

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ АВТОНОМНОЙ КАРДИАЛЬНОЙ НЕЙРОПАТИИ МЕТОДОМ РИТМОКАРДИОГРАФИИ У КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ

Нуждина Е.В.^{1,2}, Давыдова Е.В.², Миронов В.А.³, Миронова Т.Ф.⁴, Уточкина И.М.¹

¹ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, e-mail: evgenikud12@hotmail.com;

²ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, e-mail: davidovaevchel@yandex.ru;

³ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, e-mail: micor_mail@mail.ru;

⁴ФБУН «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промышленных предприятий», Екатеринбург

Автономная кардиальная нейропатия (АКН) играет значимую роль в отношении смертности и сердечно-сосудистой заболеваемости пациентов с сахарным диабетом (СД), актуальным является её своевременное выявление. Цель: оценить на основании анализа показателей ритмокардиографии (РКГ) распространенность АКН, разработать модель прогноза степени её тяжести с оценкой адекватности полученной модели на практике у коморбидных больных СД. Материалы и методы. Включено 310 пациентов (142 мужчины и 168 женщин) с СД возрастом 40,5[26,0;52,0], длительностью 10,0[4;16] и возрастом выявления СД 46,0[34;52,5] лет двух групп: без АКН (n=216) и с АКН (n=94). Критерии исключения: острые и хронические заболевания органов соматической сферы в активной фазе, беременность, прием в день обследования лекарственных препаратов. Изучение вариабельности сердечного ритма (ВСР) методом высокоразрешающей РКГ на КАП-РК-01-«Микор» (рег. уд. №ФС-02262005/2447-06). Результаты. В группе АКН (n=94) на одного пациента было 8[6;10,5] сопутствующих нозологий против 5[3;9] у пациентов без АКН (n=216), $p < 0,001$. Сравнительный анализ ВСР у пациентов с АКН и без АКН показал, соответственно, с высокой статистической значимостью резкое снижение общей вариабельности SDNN до 12 мс против 24; снижение гуморально-метаболических σ_1 до 8 мс против 16 мс, симпатических σ_m до 4 мс против 9 мс и парасимпатических волн σ_s до 3 мс против 11 мс. Разработана и апробирована на новой экзаменационной выборке (СД, n=102) модель АКН и степени ее тяжести с долей правильной классификации 85%, специфичностью 65%, чувствительностью с 100%. Выводы: найдены более выраженные дисрегуляции синусового узла и большая частота коморбидностей у пациентов с АКН, математическая модель определения АКН и степени её тяжести по результатам РКГ показала высокую чувствительность и специфичность.

Ключевые слова: сахарный диабет, вариабельность сердечного ритма, автономная кардиальная нейропатия.

MATHEMATICAL STAGE FORECASTING MODEL FOR DIABETIC CARDIAC AUTONOMIC NEUROPATHY BY RITMOCARDIGRAPHY ANALYSIS IN COMORBID PATIENTS

Nuzhdina E.V.^{1,2}, Davidova E.V.², Mironov V.A.³, Mironova T.F.⁴, Utochkina I.M.¹

¹Chelyabinsk State Regional Hospital, Chelyabinsk, e-mail: evgenikud12@hotmail.com;

²South Ural State Medical University, Chelyabinsk, e-mail: davidovaevchel@yandex.ru;

³Urals State Medical University, Ekaterinburg, e-mail: micor_mail@mail.ru;

⁴Ekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection of Industrial Workers, Rospotrebnadzor, Ekaterinburg

