

УДК 616.12-008.318-02:616.379-008.64
<https://doi.org/10.23888/HMJ2022103265-276>

Кардиальная автономная нейропатия как предиктор развития фибрилляции предсердий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа после инфаркта миокарда

К. Г. Яновский^{1, 2✉}, Л. А. Иванова¹

¹ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация

² Краевая клиническая больница № 2, Краснодар, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку: Яновский Константин Геннадьевич, yanovsky.endokrd@yandex.ru

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Сахарный диабет 2 типа — широко распространенное хроническое заболевание, имеющее множество факторов, отрицательно влияющих на течение сердечно-сосудистых событий. Одним из таких факторов является кардиальная автономная нейропатия. Возможность оценки влияния кардиальной автономной нейропатии на риск развития фибрилляции предсердий после перенесенного инфаркта миокарда может помочь в выборе тактики ведения пациентов с инфарктом миокарда и сахарным диабетом 2 типа.

Цель. Оценить влияние кардиальной автономной нейропатии на риск развития фибрилляции предсердий у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Разработать метод оценки риска развития фибрилляции предсердий в 12-месячный период у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Материалы и методы. В исследовании приняло участие 60 человек с сахарным диабетом 2 типа и 60 человек с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа, госпитализированных с инфарктом миокарда передней, передне-перегородочной локализации с зубцом Q. На исходном этапе исследования сформированные группы были однородны по возрасту, полу, всем общеклиническим методам исследования. Диагноз имеющегося сахарного диабета 2 типа устанавливался на основании данных анамнеза и медицинской документации, подтвержденных исследованием гликозилированного гемоглобина и гликемического профиля; диагноз впервые выявленного сахарного диабета — на основании данных гликозилированного гемоглобина $> 6,5\%$, фиксации глюкозы крови $> 11,1$ ммоль/л два и более раз, согласно национальным клиническим рекомендациям. На 3 день, через 3 и через 12 месяцев от момента госпитализации проводился набор тестов, направленных на выявление кардиальной автономной нейропатии, при помощи электрокардиографии и эхокардиографии оценивалось наличие фибрилляции предсердий, динамику гипертрофии левого желудочка. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программ Microsoft Office Excel 2019, SPSS Statistics Standart ver. 28 for Windows. С целью выбора метода анализа использовали оценку распределения при помощи критерия Колмогорова–Смирнова. Сравнение групп проводилось при помощи критерия Манна–Уитни. Оценка риска развития фибрилляции предсердий проводилась при помощи логистического, многофакторного и ROC-анализа.

Результаты. Сформированы прогностические модели для определения риска развития фибрилляции предсердий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Модель для сахарного диабета имела коэффициент детерминации ($R^2 = 0,7$), критерий Хосмера–Лемешова, равный 0,83, а также площадь под кривой, равную 0,93. Модель для впервые выявленного сахарного диабета имела коэффициент R^2 равный 0,72, критерий согласия Хосмера–Лемешова 0,85, площадь под кривой равную 0,95.

Заключение. Использование разработанных моделей на основании результатов тестов, направленных на выявление кардиальной автономной нейропатии, позволяют с высокой точностью прогнозировать развитие фибрилляции предсердий у пациентов, с имеющимся и впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа в сочетании с диабетической полинейропатией в 12-месячный период от переднего, передне-перегородочного инфаркта миокарда.

Ключевые слова: инфаркт миокарда; сахарный диабет 2 типа; фибрилляция предсердий; кардиальная автономная нейропатия

Для цитирования:

Яновский К. Г., Иванова Л. А. Кардиальная автономная нейропатия как предиктор развития фибрилляции предсердий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа после инфаркта миокарда // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2022. Т. 10, № 3. С. 265–276. <https://doi.org/10.23888/HMJ2022103265-276>.

<https://doi.org/10.23888/HMJ2022103265-276>

Cardiac Autonomic Neuropathy as Predictor of Development of Atrial Fibrillation in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus after Myocardial Infarction

Konstantin G. Yanovskiy^{1, 2✉}, Lyudmila A. Ivanova¹

¹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

² Krasnodar Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnodar, Russian Federation

Corresponding author: Konstantin G. Yanovskiy, yanovsky.endokrd@yandex.ru

ABSTRACT

BACKGROUND: Type 2 diabetes mellitus is a widespread chronic disease having many factors that negatively affect the course of cardiovascular events. One of these factors is cardiac autonomic neuropathy. The possibility of assessing the effect of cardiac autonomic neuropathy on the risk of development of atrial fibrillation after myocardial infarction may help in choosing the management tactics for patients with myocardial infarction and type 2 diabetes mellitus.

AIM: To evaluate the effect of cardiac autonomic neuropathy on the risk of development of atrial fibrillation in patients with past myocardial infarction. To develop a method for assessing the risk of atrial fibrillation in 12-month period in patients with type 2 diabetes mellitus.

