

Стратификация больных сахарным диабетом 2 типа по риску развития безболевого ишемии миокарда

¹Волкова Н.И., ²Харахашян А.В., ¹Сорокина Ю.А., ¹Давиденко И.Ю.

¹ГОУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону
(ректор — д.м.н., проф. А.А. Сависко)

²Медицинский центр «Алком», Ростов-на-Дону
(гл. врач — к.м.н. А.В. Харахашян)

Цель. Создание модели оценки риска развития безболевого ишемии миокарда (БИМ) у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) для их стратификации.

Материалы и методы. Обследовано 258 пациентов с СД2; среди них 149 женщин и 109 мужчин, средний возраст — 58,4±8,5 лет, длительность диабета — 7,9±6,1 лет. Все больные были разделены на три группы. В 1-ю группу вошло 138 больных с СД2 без БИМ; во 2-ю — 50 пациентов с СД2 и БИМ; в 3-ю — 70 больных с СД2 и болевой формой ишемической болезни сердца (ИБС). Исследовали «традиционные» факторы риска (ФР) развития ИБС, «специфические» ФР, непосредственно связанные с наличием у больных СД2, «дополнительные» ФР, потенциально способные вызвать развитие ИБС и БИМ. Помимо этого, выявляли структурные изменения сердца по результатам эхокардиографического исследования. БИМ диагностировали при помощи пробы с физической нагрузкой (тредмил) или холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ ЭКГ) в амбулаторных условиях с субмаксимальной нагрузкой. Статистическая обработка проводилась с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена, а также метода бинарной логистической регрессии. Данные считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. На первом этапе все ФР были проанализированы согласно коэффициенту ранговой корреляции Спирмена. Был выявлен 21 параметр с умеренной ($r=0,5-0,7$) и высокой ($r>0,7$) теснотой связи. Далее были отобраны 11 переменных, обладающих наибольшей предсказательной ценностью в плане наступления БИМ. С помощью метода бинарной логистической регрессии рассчитаны коэффициенты прогнозирования и предложена оригинальная модель, обладающая предсказательной ценностью в определении вероятности наступления БИМ в зависимости от значений 11 независимых переменных. Модель была настроена с учетом ошибок первого и второго рода, соотношение которых составило 50/50, а также доверительного интервала 95%, прогностическая ценность разработанной модели составила 76%.

Заключение. Из всех исследуемых в работе ФР развития ИБС («традиционных», «специфических» и «дополнительных») только 11 ФР имеют максимальную предсказательную ценность в отношении развития БИМ.

В ходе проведения исследования разработана оригинальная модель хорошего качества, которая может быть использована в реальной клинической практике для отбора пациентов высокого риска развития БИМ для целенаправленного углубленного обследования с использованием стандартных методик.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, безболевая ишемия миокарда, факторы риска, сердечно-сосудистые заболевания, метод отбора

Stratification of patients with type 2 diabetes mellitus for painless ischemic heart disease

¹Volkova N.I., ²Harahashyan A.V., ¹Sorokina Yu.A., ¹Davidenko I.Yu.

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

Aims. Development of assessment model for type 2 diabetes mellitus (DM) patient stratification for painless ischemic heart disease (IHD).

Materials and methods. 258 patients with DM type 2 participated in this study (109 male and 149 female) of mean age 58.4±8.5 with DM experience of 7.9±6.1 years. All participants were subdivided into three groups: first — DM type 2 without history of painless IHD (138 individuals); second — DM type 2 with diagnosed painless IHD (50 individuals); third — DM type 2 with painful myocardial ischemia. We assessed “classic” risk factors for IHD, immediately connected with DM comorbidity, as well as “additional” risk factors, potentially capable of provoking both painless and painful IHD. In addition, we screened our patients for structural abnormalities of heart by means of echocardiography. Painless IHD was diagnosed by treadmill-tests or Holter monitoring with submaximal exercise. Accumulated data was statistically processed with the use of Spearman's rank correlation, as well as binary logistic regression method. Results were deemed statistically significant at $p < 0,05$.