Cardiac autonomic neuropathy (CAN) plays a significant role in mortality and cardiovascular morbidity in diabetes (DM), its detection is relevant. Objective: To assess the prevalence of CAN by rhythmocardiography (RCG) analysis and develop mathematical forecasting model for it stage assessment by heart rate variability analysis(HRV) in comorbid DM. Materials and methods. 310 patients (142 men and 168 women) with DM aged 40,5[26,0;52,0], duration 10,0[4;16], age of detection of DM 46,0[34;52,5] years, into two groups: without CAN(n=216) and with CAN (n=94). Exclusion criteria: acute and chronic diseases of the somatic sphere in the active phase, pregnancy, medication intake on the day of HRV examination. Study HRV by high-resolution RCG on CAP-RK-01-"Mikor" (reg. beats №FS-02262005/2447-06). Results. In the CAN(n=164) were 8[6;10,5] comorbidities per patient against 5 [3;9] in the group without CAN(n=216), $p < 0.001$. Comparative HRV analysis in patients with CAN(n=94) and without CAN(n=216), respectively, showed, with high statistical significance, a decrease in total power SDNN(millisecons) to 12 vs 24; humoral-metabolic waves σ_1 (millisecons) to 8 vs 16;

sympathetic σ (milliseconds) to 4 vs 9 and parasympathetic waves σ (milliseconds) to 3 vs 11. Developed and tested on a new examination sample (DM, n=102) mathematical forecasting model for CAN severity revealed a share of correct classification -85%, specificity-65%, sensitivity-100%. Conclusion: CAN associated with higher frequency of comorbidities in DM patients. mathematical model for determining CAN and its severity according to the results of RCG showed high sensitivity and specificity.

Keywords: diabetes mellitus, heart rate variability, diabetic autonomic neuropathy.

В ряду хронических осложнений сахарного диабета (СД) ожидается всё большее увеличение бремени диабетической автономной кардиальной нейропатии (АКН) из-за всемирной эпидемии СД с его более ранним началом и широким распространением [1; 2]. АКН играет значимую роль в отношении смертности и сердечно-сосудистой заболеваемости пациентов с СД, проявляясь тахикардией, удлинением интервала QT, ортостатической гипотонией, нарушением variability сердечного ритма (ВСР), однако частота ее диагностики недостаточная [3; 4]. Решение этой проблемы исследователи видят в распространении скрининга симптомов и признаков кардиальной дисфункции, упрощении кардиоваскулярных рефлекторных тестов, отборе кандидатов для скрининга АКН [1; 5]. Изучение ВСР с помощью высокоразрешающей ритмокардиографии (РКГ) с проведением кардиоваскулярных тестов [6; 7] позволяет диагностировать АКН и классифицировать её по 3 стадиям (начальные проявления, выраженная и тяжелая АКН) согласно диагностическим критериям подкомитета по АКН согласительной комиссии в Торонто по диабетической нейропатии [1]. Хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ) являются главной причиной снижения трудоспособности, качества жизни больных, а также смертности и инвалидизации населения [8]. Изучение влияния коморбидной нагрузки на прогрессирование АКН актуально ввиду полиморбидности СД с ключевой ролью заболеваний сердечно-сосудистой системы [9; 10]. Таким образом, актуальным является изучение кардиоваскулярной вегетативной дисфункции с выявлением РКГ – признаков, определяющих стадию АКН у больных СД с сопутствующими заболеваниями.

Цель исследования: оценить на основании анализа показателей РКГ распространенность АКН, разработать модель прогноза степени тяжести данного осложнения с оценкой адекватности полученной модели на практике у больных СД с коморбидной патологией.

Материал и методы исследования. Дизайн исследования – одномоментное поперечное. Обследовано 587 коморбидных больных, госпитализированных в эндокринологическое отделение с СД. По критериям включения: 1) возраст старше 18 лет; 2) СД в соответствии с диагностическими критериями диагностики сахарного диабета ВОЗ, 1999-2013; 3) информированное согласие пациента на участие в исследовании; и исключения: 1) острые и хронические заболевания органов соматической сферы в активной фазе; 2) прием в день обследования лекарственных препаратов; 3) острый период нарушений