MATERIALS AND METHODS: The study involved 60 individuals with type 2 diabetes mellitus and 60 individuals with newly diagnosed type 2 diabetes hospitalized with anterior and anteroseptal myocardial infarction with Q wave. At the initial stage of the study, the formed groups were homogeneous in age, gender, and all general clinical research methods. The diagnosis of type 2 diabetes mellitus was made on the basis of anamnesis data and available medical documentation confirmed by examination of glycosylated hemoglobin and glycemic profile. The newly found diabetes mellitus was diagnosed based on the data of glycosylated hemoglobin > 6.5%, blood glucose > 11.1 mmol/l recorded two or more times, according to national clinical guidelines. On the 3rd day, in 3 and 12 months after hospitalization, a set of tests for detecting cardiac autonomic neuropathy was performed; the presence of atrial fibrillation, the dynamics of left ventricular hypertrophy were assessed by electrocardiography and echocardiography. Statistical processing of the obtained results was performed using Microsoft Office Excel 2019, SPSS Statistics Standart ver. 28 programs for Windows. In order to choose the method of analysis, the distribution was estimated using Kolmogorov–Smirnov test. Comparison of the groups was carried out using Mann–Whitney test. The risk of atrial fibrillation was assessed using logistic, multifactorial and ROC analysis.

RESULTS: Prognostic models were formed to determine the risk of development of atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes mellitus. The model for diabetes mellitus had determination coefficient ($R^2 = 0.7$), Hosmer–Lemeshow criterion 0.83, and the area under the curve 0.93. The model for newly diagnosed diabetes mellitus had R^2 coefficient 0.72, Hosmer–Lemeshow goodness-of-fit test 0.85, and the area under the curve 0.95.

CONCLUSION: Use of the developed models based on the results of tests aimed at detecting cardiac autonomic neuropathy, permits to predict the development of atrial fibrillation in patients with existing and newly diagnosed type 2 diabetes mellitus in combination with diabetic polyneuropathy in 12-month period after anterior, anteroseptal myocardial infarction with high accuracy.

Keywords: *myocardial infarction; type 2 diabetes mellitus; atrial fibrillation; cardiac autonomic neuropathy*

For citation:

Yanovskiy K. G., Ivanova L. A. Cardiac Autonomic Neuropathy as Predictor of Development of Atrial Fibrillation in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus after Myocardial Infarction. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2022;10(3):265–276. <https://doi.org/10.23888/HMJ2022103265-276>.

Обоснование

Сахарный диабет 2 типа (СД2) — это группа метаболических заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая проявляется из-за нарушения секреции инсулина, его действия, либо из-за обоих этих факторов. Сахарный диабет является одним из самых распространенных хронических заболеваний в мире. По данным Международной диабетической федерации, в настоящее время в мире порядка 463 миллионов людей с сахарным диабетом обоих типов, а к 2045 году в мире будет порядка 700 миллионов людей с данным заболеванием [1].

Среди всех невропатических осложнений сахарного диабета 2 типа можно выделить два осложнения, обладающих непосредственным влиянием на нежелательные кардиоваскулярные события (КВС). Это кардиальная автономная нейропатия (КАН) и периферическая полинейропатия. КАН является распространенным, но недостаточно диагностируемым осложнением сахарного диабета. Это связано как с тем, что она может протекать бессимптомно довольно длительное время, так и непосредственно со сложностями диагностики, обусловленными необходимостью выполнения ряда диагностических тестов с использованием электрокардиографа. Распространенность КАН по данным разных исследований может достигать 31–73% у пациентов с СД 2 типа [2]. При этом КАН выявляется даже у пациентов с преддиабетом и впервые выявленным сахарным диабетом. Так, исследование KORA S4/F4/FF4, длившееся с 1999 по 2014 годы и включившее в себя в общей сложности 9620 испытуемых, показало, что распространенность КАН в группе преддиабета составляет в среднем 9%. При этом ряд меньших по объему исследований показывает результаты в 9–39%. Такой разброс связан с отсутствием единого общепринятого алгоритма диагностики КАН, однако большинство исследователей проводят выявление КАН на основании 2-х положительных тестов.

КАН служит причиной повышенной смертности от кардиоваскулярных заболеваний за счет появления безболевого ишемии, летальных аритмий, ортостатической гипотонии, тахикардии, нарушения регуляции артериального давления [3]. Ряд исследований показал сильную связь между снижением variability сердечного ритма и развитием инфаркта миокарда, повышением общей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты исследования ACCORD подтвердили эти данные и показали, что люди с КАН имеют смертность в 1,55–2,14 раза выше, чем без нее. Имеются убедительные доказательства того, что удлинение интервала Q-T при КАН является независимым предиктором смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и общей смертности [4, 5].