Results. At the first stage all risk factors were analyzed according to Spearman's rank correlation coefficient. We identified 21 parameter with average ($r=0,5-0,7$) and high ($r>0,7$) correlation strength. Next we isolated 11 independent variables with highest predictive validity for painless IHD. Based on binary logistic regression method we calculated prediction coefficients and developed a special

model, valid for prediction of painless IHD. After adjustment with account of type I and type II errors (with 50/50 ration), predictive validity of our model reached 76% with confidence limit of 95%.

Conclusion. Only 11 of all assessed risk factors (“classic”, “specific” and “additional”) showed to have high predictive validity for development of IHD. Based upon our data, we offer an assessment model suitable for identification of patients at high risk of IHD development in everyday clinical practice.

Key words: diabetes mellitus type 2, silent myocardial ischemia, risk factors, cardiovascular diseases, screening method

Сахарный диабет (СД), как известно, представляет собой серьезную медико-социальную проблему, что, с одной стороны, обусловлено его высокой распространенностью, катастрофическим ростом заболеваемости, хроническим течением, с другой стороны – ранним развитием и тяжелым течением сердечно-сосудистой патологии, являющейся основной причиной инвалидизаций и смертности данной категории больных. Так, у пациентов с СД 2 типа (СД2) в 2–4 раза выше риск смерти от ишемической болезни сердца (ИБС), чем у здоровых людей [1]. В настоящее время, учитывая высокую ассоциацию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и СД2, принято считать последний эквивалентом ИБС [2]. Тяжесть протекания ИБС у больных СД зачастую определяется наличием безболевого ишемии миокарда (БИМ), являющейся предиктором жизнеугрожающих нарушений ритма сердца и внезапной смерти, обуславливающей безболевое течение каждого третьего инфаркта миокарда у данной категории больных [3, 4]. Причем, распространенность БИМ среди больных СД2 значительно больше, чем в общей популяции, и составляет, по данным различных авторов, от 16 до 60% [5, 6]. Поэтому своевременная диагностика БИМ важна для больных СД2, так как она позволит оказывать пациентам своевременную адекватную медицинскую помощь, тщательное наблюдение и тем самым продлить жизнь этой категории больных [7].

В настоящее время достигнут значительный прогресс в выявлении БИМ у больных СД2 без симптомов ИБС при помощи скрининга. Однако проведение систематического скрининга БИМ у больных СД2 все еще обсуждается, поскольку представляет определенные сложности. Так, на сегодняшний день нет предпочтения какому-либо конкретному диагностическому неинвазивному методу. Безусловно, существует множество результативных инструментальных методик, позволяющих верифицировать эту патологию (функциональные нагрузочные пробы, стрессэхокардиография, суточное мониторирование ЭКГ, радиоизотопные методы диагностики). Однако не всегда эти способы применимы у больных с СД2, что может быть связано с наличием у обследуемых сопутствующей патологии и осложнений основного заболевания, детренированностью, длительностью и дорогостоящей исследования, а также возможностью развития осложнений.

Кроме того, существующие критерии формирования групп для скрининга основаны на эмпирическом подходе и подразумевают анализ стандартных факторов риска (ФР) развития ССЗ [8]. Так, предлагается проведение скрининга на выявление БИМ у больных

СД2 без кардиальных симптомов, но имеющих какие-либо два ФР ССЗ (включая микроальбуминурию), либо другую локализацию атеросклероза, или выявленные признаки ишемии на ЭКГ в покое [9]. Рекомендовано проведение пробы с физической нагрузкой или суточное мониторирование ЭКГ (СМ ЭКГ), а при обнаружении БИМ – углубленное обследование вплоть до коронарной ангиографии (КАГ) [10]. Очевидно, что обследовать большое количество пациентов, отобранное при анализе стандартного профиля ФР ССЗ, будет сложно из-за значительной экономической и трудозатратности. Возможно поэтому американскими учеными в 2010 г. было предложено не учитывать профиль кардиоваскулярных ФР, а обследовать пациентов СД2 с типичными или атипичными кардиальными симптомами, патологической ЭКГ в покое [11]. Пациенты с наличием ФР ССЗ сразу же подлежат патогенетической терапии [11].