мозгового и коронарного кровообращения, транзиторная ишемическая атака, ишемический инсульт, геморрагический инсульт, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия; 4) пароксизмальная желудочковая тахикардия, фибрилляция предсердий, желудочков, а-в блокада II ст. и выше, полная блокада левой ножки пучка Гиса; 5) оперативные вмешательства в предшествующие 3 месяца до включения в исследование; 6) тяжелые нарушения функции печени (печеночная недостаточность), заболевания печени в активной фазе; 7) ХБП со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин/1,73 м²; 8) критическая ишемия нижних конечностей, синдром диабетической стопы; 9) БА; 10) ХОБЛ; 11) злокачественные новообразования, лечение цитостатиками; 12) психические заболевания, злоупотребление алкоголем и психоактивными веществами; 13) беременность; 14) отказ пациента от участия в исследовании, исследуемую группу составили 310 мужчин (55,8%) и женщин (54,2%) в возрасте 18-70 лет. Медиана возраста 40,5(26,0;52,0) лет, длительность заболевания - 10,0(4;16) лет, возраст начала диабета - 46,0(34;52) лет, у 147 пациентов был СД 1 типа, у 163 – СД 2 типа. Медиана HbA1c составила 9,4(7,9;10,8)%, ИМТ - 30,2(26,5;34,) кг/м², общий холестерин - 5,3(4,7;6,2) ммоль/л, медиана СКФ - 83,9(71,3;99,5) мл/мин. Все пациенты, включенные в исследование, страдали сопутствующими заболеваниями и имели факторы риска ХНИЗ, медиана сопутствующих заболеваний у одного пациента составила 8(6;10), с минимумом в 2 и максимумом до 17. Был рассчитан индекс Charlson по стандартной методике [9], составил 4(2;5), с минимумом в 1 и максимумом в 6 баллов. Артериальная гипертензия (АГ) выявлена у 202 (65,1%) больных, при этом АГ 1 стадии - у 51 (16,5%), АГ 2 стадии - у 131 (42,3%) пациента, АГ 3 стадии - у 20 (6,5%). У 78 (25,2%) пациентов была ИБС с клиникой стабильной стенокардии напряжения (СН) 1 ф. к. (n=14), 2 ф. к. (n=22) и 3 ф. к. (n=42), I-IIб стадии хронической сердечной недостаточности. Функциональный класс ХСН по NYHA: I – 31 (10%) пациент, II – 104 (33,5%), III – 43 (13,9%). Изучали ВСП методом высокоразрешающей РКГ на КАП-РК-01-«Микор» (рег. уд. № ФС-02262005/2447-06). Всем пациентам проведена РКГ с формированием двух групп в зависимости от выраженности вегетативных дисрегуляций по результатам РКГ-исследования и согласно утвержденным критериям Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy, 2011 [1]: без АКН (n=216) и с АКН (n=94), группа АКН по степени её выраженности подразделилась на подгруппы АКН1 (n=36), АКН2 (n=38), АКН3 (n=20). Оценивались показатели ВСП: общая вариабельность SDNN, амплитуда дыхательной аритмии АРА, среднеквадратические отклонения гуморально-метаболических – б1, симпатических -бм, парасимпатических -бс волн в секундах (с) и их процентные соотношения (VLF, LF, HF; %). В РКГ-исследовании использовались пробы: модифицированная Вальсальвы-Брюкера (Vm) - с глубоким вдохом и задержкой дыхания,

Ашнера-Даньини (pA), активная ортостатическая (Aop) и нагрузочная (PWC120) с дозированной по ЧСС-120 нагрузкой на велоэргометре [11]. В пробах оценивались: $\Delta RR(\%)$ - максимальная реакция относительно исхода, Tав (с) - время достижения максимальной реакции, Tr (с) - время восстановления после стимула. Статистическая обработка с помощью SPSS 17.0, STATISTICA 10 с использованием рекомендаций Ребровой О.Ю., 2002. Учитывая, что распределение большинства изученных признаков было отличным от нормального, применяли непараметрические методы. Межгрупповые различия для двух групп оценивали с помощью критерия Манна-Уитни. Для сравнения количественных признаков в трех группах и более - критерий Краскела-Уоллиса, сравнение качественных показателей с использованием χ^2 -критерия Пирсона, корреляция по Спирмену. Применялся многофакторный дискриминантный анализ для получения математической модели прогнозирования АКН и степени её тяжести на основе наиболее информативных для классификации индексов РКГ-анализа. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05. Данные представлены как медианы (Me) с 25-ми и 75-ми процентилями Me[25;75].