Цель. Оценить влияние кардиальной автономной нейропатии на риск развития фибрилляции предсердий у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Разработать метод оценки риска развития фибрилляции предсердий в 12-месячный период у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Материалы и методы

Объектом исследования стали группы пациентов от 60 до 75 лет с сахарным диабетом ($n = 60$) и впервые выявленным сахарным диабетом ($n = 60$) в сочетании с диабетической полинейропатией, у которых был диагностирован инфаркт миокарда (ИМ) передней, передне-перегородочной локализации с наличием зубца Q. Все пациенты были госпитализированы в стационар в период до 24 часов от момента выявления симптомов. Всем пациентам врачом-кардиологом выбрана тактика ведения с осуществлением тромболизиса.

В исследование не включали больных в возрасте старше 75 и младше 60 лет, имеющих тяжелые хронические заболевания, которые могли повлиять на результаты исследования, такие как: клапанные пороки сердца, эндокардиты, гемодинамически значимые аритмии, повторные ИМ, хроническая болезнь почек

IV–V ст., ретинопатия III ст., ампутация конечностей, онкологические заболевания, хроническая сердечная недостаточность III ст., гипертоническая болезнь 3 ст. Из анализа исключали больных, подвергавшихся реваскуляризации миокарда, а также получавших на момент обследования в качестве терапии ИМ, средство отличное от непрямым антикоагулянтов, зофеноприла, метопролола XR, аторвастатина, клопидогрела, ацетилсалициловой кислоты. Фибрилляция предсердий (ФП) считалась выявленной при наличии хотя бы одного эпизода, по данным ежемесячно выполняемой электрокардиографии (ЭКГ) и/или данным суточного мониторирования на 3 день, 3 и 12 месяц от начала исследования вне зависимости от результатов медикаментозной или инструментальной кардиоверсии.

Все пациенты из группы 1 имели СД2 длительностью от 2 до 10 лет. При поступлении в стационар больным с сахарным диабетом отменяли лечение пероральными сахароснижающими препаратами и переводили на базис-болюсную инсулинотерапию. При начале базис-болюсной инсулинотерапии вводился инсулин из расчета 0,5 Ед на каждые 2,2 ммоль/л при гликемии свыше 10 ммоль/л с последующей титрацией. Уровень гликемии поддерживался в значениях от 4,4 ммоль/л натощак, до 10 ммоль/л в течение дня. Пациентам из группы 2 был установлен диагноз впервые выявленного сахарного диабета на основании данных гликозилированного гемоглобина > 6,5%, фиксации глюкозы крови > 11,1 ммоль/л два и более раз, согласно национальным клиническим рекомендациям. Сформированные группы представлены в таблице 1.

Таблица 1. Характеристики групп 1 и 2 на стационарном этапе

	Группа 1 (n = 60)	Группа 2 (n = 60)
Возраст (лет)	64,5 ± 2,98	64,65 ± 3,49
Мужчин	28	31
Женщин	32	29
HbA1c (%)	8,55 (7,05–9,35)	8,3 (7,68–9,13)
К. В.	1,49 ± 0,13	1,488 ± 0,13
30:15	1,07 (1,03–1,14)	1,05 (1,0–1,13)
ΔДАД (мм рт. ст.)	15,1 ± 2,62	13,57 ± 3,18
ΔСАД (мм рт. ст.)	20,2 ± 6,34	22,77 ± 7,55

Примечание: К.В. — коэффициент Вальсальвы, 30:15 — проба отношение 30 интервала R к 15 при ЭКГ, ΔДАД — изометрическая проба, ΔСАД — ортостатическая проба

Пациентам были выполнены стационарные лабораторно-инструментальные исследования, регламентированные стандартами лечения ИМ и СД, включающие в себя общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), общий белок, общий и прямой билирубин, тропонин-Т, креатинфосфокиназа (КФК), МВ фракции КФК (КФК-МВ), липидный спектр, гликозилированный гемоглобин), ЭКГ, эхокардиография (ЭХО-КГ). Помимо этого,

проводилась оценка выраженности симптомов полинейропатии на основании шкалы Neural Symptom Score (NSS).

Диагностика кардиальной автономной полинейропатии выполнялась на 3 день от момента госпитализации согласно клиническим рекомендациям «Сахарный диабет 2 типа у взрослых» министерства здравоохранения Российской Федерации на основании следующих тестов:

1. Проба 30:15. Оценивалось отношение интервалов R-R на фиксируемой электрокардиограмме при ортопробе че-

рез 15 ударов и через 30 ударов. Коэффициент считался нормальным при значении более 1.2.

2. Проба Вальсальвы. Оценивалось отношение самого длинного интервала R-R после нагрузки к самому короткому во время нагрузки. В качестве нагрузки использовалось поддержание давления на выдохе 40 мм рт. ст. в течение 15 секунд. Для контроля давления использовался медицинский манометр ММ2 Тривес ПЧ-3М. Коэффициент считался нормальным при значениях более 1,4.