В то же время, вопрос формирования групп повышенного риска развития БИМ без использования дорогостоящих методик остается актуальным. Это подтверждается большим количеством исследований последних лет, направленных на поиски новых, дешевых и простых маркеров, позволяющих стратифицировать больных СД2 по риску развития БИМ [12, 13]. Поиск новых маркеров, позволяющих оценить риск развития БИМ у больных СД2, является важной задачей современной медицины. Однако нам представляется интересным также изучение влияния на возникновение БИМ большей совокупности уже известных факторов, а не только профиля стандартных ФР ССЗ. Кроме того, кажется перспективной разработка математической модели, позволяющей среди больных СД2 выделить группу пациентов с повышенным риском наличия БИМ.

Исходя из вышеизложенного, целью нашего исследования явилось создание оригинальной математической модели оценки риска развития БИМ у больных СД2.

Материалы и методы

Для выполнения поставленной цели были обследованы 256 пациентов с СД2; среди них 149 женщин и 107 мужчин, средний возраст – $58,4 \pm 8,5$ лет, а длительность диабета – $7,9 \pm 6,1$ лет. Диагноз СД2 был установлен в соответствии с диагностическими критериями ВОЗ (1999) [14]. В исследование включались все пациенты с наличием СД2 вне зависимости от наличия или отсутствия у них верифицированной ИБС.

Поскольку в настоящее время доказана роль в развитии ИБС множества факторов, то в ходе работы мы разделили исследуемые ФР следующим образом. В первую

группу вошли все стандартные ФР ССЗ, отобранные согласно Российским рекомендациям по диагностике и лечению стенокардии (2008 г.) [10]. Наличие артериальной гипертензии выявляли по данным анамнеза и результатам измерения АД, абдоминального ожирения – по окружности талии (ОТ), измеренной по стандартной методике. Дислипидемия выявлялась при оценке показателей липидограммы крови, определенных с использованием энзиматического калориметрического метода и вычисления по общепринятым формулам [15]. К таким показателям отнесли: уровни общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности (ХС ЛПВП, ХС ЛПНП), триглицеридов (ТГ).

Вторую группу исследуемых факторов составили так называемые «специфические» ФР ССЗ, т.е. признаки, непосредственно связанные с наличием у больных СД2 и характеризующие именно это заболевание. Так, определяли длительность заболевания СД2 по данным анамнеза; концентрацию глюкозы крови натощак и через 2 часа после еды (глюкозооксидазным методом в плазме капиллярной крови); концентрацию гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) – методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на автоматическом анализаторе «D-10» (Bio-Rad Laboratories, США), а инсулина – методом иммуноферментного анализа (ИФА) при помощи реагентов и анализатора «AxSYM» (Abbott Laboratories, США), рассчитывали индекс инсулинорезистентности homeostasis model assessment of insulin resistance index (НОМА IR) по стандартной формуле [16]. Кроме этого, выявляли и оценивали выраженность микроангиопатий (нефропатия, ретинопатия) и нейропатии как периферической (по шкале «Нейропатического дисфункционального счета»), так и кардиоваскулярной формы диабетической автономной нейропатии (по результатам кардиоваскулярного тестирования с использованием вегетотестера «ВНС-Микро», программа «Поли-Спектр-Ритм» («Нейрософт», Россия)). Роль многих из указанных «специфических» ФР была уже доказана исследованиями последних лет. Так, хорошо известна роль автономной нейропатии, в частности кардиоваскулярной ее формы, в развитии и прогрессировании денервации сердца и сосудов и, как следствие, развитии БИМ [17, 18]. Также выявлена роль инсулинорезистентности в развитии любой формы ИБС [13].

Наконец, последнюю группу составили ФР, которые потенциально способны вызвать развитие ИБС и БИМ, названные нами «дополнительными». Взаимосвязь некоторых из них с развитием ИБС и БИМ была доказана, например, известна роль психоэмоционального статуса в развитии БИМ больных СД2 [19]. К таким ФР мы отнесли уровни общего тестостерона крови (метод ИФА при помощи тест-набора и анализатора «AxSYM» (Abbott Laboratories, США)) и свободного тестостерона (определенного расчетным путем) [20], психоэмоциональный статус (уровень тревоги и депрессии, оцененные по «Госпитальной шкале тревожности и депрессии») и др. Кроме того, оценивали структурные изменения сердца, выявленные при эхокардиографиче-

ском исследовании гипертрофию миокарда левого желудочка (ГЛЖ) и диастолическую дисфункцию левого желудочка по I типу (ДДЛЖ I тип) [21, 22]. Таким образом, суммарно в работе было проанализировано около 70 параметров.