Результаты исследования и их обсуждение. Пациенты без АКН (n=216) и с АКН (n=94) по многим показателям отличались друг от друга: в группе с АКН был значимо больший возраст, большая длительность СД, уровень HbA1c, в группе с АКН на одного пациента было 8[6;10,5] сопутствующих нозологий против 5[3;9] в группе без АКН, при АКН найдена большая частота АГ, хронической цереброваскулярной болезни, облитерирующих заболеваний периферических артерий, диабетической ретинопатии и нефропатии, ИБС со СН I-II ф.к., чаще по результатам ЭХОКГ выявлено ремоделирование миокарда (табл.1). Холестерин, триглицериды, креатинин достоверно не различались в изучаемых группах (табл.1).

Таблица 1

Клинико-лабораторные показатели и сопутствующие заболевания в исследуемых группах

Показатели; Me(25;75)	Без АКН, n=216	АКН, n=94	p
Возраст, лет	49,0[31;57]	55,0[45,7;60,2]	p<0.001
Длительность СД, лет	7,0[3;11]	10,0[5;17,2]	p<0.001
Возраст начала СД, лет	39[24;49]	42[25;50]	p>0.05
ИМТ, кг/м ²	27,7[23,9;32,9]	29,3[25;33,2]	p>0.05
HbA1C, %	9,5[8,2;11]	9,3[8,1;10,9]	p>0.05
Холестерин, ммоль/л	5,3[4,4;6,2]	5,2[4,7;6,2]	p>0.05
Триглицериды, ммоль/л	1,31[0,9;2,0]	1,38[1,0;2,2]	p>0.05
Креатинин, мкмоль/л	73,0[64;82]	75,0[63;92]	p>0.05
Мочевина, ммоль/л	4,7[3,8;5,8]	6,2[4,9;7,2]	p<0.001
СКФ, мл/мин по MDRD	93,4[77,7;108,2]	87,2[73,2;102]	p=0.023

Количество сопутствующих нозологий	5[3;9]	8[6;10,5]	p<0.001
Артериальная гипертензия, n(%)	114(52,8%)	71(85,5%)	p<0.05
ОТ>80 у ж, >94 у м, n (%)	112(45%)	62(60%)	p<0.05
Хр. цереброваскулярная болезнь, n	42(20,4%)	23(24,5%)	p<0.05
Хр. облитерирующие заболевания периферических артерий, n	11(5,1%)	9(8,6%)	p<0.05
Д. ретинопатия, n(%)	165(76,4%)	85(90,4%)	p<0.001
Д. нефропатия, n(%)	79(36%)	39(41,5%)	p<0.05
Д. нейропатия, n(%)	157(72,7%)	85 (90,4%)	p<0.001
ИБС, СН I-II ФК, n(%)	48 (22%)	30 (32%)	p<0.05
Наличие ремоделирования миокарда ЛЖ по ЭХОКГ	102(47,2%)	62(66,0%)	p=0,002
<i>Примечание: в данной и следующих таблицах жирным шрифтом выделены значения критерия Z, при котором отвергается гипотеза равенства, с уровнем статистической значимости p<0,05</i>			

При сравнении результатов временного статистического анализа ВСР у пациентов с АКН в сравнении с пациентами без АКН получены данные, свидетельствующие о крайне выраженном снижении периферической автономной регуляции в синусовом узле (СУ) сердца. Выявлено угнетение симпато-парасимпатической регуляции ритма в целом (SDNN до 0,012 с, ARA в до 0,011 с) как в покое, так и после стимуляции в пробах. По временным статистическим показателям σ_l , σ_m , σ_s в СУ автономное угнетение относилось, в наибольшей степени, к парасимпатическому фактору регуляции с резким снижением до единиц миллисекунд амплитуды парасимпатических волн (σ_s), с минимумом в 0,003 с в Aop (табл.2). Полученные данные свидетельствуют о резком снижении ВСР-показателей трёх видов волн, причём большинства из них до единиц миллисекунд, в особенности σ_s в группе с АКН в сравнении с пациентами без кардионейропатии. Тот факт, что временные статистические показатели пациентов с АКН составили единицы миллисекунд (табл.2), подчеркивает необходимость использования высокоразрешающих методов изучения ВСР, в частности РКГ [11].