3. Изометрическая проба. Для оценки использовалась нагрузочная проба в виде сжатия динамометра в течение 3-х минут с силой в 30% от максимальной. Оценивался уровень изменения диастолического артериального давления (ДАД) до и после пробы. Проба считалась положительной при повышении ДАД менее 10 мм рт. ст., сомнительной при повышении на 11–15 мм рт. ст., отрицательной при повышении более чем на 16 мм рт. ст.

4. Ортостатическая проба. Оценивалось снижение систолического артериального давления (САД) при ортопробе. Проба считалась отрицательной при снижении САД менее чем на 10 мм рт. ст., сомнительной при снижении на 10–29 мм рт. ст., положительной при снижении более чем на 30 мм рт. ст.

Нарушение кардиальной иннервации и наличие кардиальной автономной нейропатии считалось выявленным при наличии хотя бы двух положительных тестов.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программ Microsoft Office Excel 2019, SPSS Statistics Standart ver. 28 for Windows. С целью выбора метода анализа использовали оценку распределения при помощи критерия Колмогорова–Смирнова. Сравнение групп проводилось при помощи критерия Манна–Уитни. Оценка риска развития фибрилляции предсердий проводилась при помощи логистического, многофакторного и ROC-анализа.

Всеми пациентами подписано письменное информированное согласие на

участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России № 82 от 18.10.2019.

Результаты

Распространенность кардиальной автономной нейропатии была сопоставима в обеих группах. Точный критерий Фишера не показал статистически значимой разницы в распространенности кардиальной автономной нейропатии ($F = 0,785$, $p > 0,05$). В группе пациентов с сахарным диабетом число выявленных пациентов с КАН составило 18 человек (30%), в группе с впервые выявленным сахарным диабетом этот показатель достиг 22 человек (36,7%). Через 12 месяцев от начала исследования в основных подгруппах было отмечено статистически значимое снижение распространенности КАН. В группе сахарного диабета число пациентов, которым согласно критериям можно выставить диагноз КАН снизилось на 6 человек (20%), в группе впервые выявленного сахарного диабета снизилось на 7 человек (23,4%).

В ходе исследования был проведен логистический регрессионный анализ и было получено подтверждение ассоциации между развитием ФП и наличием КАН. В ходе многофакторного анализа не было выявлено статистически значимой зависимости наличия КАН от количества баллов NSS, уровня HbA1c, а также других факторов риска нежелательных КВС. Также была выявлена статистически значимая зависимость появления ФП от наличия КАН. Данная зависимость была выявлена как в группе пациентов с сахарным диабетом, так и в группе уже имеющегося сахарного диабета. Таким образом, КАН является независимым предиктором развития ФП у пациентов с сахарным диабетом, впервые выявленным сахарным диабетом в 12-месячный период от ИМ передней, передне-перегородочной локализации (табл. 2).

С целью более точного определения уровня влияния КАН на нежелательные КВС и формирования прогностической

модели был проведен логистический и ROC-анализ в группе впервые выявленного и уже имеющегося сахарного диабета.

Таблица 2. Чувствительность и специфичность КАН в качестве предиктора развития фибрилляции предсердий у пациентов разных групп

Группа сравнения	Сахарный диабет 2 типа		Впервые выявленный сахарный диабет	
	КАН/ФП	КАН/ГЛЖ	КАН/ФП	КАН/ГЛЖ
Чувствительность, %	55	36,8	55,6	80
Специфичность, %	97,5	87,8	85,7	29,9
Площадь под кривой	0,76	0,62	0,7	0,54
95% ДИ	0,62–0,9	0,46–0,78	0,55–0,86	0,38–0,71
Значение р	0,001	0,127	0,012	0,084

Примечание: КАН — кардиальная автономная нейропатия, ФП — фибрилляция предсердий, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка

Не было выявлено статистически значимого влияния наличия кардиальной автономной нейропатии на формирование гипертрофии левого желудочка. Были получены статистически значимые данные о

возможности использования кардиальной автономной нейропатии как предиктора развития фибрилляции предсердий. Согласно полученным данным были сформированы ROC кривые (рис. 1, 2).

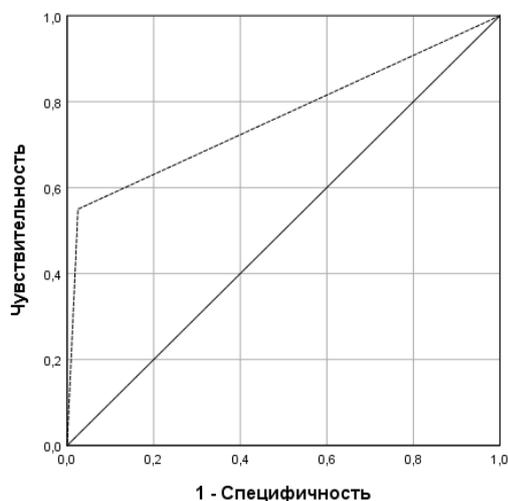


Рис. 1. ROC-кривая для пациентов с сахарным диабетом.