Для выявления БИМ всем пациентам, при отсутствии противопоказаний, проводилась проба с физической нагрузкой (тредмил) по стандартному протоколу. Пробу считали положительной при появлении во время проведения исследования ЭКГ признаков ишемии миокарда (появлении горизонтальной или косонисходящей депрессии сегмента ST не менее 1 мм ниже изолинии через 80 мс после точки j). Появление признаков ишемии миокарда без приступа стенокардии свидетельствовало о БИМ [22]. При наличии противопоказаний к выполнению нагрузочной пробы пациентам выполнялось СМ ЭКГ в амбулаторных условиях с использованием системы «Миокард-Холтер» (ООО «НИМП ЕСН», Россия). Критериями БИМ считали депрессию сегмента ST > 2 мм при ее длительности не менее 1 мин и отсутствии корреляции с болевым синдромом [10, 22].

Для выявления коронарного атеросклероза у пациентов с диагностированной БИМ по данным тредмила/СМ ЭКГ выполняли КАГ по стандартному протоколу с использованием контраста «Омнипак-350». Критерием наличия атеросклероза коронарных артерий служило сужение просвета сосуда на 50% и более. Поскольку у части обследуемых существовали противопоказания к выполнению исследования, либо пациенты отказывались от проведения данной диагностической процедуры, КАГ была выполнена 12 больным с выставленным диагнозом БИМ.

Исследование проводили на базе «Городского эндокринологического центра» МЛПУЗ «Городская больница №4» г. Ростова-на-Дону (ГЭЦ), отделений эндокринологии и рентгенохирургических методов диагностики и лечения НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Ростов-Главный ОАО «РЖД». Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка результатов была выполнена при помощи программы Statistica 6.0 (StatSoft, США). Для разработки модели оценки риска наличия БИМ применили метод корреляционного анализа (коэффициент Спирмена) и метод бинарной логистической регрессии (программное обеспечение пр-ва BaseGroup Labs, Россия). Данные считались достоверными при $p < 0,05$. Полученная модель была математически оценена при помощи ROC (Receiver Operator Characteristic) – анализа и численного показателя площади под кривой AUC (Area Under Curve) [23, 24].

Результаты и обсуждение

По данным СМ ЭКГ и нагрузочных проб, БИМ была диагностирована у 19,53% пациентов ($n=50$), а признаки ишемии, сопровождающиеся ангинальными симптомами, расцененные нами как «болевая» форма ИБС, –

у 27,34% пациентов ($n=70$). Таким образом, чуть менее половины всех включенных в исследование пациентов страдали той или иной формой ИБС ($n=120$; 46,88%). Из 12 пациентов, которым была выполнена КАГ, у 66,67% ($n=8$) был выявлен коронарный атеросклероз. Согласно современным литературным данным, помимо патологии крупных сосудов, в развитии БИМ у больных СД2 важную роль играют и нарушения на уровне микроциркуляторного русла. Следовательно, невозможно было полностью исключить наличие БИМ у пациентов с неподтвержденным атеросклерозом коронарных артерий по данным КАГ [25].

Обработка результатов исследования состояла из нескольких этапов. На первом этапе связь всех изучаемых параметров с различными формами ИБС была исследована при помощи корреляционного анализа, в ходе которого установлена различная теснота связи БИМ с некоторыми показателями. В зависимости от значений коэффициента корреляции (r) были выделены ФР со значимой (r от 0,5 до 0,7), тесной (r от 0,7 до 0,9) и очень тесной корреляционной связью (r свыше 0,9). Параметры с $r < 0,5$ были расценены как незначимые и были исключены из дальнейшего анализа. В результате отбора остался 21 ФР, удовлетворяющий условию $r \geq 0,5$.