Таблица 2

Временные статистические показатели анализа ВСР пациентов без АКН (n=216, верхняя строка) и с АКН (n=94, вторая строка)

BCP показатели Me[25;75]	Исходно в позе лёжа	Vm	pA	Aop	PWC 120
SDNN, с	0,024 [0,017;0,032] 0,012 [0,008;0,014] p<0,001	0,022 [0,016;0,031] 0,010 [0,008;0,014] p<0,001	0,024 [0,017; 0,033] 0, 011 [0,008; 0,014] p<0,001	0,017 [0,013;0,026] 0,009 [0,006;0,012] p<0,001	0,024 [0,017;0,035] 0,011 [0,008;0,015] p<0,001
	Z=10,8	Z=10,9	Z=10,8	Z=9,7	Z=10,8
ARA, с	0,028 [0,020;0,044] 0,011 [0,008;0,017] p<0,001	0,025 [0,018;0,041] 0,011 [0,008;0,016] p<0,001	0,028 [0,019;0,043] 0,010 [0,007; 0,015] p<0,001	0,018 [0,012;0,028] 0,007 [0,005;0,010] p<0,001	0,034 [0,022;0,053] 0,012 [0,008;0,019] p<0,001
	Z=10,6	Z=10,5	Z=10,9	Z=9,4	Z=10,6
σl, с	0,016 [0,012;0,021] 0,008 [0,006;0,012] p<0,001	0,015 [0,011;0,020] 0,007 [0,005;0,010] p<0,001	0, 015 [0,011;0,021] 0,008 [0,006;0,012] p<0,001	0,012 [0,009;0,017] 0,007 [0,005;0,009] p<0,001	0,014 [0,009;0,020] 0,007 [0,005;0,010] p<0,001
	Z=9,8	Z=9,5	Z=9,2	Z=8,5	Z=8,5
σm, с	0,009 [0,006;0,014] 0,004 [0,003;0,005] p<0,001	0,009 [0,006;0,014] 0,004 [0,003;0,005] p<0,001	0,010 [0,006;0,015] 0,004 [0,003;0,005] p<0,001	0,008 [0,006;0,014] 0,003 [0,002;0,005] p<0,001	0,010 [0,006;0,015] 0,004 [0,003;0,005] <0,001
	Z=10,7	Z=10,2	Z=10,3	Z=10,0	Z=10,2
σs, с	0,011 [0,008;0,018] 0,004 [0,003;0,007] p<0,001	0,010 [0,007;0] 0,014 [0,003;0,005] p<0,001	0,012 [0,008;0,017] 0,004 [0,003;0,006] p<0,001	0,006 [0,004;0,010] 0,003 [0,002;0,004] p<0,001	0,014 [0,010;0,022] 0,005 [0,003;0,008] p<0,001
	Z=10,1	Z=10,2	Z=10,8	Z=8,3	Z=10,4

Спектральный анализ показал крайне выраженное перераспределение регулирующих факторов в пользу гуморально-метаболического влияния (VLF%) в группе с АКН до 61,5[45;74,9] по сравнению с пациентами без данного осложнения, где доля VLF% 49,2[37,2;63], $p<0,001$ с максимальным уменьшением доли парасимпатического влияния (HF%) в СУ при АКН до 20,1[9,7;37,3] против 25,4[17,3;43,2], $p<0,05$ у пациентов без АКН (таблица 3). С учётом того, что в СУ парасимпатическая регуляция в норме является преобладающей [11], выявленное перераспределение патологично. Подобные соотношения показателей сохранялись во всех пробах, несмотря на разную направленность и интенсивность стимулов с формированием патологического паттерна реагирования в постстимульных периодах проб. При сравнении РКГ показателей реактивности в пробах Vm, Pa, Aop, PWC120 в группе АКН в сравнении с пациентами без кардионейропатии величина реакции на стимул (ΔRR) была ниже в два раза ($p<0,001$), возрастало время ее достижения

(Тав) и больше требовалось времени на восстановление волновой структуры сердечного ритма после стимулов (Тг) (табл.3).