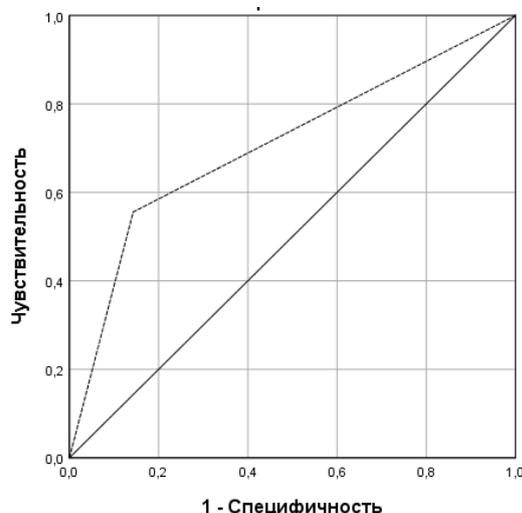


Рис. 2. ROC-кривая для пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом.

Сформированные ROC-кривые подтвердили возможность определения риска развития ФП, однако в обеих исследуемых группах полученные модели имели низкую чувствительность, относительно высокую специфичность, малую площадь

под кривой. Так как диагноз КАН устанавливался на основании данных 4-х тестов, было решено провести логистический регрессионный анализ, с целью построения более точной модели, предсказывающей появление ФП (табл. 3).

Таблица 3. Результаты регрессионного анализа в группе 1

Факторы риска КВС	β	ОШ (95% ДИ)	Тест Вальда	Значение p
Коэффициент Вальсальвы	-31,5	0,00217 (0,00199–0,00235)	14,78	0,0001
Показатель изометрической пробы	-0,66	0,52 (0,28–0,9)	4,53	0,033
Показатель ортостатической пробы	0,2	1,2 (0,91–1,6)	1,79	0,018

Коэффициент пробы 30 к 15 был исключен из предиктивной модели, так как значимость его влияния оказалась более 0,05 (0,484).

Полученная модель подтвердила статистическую значимость коэффициента Вальсальвы, показателей изометрической и ортостатической проб в качестве независимых предикторов ФП, а также возможность использования тестов, на-

правленных на выявление КАН для прогнозирования рисков КВС у данных когорт пациентов. Это подтверждается высоким коэффициентом детерминации ($R^2 = 0,7$), высоким критерием Хосмера–Лемешова, равным 0,83, а также высокой площадью под кривой, равной 0,93.

Для формирования порогов отсеечения был проведен ROC-анализ переменных (табл. 4).

Таблица 4. Чувствительность и специфичность предикторов фибрилляции предсердий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Предиктор фибрилляции предсердий	Коэффициент Вальсальвы	Показатель ортостатической пробы	Показатель изометрической пробы
Точка отсеечения	$\leq 1,420$	$\leq 12,5$ мм рт. ст.	$\geq 25,5$ мм рт. ст.
Чувствительность, %	80	80	70
Специфичность, %	95	55	57,5
Площадь под кривой	0,89	0,7	0,67
95% ДИ	0,8–0,99	0,54–0,85	0,51–0,83
Значение p	0,0006	0,014	0,032

По результатам проведенного исследования установлено, что предикторами развития ФП у данной когорты пациентов являются: коэффициент Вальсальвы менее или равный 1,420, показатель ортостатической пробы менее или равный 12,5 мм рт. ст., показатель ортостатической пробы более или равный 25,5 мм рт. ст.

Полученные факторы были переведены в бинарную базу данных, согласно порогу отсеечения для каждого фактора.

Проведен логистический регрессионный анализ, с целью установления статистической значимости каждого фактора (табл. 5).

Далее, путем формирования пропорции была установлена ценность для каждого из факторов в баллах: Коэффициент Вальсальвы $\leq 1,420$ мм рт. ст. — 3 балла, параметр ортостатической пробы $\geq 25,5$ мм рт. ст. — 1 балл, параметр изометрической пробы $\leq 12,5$ мм рт. ст. — 1 балл.

Таблица 5. Данные регрессионного анализа с учетом порога отсеечения в группе сахарного диабета 2 типа

Факторы	β	Отношение шансов (ОШ)	95% доверительный интервал
Коэффициент Вальсальвы	3,104	22,29	0,496–10,01
Данные изометрической пробы	1,296	3,66	0,7–18,8
Данные ортостатической пробы	0,986	2,68	0,57–12,6

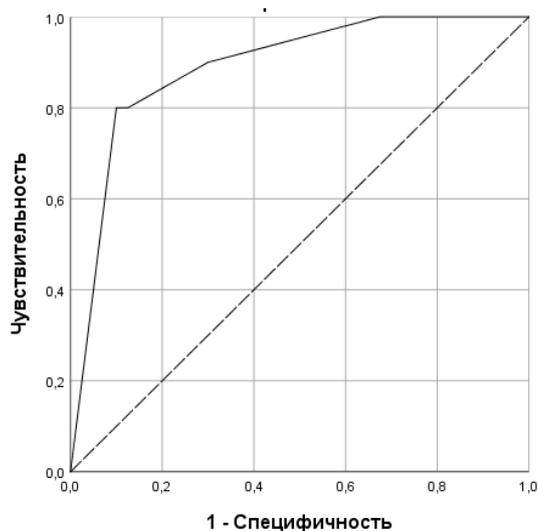


Рис. 3. ROC-кривая для разработанной модели в группе сахарного диабета 2 типа.