Таким образом, для второго этапа исследования были отобраны следующие показатели: принадлежность к мужскому полу, возраст пациента, наличие табакокурения, уровень физической активности пациента, длительность заболевания СД2, отягощенная наследственность по ИБС, ОТ, наличие менопаузы у женщин, а также наличие и выраженность депрессии. Из биохимических параметров наиболее выраженную связь с БИМ имели уровни ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ТГ, HbA_{1c} . Кроме того, важными оказались значения НОМА IR и свободного тестостерона у мужчин. Значимыми, тесными и очень тесными корреляционными связями с наличием ишемического повреждения миокарда обладали параметры, характеризующие тяжесть течения СД2: наличие у больных микроангиопатий (нефро- и ретинопатии), нейропатий (дистальной сенсомоторной полинейропатии и кардиоваскулярной формы диабетической автономной нейропатии). Также с развитием ИБС у больных СД2 достоверно было связано наличие структурных изменений сердца (ГЛЖ) и ДДЛЖ I типа выявляемых при помощи ЭхоКГ.

В ходе второго этапа разработки модели все пациенты, участвующие в исследовании, были разделены на 2 группы: тестовую ($n=64$; 25%) и контрольную ($n=192$; 75%). Данные группы были сопоставимы по возрастному-половому составу, длительности и степени тяжести СД2, а также распространенности различных форм ИБС.

Разработка модели проводилась на тестовой группе. Отобранные на первом этапе ФР были отсортированы по убыванию информативного уровня (Information Value (Inf V)). Следующим этапом стало создание регрессионной модели с помощью бинарной логистической регрессии. Для этого использовали метод пошаговой селекции,

в ходе которого оценивали изменение Inf V всей модели при последовательном добавлении по 1 независимой переменной. Параллельно оценивали статистическую значимость добавленной переменной. В процессе построения модели предпочтение отдавалось статистически значимым переменным ($p < 0,05$). Логистическая регрессия, используя переменные, рассчитала коэффициенты прогнозирования таким образом, чтобы дать максимальную предсказательную ценность для каждого параметра при минимальной ошибке. На последнем этапе были оставлены те переменные, которые реально значимы для данной выборки, а малозначимые, соответственно, исключены. В итоге у нас осталось только 11 ФР, имеющих высокую предсказательную ценность: принадлежность к мужскому полу, длительность заболевания СД2, отягощенная наследственность по ИБС, ОТ, уровни HbA_{1c} , ХС ЛПВП, свободного тестостерона, выраженность дистальной полинейропатии и автономной нейропатии, наличие ДДЛЖ I типа и ГЛЖ.

На основании этих данных с использованием рассчитанных коэффициентов прогнозирования была предложена оригинальная математическая модель, обладающая предсказательной ценностью в определении вероятности наступления события (в нашем случае БИМ) в зависимости от значений 11 независимых переменных.

На следующем этапе разработанная математическая модель была откалибрована на тестовой выборке с использованием метода ROC-анализа и показателя AUC. ROC-кривая отображает чувствительность и специфичность полученной модели, поскольку показывает зависимость количества верно классифицированных положительных примеров (истинно положительные) от количества неверно классифицированных отрицательных примеров (ложноотрицательные). ROC-кривая полученной модели представлена на рисунке 1.

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

Для настройки чувствительности модели было определено значение ошибок 1-го и 2-го рода, а также оптимальный порог отсечения. За ошибку 1-го рода принимали ложноотрицательный результат, а ошибку 2-го рода – ложноположительный. Для максимальной оценки правильности модели и интерпретации полу-