Таблица 3

Показатели спектрального анализа ВСР и периодов стимуляции в пробах пациентов без АКН (n=216, верхняя строка) и с АКН (n=94, вторая строка)

ВСР показатели Me[25;75]	Исходно в позе лёжа	Vm	pA	Aop	PWC 120
VLF%	49,2 [37,2;63]	50,6 [32,9;63,5]	47,4 [32,3;60,9]	53,9 [34,8;69,4]	37,1 [19,6;50,6]
	61,5 [45;74,9] p<0,001 Z=4,3	61,8 [44,8;75,3] p<0,001 Z=4,0	65,2 [50;76,7] p<0,001 Z=5,8	66,0 [54,8;79,3] p<0,001 Z=4,6	46,0 [31,6;71,4] p<0,001 Z=4,1
LF%	16,7 [11,0;26,0]	18,8 [11,7;28,9]	19,0 [11,2;32,4]	24,5 [14,9;39,9]	18,5 [10,3;28,8]
	10,9 [7,2;18,6] p<0,001 Z=4,8	12,1 [6,9;24,8] p<0,001 Z=3,9	12,1 [6,9;20,1] p<0,001 Z=4,4	14,4 [9,1;24,3] p<0,001 Z=5,3	12,8 [8,4;22] p<0,05 Z=3,1
HF%	25,4 [17,3;43,2]	25,2 [14,5;41,5]	27,2 [17,0; 42,3]	13,4 [7,4;22,6]	39,0 [27,3;56]
	20,1 [9,7;37,3] p<0,05 Z=2,5	18,8 [10,3; 31] p<0,05 Z=2,6	19,3 [8,6;29,5] p<0,001 Z=4,0	11,1 [6,2;26,5] p<0,05 Z=2,1	29,2 [17,5;46,7] p<0,05 Z=3,2
Δ RR (%)	-	13,5 [7,9;19,1]	8,2 [4,4;13,9]	-25,3 [-31,4;18,6]	-21,6 [-27,7;16,05]
	-	5,2 [2,6;11,5] p<0,001 Z=9,9	5,1 [2,5;8,4] p<0,001 Z=5,2	-14,5 [-19,1;9,3] p<0,001 Z=8,9	-12,5 [-18,0;6,2] p<0,001 Z=7,8
T _{AB} (с)	-	7,6 [6,6; 9,1]	7,3 [5,7;9,2]	15,7 [13,7;18,3]	35,3 [31,5;39,3]
	-	6,9 [5,7; 7,9] p<0,001 Z=9,7	7,3 [5,8;8,3] p<0,001 Z=2,8	17,8 [16,1;21,7] p<0,001 Z=5,6	34,6 [30,4;39,0] p<0,05 Z=4,5
T _Г (с)	-	7,0 [5,5; 9,5]	10,5 [7,9;14,3]	10,6 [7,8;14,4]	81,2 [70,6;95,9]
	-	6,8 [5,3; 8,7] p<0,001 Z=6,8	10,2 [8,1;13,5] p<0,001 Z=3,2	9,5 [7,8;12,2] p<0,001 Z=11,1	72,7 [61,4,88,6] p<0,001 Z=5,4

Результаты анализа включенных в прогностическую модель групп пациентов по степени выраженности дисрегуляций ВСР показали высокое качество распознавания объектов исследования в 94,3%, однако наименьший процент правильной классификации