Был проведен ROC-анализ, для установления точки отсечения для разработанной модели. Порог отсечения составил > 3 баллов, что соответствовало высокому риску развития ФП. При проведении ROC-анализа сформирована соответствующая кривая, с учетом балльной оценки каждого параметра (рис. 3).

Чувствительность данной модели составила 80%, специфичность составила 87,5% ($p = 0,0009$), площадь под кривой для данной модели оказалась 0,89 (95% ДИ: 0,8–0,97).

Далее были определены сочетания факторов, соответствующие высокому и низкому риску развития ФП: показатель ортостатической пробы $\geq 25,5$ мм рт. ст. и/или показатель изометрической пробы $\leq 12,5$ мм рт. ст., либо изолированное значение коэффициента Вальсальвы $\leq 1,420$ позволяет отнести такого пациента к

группе низкого риска. Коэффициент Вальсальвы $\leq 1,420$ в сочетании с любым другим фактором соответствует высокому риску развития ФП.

Аналогичные манипуляции были проведены для группы впервые выявленного сахарного диабета (табл. 6–8).

Модель для впервые выявленного сахарного диабета также показала хорошие предиктивные свойства: коэффициент R^2 составил 0,72, критерий согласия Хосмера–Лемешова 0,85, площадь под кривой составила 0,95.

Были определены пороги отсечения для различных факторов. Затем полученные факторы были переведены в бинарную базу данных, согласно порогу отсечения для каждого фактора. Методом логистического регрессионного анализа была установлена статистическая значимость каждого фактора.

Таблица 6. Данные регрессионного анализа для группы впервые выявленного сахарного диабета

Факторы риска КВС	β	ОШ (95% ДИ)	Тест Вальда	Значение p
Коэффициент Вальсальвы	-14,05	0,00079 (0,00078–0,0081)	8,92	0,003
Показатель изометрической пробы	-0,66	0,51 (0,32–0,81)	8,07	0,004
Показатель ортостатической пробы	0,142	1,2 (0,93–1,46)	1,42	0,023

Таблица 7. Чувствительность и специфичность предикторов фибрилляции предсердий у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом

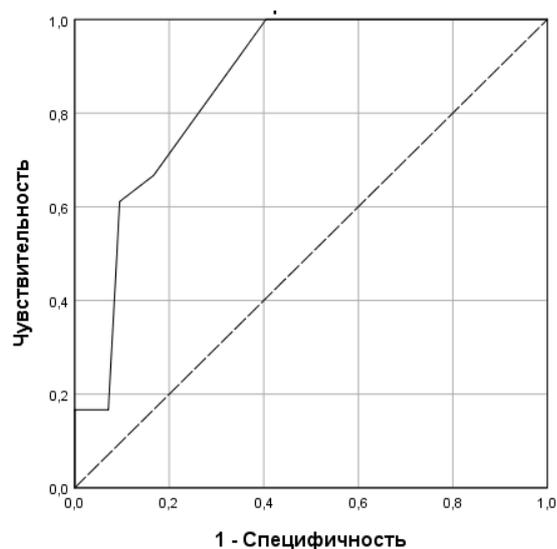
Предиктор фибрилляции предсердий	Коэффициент Вальсальвы	Показатель ортостатической пробы	Показатель изометрической пробы
Точка отсечения	$\leq 1,425$	$\leq 13,5$ мм рт. ст.	$\geq 18,5$ мм рт. ст.
Чувствительность, %	88,9	77,8	55,6
Специфичность, %	76,2	85,7	57,1
Площадь под кривой	0,89	0,87	0,67
95% ДИ	0,82–0,97	0,77–0,97	0,53–0,81
Значение p	0,0001	0,0006	0,04

Таблица 8. Данные регрессионного анализа с учетом порога отсечения в группе впервые выявленного сахарного диабета

Факторы	β	Отношение шансов (ОШ)	95% доверительный интервал
Коэффициент Вальсальвы	0,62	22,29	0,6–5,8
Данные изометрической пробы	0,182	3,66	0,34–4,28
Данные ортостатической пробы	0,864	2,68	0,42–13,5

Далее, путем формирования пропорции, установлена балльная ценность каждого фактора: Коэффициент Вальсальвы $\leq 1,425$ — 1 балл, параметр ортостатической пробы $\geq 18,5$ мм рт. ст. — 5 баллов, параметр изометрической пробы $\leq 13,5$ мм рт. ст. — 3 балла.

