13–18. (In Russ.) Марданов Б.У., Пяк В.Е., Корнеева М.Н., Ахмедова Э.Б. Влияние сахарного диабета на течение и исход инфаркта миокарда у больных, подвергнутых чрескожным коронарным вмешательствам. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*, 2016; 15 (6): 13–18. doi: 10.15829/1728-8800-2016-6-13-18
7. Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M.J., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H., Caforio A.L.P., Crea F., Goudevenos J.A., Halvorsen S., Hindricks G., Kasrati A., Lenzen M.J., Prescott E., Roffi M., Valgimigli M., Varenhorst C., Vranckx P., Widimsky P., Group E.S.C.S.D. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.*, 2018; 39 (2): 119–177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393
8. Yunkero V.I., Grigorev S.G. Mathematical and statistical processing of medical research data. S.-Petersburg: VMedA, 2002. P. 266. (In Russ.) Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. СПб.: ВМедА, 2002. 266 с.
9. Voskoboinikov Yu.E. Econometrics in Excel: Paired and Multiple Regression Models. S.-Petersburg: Lan', 2016. P. 260. (In Russ.) Воскобойников Ю.Е. Эконометрика в Excel: парные и множественные регрессионные модели. СПб.: Лань, 2016. 260 с.
10. Edqvist J., Rawshani A., Adiels M., Björck L., Lind M., Svensson A.M., Gudbjörnsdóttir S., Sattar N., Rosengren A. Contrasting associations of body mass index and hemoglobin A1c on the excess risk of acute myocardial infarction and heart failure in type 2 diabetes mellitus. *J. Am. Heart Assoc.*, 2019; 8 (24): e013871. doi: 10.1161/JAHA.119.013871

11. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Follow-On (ACCORDION) eye study group and the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Follow-On (ACCORDION) study group. Persistent effects of intensive glycemic control on retinopathy in type 2 diabetes in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) follow-on study. *Diabetes Care*, 2016; 39 (7): 1089–1100. doi: 10.2337/dc16-0024
12. Agashe S., Petak S. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus. Methodist Debaquey. *Cardiovasc. J.*, 2018; 14 (4): 251–256. doi: 10.14797/mdcj-14-4-251
13. Ruospo M., Saglimbene V.M., Palmer S.C., de Cosmo S., Pacilli A., Lamacchia O., Cignarelli M., Fioretto P., Vecchio M., Craig J.C., Strippoli G.F. Glucose targets for preventing diabetic kidney disease and its progression. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2017; 6 (6): CD010137. doi: 10.1002/14651858.CD010137.pub2
14. Lo C., Toyama T., Wang Y., Lin J., Hirakawa Y., Jun M., Cass A., Hawley C.M., Pilmore H., Badve S.V., Perkovic V., Zoungas S. Insulin and glucose-lowering agents for treating people with diabetes and chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2018; 9 (9): CD011798. doi: 10.1002/14651858.CD011798.pub2
15. Dasgupta I., Singh A.K. Review: In diabetes, intensive and standard glycemic control do not differ for end-stage kidney disease or death. *Ann. Intern. Med.*, 2017; 167 (8): JC47. doi: 10.7326/ACPJC-2017-167-8-047
16. Cushman W.C., Whelton P.K., Fine L.J., Wright J.T.Jr, Reboussin D.M., Johnson K.C., Oparil S.; SPRINT Study Research Group. SPRINT trial results: Latest news in hypertension management. *Hypertension*, 2016; 67 (2): 263–265. doi: 10.1161/hypertensionaha.115.06722

**DETERMINATION OF THE PROBABLE TIME OF MYOCARDIAL INFARCTION
DEVELOPMENT IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS**

**N.G. Lozhkina¹, A.A. Tolmacheva¹, Yu.E. Voskoboinikov², V.N. Maksimov³,
Yu.I. Ragino³, Yu.I. Bravve⁴**

¹ *Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52*

² *Novosibirsk State University of Architecture and Civil Engineering
630008, Novosibirsk, Leningradskaya str., 113*

³ *Research Institute of Internal and Preventive Medicine –
Branch of Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1*

⁴ *City Clinical Hospital № 1
630047, Novosibirsk, Zalesskogo str., 6*

Aim of the study was to create a method for assessing the probabilistic time of development of acute myocardial infarction (AMI) in patients with a confirmed diagnosis of type 2 diabetes mellitus (DM). **Material and methods.** The work was carried out on the basis of the Regional Vascular Center No. 1 (Novosibirsk). A retrospective analysis of the data of 115 patients diagnosed with AMI in combination with verified type 2 DM who were hospitalized in the period from 2018 to 2019 was performed. In all patients included in the study, clinical and demographic, anamnestic, physical, functional, and laboratory data were assessed in accordance with the federal standard for the diagnosis and treatment of this pathology. The nature and duration of the course, drug therapy for diabetes mellitus were assessed according to medical documents and databases. Further, a regression model was built for assessing the probabilistic time of development of AMI in patients with type 2 DM. **Results.** The author's model for assessing the probabilistic time of development of acute myocardial infarction in patients with type 2 DM included eight indicators that significantly correlated with the dependent variable and weakly correlated with each other: patient gender, chronic kidney disease with a decrease in glomerular filtration rate to 60 ml/min/1.73 m², diabetic retinopathy, verified peripheral polyneuropathy, cigarette smoking 1 pack or more, the number of hemodynamically significant coronary artery stenoses according to the results of selective coronary angiography, the use of short-acting insulin as part of hypoglycemic therapy, the use of long-acting insulin as part of hypoglycemic therapy. **Conclusion.** The study demonstrates the high predictive ability of the author's approach for determining the individual predicted time for the development of AMI in a patient with type 2 DM. The introduction of the developed method into real clinical practice will make it possible to personally manage type 2 DM patients and to reduce the individual risk of such a formidable cardiovascular complication as myocardial infarction.

Keywords: risk of myocardial infarction, type 2 diabetes mellitus, predicting the time of acute myocardial infarction development.

*Статья поступила 4 мая 2021 г.
Принята к печати 16 июня 2021 г.*