был в отношении начальной АКН. Для увеличения процента распознавания новых объектов исследования с целью их классификации по степени выраженности автономных дисрегуляций СУ сердца, подгруппы АКН1 и АКН2 были объединены, и для дискриминантного анализа сформировалось три группы: 1 - пациенты без вегетативной кардиальной нейропатии (n=216); 2 – с начальной или вероятной АКН (АКН1+АКН2, n=74); 3 - с тяжелой АКН3 (n=20). На основе дискриминантного анализа были построены две прогностические функции (f1, f2) с высокой статистической значимостью как для f1(p<0,0001), так и для f2 (p=0,0027). При использовании полученной модели поочередно проводился расчёт по двум прогностическим функциям f1 и f2, использовались фактические значения всех тех РКГ-показателей, которые вошли в функцию, к ним подставлялись соответствующие значения коэффициентов и констант из приведенной ниже таблицы по формуле:

$$f = \sum_{n=1}^p a_n * x_n + C, \quad (1)$$

где p - число входящих в линейную дискриминантную функцию показателей,

x_n - фактическое значение n-го по порядку РКГ-показателя (в секундах или %),

a_n - коэффициент при этом РКГ-показателе, полученный по результатам моделирования,

C – константа (в секундах) из соответствующего столбца таблицы 4.

Объект исследования относили к той степени АКН, для которого функция принимала наибольшее значение, в случае отрицательных значений обеих функций (f1 и f2) делался вывод об отсутствии АКН. Наиболее значимые РКГ–показатели для определения степени выраженности АКН представлены таблице 4.

Таблица 4

Наиболее информативные РКГ-признаки для определения степени тяжести АКН и значения их коэффициентов для линейных дискриминантных функций

Показатели		f1	f2
Ph , фон исходный	VLF(%)	-0,014	-0,036
	Vm , маневр Вальсальвы		
	RR(c)	-8,380	-7,520
	Δ RR(%)	-0,049	-0,244
	Δ RR (c)	3,032	28,595
	T _{AB} (c)	-0,089	0,116
pA , проба Ашнера	SDNN(c)	50,965	-8,270
	bl(c)	-127,325	12,029
	VLF(%)	0,039	0,001

Aop, активная ортопроба	$\Delta RR(\%)$	0,282	0,104
	$\Delta RR (c)$	25,351	13,416
	$T_{AB B} (c)$	0,048	0,007
Константа (C)		7,694	6,779

Проведена проверка адекватности полученной прогностической модели на практике с помощью выборки из новых случаев, представляющих собой экзаменационную выборку из 102 пациентов с СД, впервые прошедших РКГ-исследование в лаборатории нейрокардиологии ЧОКБ. Расчеты проводились по стандартным формулам:

$$D/(C + D) * 100 = \text{Чувствительность } (\%), \quad (2)$$

$$A/(A + B) * 100 = \text{Специфичность } (\%), \quad (3)$$

где (A) - количество истинных отрицательных диагнозов, составило 40;

(B) - количество ложноположительных диагнозов, составило 18;

(C) - количество ложноотрицательных диагнозов, составило 0;

(D) - количество истинных положительных диагнозов, составило 62.

Чувствительность (2), т.е. доля пациентов, у которых был поставлен диагноз о наличии АКН, составила 100%. Специфичность, т.е. доля пациентов, которые правильно были идентифицированы в группу без АКН, составила 64%. Доля правильной классификации составила 85%, а доля неправильной классификации - 15%. Таким образом, все случаи неправильной классификации были в пользу гипердиагностики АКН. Данная модель может быть актуальной в повседневной клинической практике, особенно при диагностике с учётом опыта, полученного при её тестировании на новой выборке, а именно с ограничением её использования в случае наличия особенностей ВСР в виде дисфункции СУ сердца и/или наличия высокочастотных колебаний, состоящих из низкоамплитудных удлинений 3-5 RR интервалов с «пиком» спектральной плотности в диапазоне 0,2 Гц, названных «непарасимпатические волны» [7; 11].