Был проведен ROC-анализ, с целью формирования порога отсечения разработанной модели. Порог отсечения составил более 3 баллов, что позволяло отнести такого пациента к высокому риску развития ФП (рис. 4).

**Рис. 4.** ROC-кривая для разработанной модели в группе впервые выявленного сахарного диабета.

Чувствительность данной модели оказалась 66,7%, специфичность 82,3%

($p = 0,0001$), площадь под кривой для данной модели составила 0,86 (95% ДИ: 0,77–0,95).

Аналогичным образом были выявлены сочетания факторов, определяющий высокий и низкий риск развития ФП: низкому риску соответствовало изолированное снижение показателя изометрической пробы $\leq 13,5$ мм рт. ст., либо значение коэффициента Вальсальвы $\leq 1,420$, а показатель ортостатической пробы $\geq 18,5$ мм рт. ст., либо сочетание любого из этих факторов позволяет отнести такого пациента к группе высокого риска.

Обсуждение

Несмотря на то, что КАН является частым и недостаточно диагностируемым осложнением при сахарном диабете, и независимым предиктором внезапной сердечной смерти, развития ИМ, значение КАН в качестве предиктора ФП после ИМ широко не изучалось.

Используемые нами методы диагностики КАН сформулированы D. Ewing в 1978 году [6]. С целью выявления данного осложнения СД2 они используются в оригинальном виде во многих современных исследованиях [7, 8] и являются «золотым стандартом». В то же время применение данных методик не позволяет в полной мере оценить влияние КАН на риск развития ФП.

Полученные нами данные о влиянии КАН на формирование нарушений ритма сердца после ИМ согласуются с данными отдельных исследований, продемонстрировавших влияние нарушения вегетативной иннервации сердца на различные формы нарушений ритма сердца без ИМ в анамнезе. Так, в исследовании Sunil K. Agarwal и др., описано отрицательное влияние КАН на частоту появления ФП на значительной популяции. У 1580 (13,5%) испытуемых из 11715 в течение 19,4 лет развилась ФП [9]. Подобное влияние КАН на формирование ФП можно объяснить не только исходя из

общих факторов риска, среди которых негативные изменения липидного спектра, триглицеридов, уровня гликозилированного гемоглобина, но и с позиции патофизиологических аспектов. Ввиду нарушения вегетативной иннервации сердца, миокард более подвержен ишемическим нарушениям, медленнее происходит реперфузия и восстановление функции миоцитов, что обуславливает больший объем поражения сердечной мышцы. Нами были проанализированы показатели тестов, выявляющих КАН, показатели пробы Вальсальвы, ортостатической и изометрической проб, которые показали высокое влияние на риск появления ФП. Путем логистического регрессионного и ROC-анализов были сформированы новые точки отсечения, отличные от критериев диагностики КАН. Путем присвоения бальной оценки каждого показателя относительно порога отсечения были сформированы модели оценки риска развития ФП в 12-месячный период после ИМ для пациентов с сахарным диабетом и впервые выявленным сахарным диабетом. Модели показали высокую статистическую достоверность. Проведенный литературный поиск не выявил наличие аналогов для данных групп пациентов.

Заключение

Использование разработанной модели на основании результатов тестов, направленных на выявление кардиальной автономной нейропатии, позволяют с высокой точностью прогнозировать развитие фибрилляции предсердий у пациентов с сахарным диабетом и впервые выявленным сахарным диабетом в сочетании с диабетической полинейропатией в 12-месячный период от переднего, переднеперегородочного инфаркта миокарда.

Список источников

1. IDF Diabetes Atlas. 10th ed. Brussels, Belgium: IDF; 2020. Доступно по: <http://www.diabetesatlas.org>. Ссылка активна на 08.01.2022.
2. Беляев А.А., Котова О.В., Акарачкова Е.С. Кардиальная автономная нейропатия у больных сахарным диабетом // Медицинский совет.