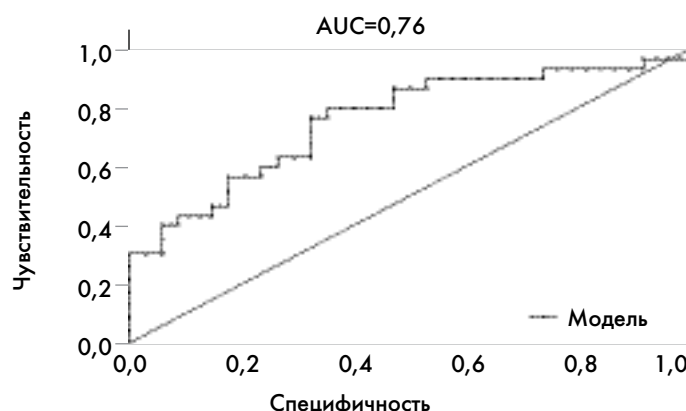


Рис. 1. ROC-кривая полученной модели

ченных данных был найден оптимальный порог отсечения, т.е. такое соотношение ошибок 1-го и 2-го рода, при котором риск пропустить БИМ был минимальным. Для данного объема выборки порог отсечения получился 0,3, т.к. при этом значении мы получаем максимальную сумму показателей чувствительности и специфичности. При этом значении порога отсечения риск принять человека, страдающего БИМ, за здорового достигал 9,38%. А риск диагностировать БИМ у больного СД2 без ИБС составлял 20,31%. Таким образом, специфичность модели, доля истинно отрицательных примеров в этой точке равна 79,69%.

Возвращаясь к графическому изображению ROC-кривой модели, стоит отметить, что для идеального классификатора график ROC-кривой проходит через верхний левый угол, где доля истинно положительных случаев составляет 100% (идеальная чувствительность). Поэтому чем ближе кривая к верхнему левому углу графика, тем выше предсказательная способность модели. Чем ближе кривая расположена к диагональной прямой, тем менее эффективна модель, поскольку диагональная линия соответствует «бесполезному» классификатору, т.е. полной неразличимости двух классов.

Качество полученной модели было оценено математически с помощью показателя AUC. Теоретически AUC варьирует в диапазоне от 0 до 1,0, причем, чем выше этот показатель, тем качественнее модель [22, 23]. Показатель AUC модели при тестировании на контрольной выборке (n=192) составил 0,76, что характеризует качество модели как хорошее.

С помощью предлагаемого способа в ГЭЦ были обследованы 55 больных СД2. Согласно модели, у 32 пациентов была выявлена высокая вероятность наличия

БИМ, из них у 24 человек (76%) диагноз был подтвержден по данным СМ ЭКГ/тредмил. Но, что еще более важно, при специфическом обследовании 23 больных, которые, согласно нашей модели, имели низкий риск наличия БИМ и, соответственно, не нуждались в дальнейшем обследовании, данная патология не была подтверждена ни в одном случае.

Таким образом, предложенный метод с высокой степенью достоверности позволяет предположить наличие БИМ у больных СД2 и, соответственно, стратифицировать пациентов по данной патологии, сформировав при этом группу повышенного риска для углубленного обследования сердечно-сосудистой системы.

Выводы

1. БИМ была диагностирована по данным СМ ЭКГ и нагрузочной пробы у пятой части всех обследованных пациентов с СД2 (19,53%).
2. Наибольшую предсказательную ценность в плане развития БИМ у больных СД2 имеют следующие факторы: пол, длительность заболевания СД2, отягощенная наследственность по ИБС, ОТ, уровни НbA_{1c}, ХС ЛПВП, свободного тестостерона, выраженность дистальной полинейропатии и автономной нейропатии, наличие ДДЛЖ и ГЛЖ.
3. Разработана оригинальная модель хорошего качества, которая может быть использована в реальной клинической практике для отбора пациентов на целенаправленное обследование по выявлению БИМ с использованием стандартных методик.

Авторы декларируют отсутствие двойственности (конфликта) интересов, связанных с рукописью.