Выводы

У больных с АКН стабильно снижены все ВСР показатели с наиболее резким снижением парасимпатических влияний в СУ. Ведущим паттерном регуляции стал медленный гуморально-метаболический (VLF%) с угнетением быстрого рефлекторного симпато-парасимпатического влияния (HF%-LF%) в СУ. Научная новизна предпринятого исследования заключается в определении значимости сочетанной патологии для ухудшения параметров ВСР, когда при полиморбидном характере СД особенностью дисрегуляций СУ сердца явилась АКН. Существует практическая значимость впервые разработанной модели автоматизированного определения АКН и степени ее тяжести для своевременного выявления данного осложнения и возможности персонализации терапии у пациента с СД с

сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы и почек. Проверка адекватности полученной модели на базе созданной по результатам исследования программы ЭВМ, дополняющей РКТ-анализ, показала ее достаточную чувствительность и специфичность для использования в повседневной клинической практике.

Список литературы

1. Spallone V., Ziegler D., Freeman R., Bernardi L., Frontoni S., Pop-Busui R., Stevens M., Kempler P., Hilsted J., Tesfaye S., Low P., Valensi P. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2011. vol. 27. no. 7. P. 639–653. DOI: 10.1002/dmrr.1239.
2. Spallone V. Update on the Impact, Diagnosis and Management of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Diabetes: What Is Defined, What Is New, and What Is Unmet. *Diabetes Metab J*. 2019. vol. 43. no. 1. P. 3–30. DOI: 10.4093/dmj.2018.0259.
3. Pop-Busui R., Braffett B. H., Zinman B., Martin C., White N. H., Herman W. H., Genuth S., Gubitosi-Klug R., DCCT/EDIC Research Group. Cardiovascular Autonomic Neuropathy and Cardiovascular Outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes Care*. 2016. vol. 40. no. 1. P. 94–100. DOI: 10.2337/dc16-1397.
4. Maser R.E., Mitchell B.D., Vinik A.I., Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2003. vol. 26. no. 6. P. 1895–1901. DOI: 10.2337/diacare.26.6.1895.
5. Vinik A.I., Casellini C., Parson H.K., Colberg S.R., Nevoret M.L. Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes: A Predictor of Cardiometabolic Events. *Frontiers in Neuroscience*. 2018. vol. 12. P. 591. DOI: 10.3389/fnins.2018.00591.
6. Миронова Т.Ф., Давыдова Е.В. Гистоморфология дистрофии синоатриального узла сердца у больных профессиональными заболеваниями и автономной кардионейропатией // Уральский медицинский журнал. 2018. № 10 (165). С. 47-51. DOI: 10.25694/urmj.2018.10.19.
7. Миронова Т.Ф., Миронов В.А., Шамуров Ю.С. Клинические возможности ритмокардиографии высокого разрешения при анализе variability сердечного ритма у больных ишемической болезнью сердца (инновационный опыт) // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 2-1. [Электронный ресурс]. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=19258> (дата обращения: 02.12.2019).

8. Laiteerapong N., Huang E.S., Chin M.H. Prioritization of care in adults with diabetes and comorbidity. *Ann N Y Acad Sci.* 2011. vol. 1243. no. 1. P. 69–87. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2011.06316.x.
9. Kerr E.A., Heisler M., Krein S.L., Kabeto M., Langa K.M., Weir D., Piette J.D. Beyond comorbidity counts: how do comorbidity type and severity influence diabetes patients' treatment priorities and self-management?. *J. Gen. Intern Med.* 2007. vol. 22. no. 12. P. 1635–1640. DOI: 10.1007/s11606-007-0313-2.
10. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. - 8-й выпуск // Сахарный диабет. 2017. Т. 20. № 1S. С. 1-112. DOI: 10.14341/DM20171S8.
11. Миронова Т.Ф., Миронов В.А., Николаенко О.В., Куватова Е.В. Клиническая ритмокардиография при ишемической болезни сердца // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 5. [Электронный ресурс]. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=26837>(дата обращения: 01.12.2019).