2019. № 1. С. 52–56. doi: [10.21518/2079-701X-2019-1-52-56](https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-52-56)
3. Ziegler D., Zentai C.P., Perz S., et al. Prediction of mortality using measures of cardiac autonomic dysfunction in the diabetic and nondiabetic population: the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study // *Diabetes Care*. 2008. Vol. 31, № 3. P. 556–561. doi: [10.2337/dc07-1615](https://doi.org/10.2337/dc07-1615)
 4. Spallone V., Ziegler D., Freeman R., et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management // *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2011. Vol. 27, №7. P. 639–653. doi: [10.1002/dmrr.1239](https://doi.org/10.1002/dmrr.1239)
 5. Pop-Busui R., Evans G.W., Gerstein H.C., et al. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial // *Diabetes Care*. 2010. Vol. 33, № 7. P. 1578–1584. doi: [10.2337/dc10-0125](https://doi.org/10.2337/dc10-0125)
 6. Ewing D.J., Campbell I.W., Murray A., et al. Immediate heart-rate response to standing: simple test for autonomic neuropathy in diabetes // *British Medical Journal*. 1978. Vol. 1, № 6106. P. 145–147. doi: [10.1136/bmj.1.6106.145](https://doi.org/10.1136/bmj.1.6106.145)
 7. Pafili K., Trypsianis G., Papazoglou D., et al. Simplified Diagnosis of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Type 2 Diabetes Using Ewing's Battery // *The Reviews of Diabetic Studies*. 2015. Vol. 12, № 1–2. P. 213–219. doi: [10.1900/RDS.2015.12.213](https://doi.org/10.1900/RDS.2015.12.213)
 8. Lin K., Wei L., Huang Z., et al. Combination of Ewing test, heart rate variability, and heart rate turbulence analysis for early diagnosis of diabetic cardiac autonomic neuropathy // *Medicine*. 2017. Vol. 96, № 45. P. e8296. doi: [10.1097/MD.00000000000008296](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008296)
 9. Agarwal S.K., Norby F.L., Whitsel E.A., et al. Cardiac Autonomic Dysfunction and Incidence of Atrial Fibrillation: Results From 20 Years Follow-Up // *Journal of the American College of Cardiology*. 2017. Vol. 69, № 3. P. 291–299. doi: [10.1016/j.jacc.2016.10.059](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.10.059)

References

1. IDF Diabetes Atlas. 10th ed. Brussels, Belgium: IDF; 2020. Available at: <http://www.diabetesatlas.org>. Accessed: 2022 January 08.
2. Belyaev AA, Kotova OV, Akarachkova ES. Cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients. *Medical Council*. 2019;(1):52–6. (In Russ). doi: [10.21518/2079-701X-2019-1-52-56](https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-52-56)
3. Ziegler D, Zentai CP, Perz S, et al. Prediction of mortality using measures of cardiac autonomic dysfunction in the diabetic and nondiabetic population: the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study. *Diabetes Care*. 2008;31(3):556–561. doi: [10.2337/dc07-1615](https://doi.org/10.2337/dc07-1615)
4. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2011;27(7):639–53. doi: [10.1002/dmrr.1239](https://doi.org/10.1002/dmrr.1239)
5. Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, et al. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1578–84. doi: [10.2337/dc10-0125](https://doi.org/10.2337/dc10-0125)
6. Ewing DJ, Campbell IW, Murray A, et al. Immediate heart-rate response to standing: simple test for autonomic neuropathy in diabetes. *British Medical Journal*. 1978;1(6106). P. 145–7. doi: [10.1136/bmj.1.6106.145](https://doi.org/10.1136/bmj.1.6106.145)
7. Pafili K, Trypsianis G, Papazoglou D, et al. Simplified Diagnosis of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Type 2 Diabetes Using Ewing's Battery. *The Reviews of Diabetic Studies*. 2015; 12(1–2):213–9. doi: [10.1900/RDS.2015.12.213](https://doi.org/10.1900/RDS.2015.12.213)
8. Lin K, Wei L, Huang Z, et al. Combination of Ewing test, heart rate variability, and heart rate turbulence analysis for early diagnosis of diabetic cardiac autonomic neuropathy. *Medicine*. 2017;96(45):e8296. doi: [10.1097/MD.00000000000008296](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008296)
9. Agarwal SK, Norby FL, Whitsel EA, et al. Cardiac Autonomic Dysfunction and Incidence of Atrial Fibrillation: Results From 20 Years Follow-Up. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(3):291–9. doi: [10.1016/j.jacc.2016.10.059](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.10.059)

Дополнительная информация

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Информация об авторах:

✉ Яновский Константин Геннадьевич — очный аспирант кафедры эндокринологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, SPIN: 8869-9760, <https://orcid.org/0000-0002-2355-4407>, e-mail: yanovsky.endokrd@yandex.ru

Иванова Людмила Александровна — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, SPIN: 4443-6325, <https://orcid.org/0000-0001-5302-3802>, e-mail: endocrinkgmu@mail.ru

Funding. The authors declare no funding for the study.

Information about the authors:

✉ Konstantin G. Yanovkiy — Postgraduate Student of the Department of Endocrinology of the Faculty of Advanced Training and Professional Specialist Retraining, SPIN: 8869-9760, <https://orcid.org/0000-0002-2355-4407>, e-mail: yanovsky.endokrd@yandex.ru

Lyudmila A. Ivanova — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology of the Faculty of Advanced Training and Professional Specialist Retraining, SPIN: 4443-6325, <https://orcid.org/0000-0001-5302-3802>, e-mail: endocrinkgmu@mail.ru

Вклад авторов:

Яновский К. Г. — статистический анализ, подготовка и редактирование текста.

Иванова Л. А. — концепция и дизайн, редактирование.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Contribution of the authors:

Yanovkiy K. G. — statistical analysis, preparation and editing of the text.

Ivanova L. A. — concept and design, editing.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.