Литература

1. Colagiuri S, Best J. Lipid-lowering therapy in people with type 2 diabetes. *Curr Opin Lipidol*. 2002 Dec;13(6):617-623.
2. Ryd n L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, Cosentino F, J nsson B, Laakso M, Malmberg K, Priori S, Ostergren J, Tuomilehto J, Thrainsdottir I, Vanhorebeek I, Stramba-Badiale M, Lindgren P, Qiao Q, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL, Deckers JW, Bertrand M, Charbonnel B, Erdmann E, Ferrannini E, Flyvbjerg A, Gohlke H, Juanatey JR, Graham I, Monteiro PF, Parhofer K, Py r l K, Raz I, Scherthaner G, Volpe M, Wood D; 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. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2007 Jan;28(1):88-136.
3. Лупанов ВП, Наумов ВГ. Безболевая ишемия миокарда: диагностика и лечение. *Сердце*. 2002;1(6):276-282.
4. Верткин АЛ, Ткачева ОН, Новикова ИМ. Безболевая ишемия и диабетическая автономная нейропатия. *Русский медицинский журнал*. 2005; 13(20):1036-1038.
5. Gutterman DD. Silent myocardial ischemia. *Circ J*. 2009 May;73(5):785-797. Epub 2009 Mar 13.
6. Zellweger MJ. Prognostic significance of silent coronary artery disease in type 2 diabetes. *Herz*. 2006 May;31(3):240-245.
7. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, Heller GV, Iskandrian AE, Wittlin SD, Filipchuk N, Ratner RE, Inzucchi SE; DIAD Investigators. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009 Apr 15;301(15):1547-1555.
8. Cohn PF, Fox KM, Daly C. Silent Myocardial Ischemia. *Circulation*. 2003 Sep 9;108(10):1263-1277.
9. Machecourt J, Vanzetto G, Fagret D. Strategy of investigation of coronary artery disease in diabetes: from screening to suspicion of acute coronary syndromes. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2004 Dec;97 Spec No 3:41-46.
10. Оганов РГ, Поздняков ЮМ, Акчурин РС и др. Комитет экспертов ВНОК. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008;7(6):5-25.
11. Executive summary: Standards of medical care in diabetes--2010. *Diabetes Care*. 2010 Jan;33 Suppl 1:S4-10.
12. Yildirim rk O, Kili gedik M, Tu cu A, Aytekin V, Aytekin S. The

- relationship of microalbuminuria with left ventricular functions and silent myocardial ischemia in asymptomatic patients with type 2 diabetes. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2009 Mar;37(2):91-97.
13. Gazzaruso C, Solerte SB, De Amici E, Mancini M, Pujia A, Fratino P, Giustina A, Garzaniti A. Association of the metabolic syndrome and insulin resistance with silent myocardial ischemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2006 Jan 15;97(2):236-239. Epub 2005 Dec 1.
14. Дедов ИИ, Мельниченко ГА. Клинические рекомендации. Эндокринология. М: ГЭОТАР-Медиа; 2008.
15. Кишкун АА. Руководство по лабораторным методам диагностики. М: ГЭОТАР-Медиа; 2007.
16. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care.* 2004 Jun;27(6):1487-1495.
17. Ткачева ОН, Зорина СА, Хайбулина ЭТ, Ибрагимова ЛМ, Полупанова ЮС, Верткин АЛ. Диабетическая автономная нейропатия: распространенность, патогенез, лечение. *Русский медицинский журнал.* 2005;13(20):1329-1333.
18. Ahmed AH, Shankar K, Eftekhari H, Munir M, Robertson J, Brewer A, Stupin IV, Casscells SW. Silent myocardial ischemia: Current perspectives and future directions. *Exp Clin Cardiol.* 2007 Winter;12(4):189-196.
19. Chyun DA, Melkus GD, Katten DM, Price WJ, Davey JA, Grey N, Heller G, Wackers FJ. The association of psychological factors, physical activity, neuropathy, and quality of life in type 2 diabetes. *Biol Res Nurs.* 2006 Apr;7(4):279-288.
20. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple method for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Oct;84(10):3666-3672.
21. Рыбакова МК, Алехин МН, Митьков ВВ. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография. М: Издательский дом Видар-М; 2008.
22. Беленков ЮН, Оганов РГ. Руководство по амбулаторно-поликлинической кардиологии. М: ГЭОТАР-Медиа; 2007.
23. Zweig MH, Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem.* 1993 Apr;39(4):561-577.
24. Davis J, Goadrich M. The Relationship Between Precision-Recall and ROC Curves. *Proc. Of 23 International Conference on Machine Learning, Pittsburgh, PA, 2006.*
25. Александров АА. Клинические горизонты кардиопротекции: «кальциевый след» триметазидина. *Consilium Medicum.* 2005;7(9):757-763.

Волкова Наталья Ивановна

д.м.н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней №3, ГБОУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

E-mail: n_i_volkova@mail.ru

Харахашян Андрей Владимирович

к.м.н., главный врач, медицинский центр «Алком», Ростов-на-Дону

Сорокина Юлия Алексеевна

аспирант кафедры внутренних болезней №3, ГБОУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

Давиденко Илья Юрьевич

ординатор кафедры внутренних болезней №3, ГБОУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону