

На правах рукописи

Маслова Оксана Владимировна

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕБНОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ  
САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ПО ДАННЫМ СКРИНИНГА  
МИКРОСОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ**

(14.01.02. – эндокринология)

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2011

Работа выполнена в ФГУ «Эндокринологический научный центр»  
Министерства здравоохранения и социального развития  
Российской Федерации  
(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор  
Юрий Иванович Сунцов

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук  
Гулнара Юсуповна Бабаджанова

доктор медицинских наук  
Дмитрий Валентинович Липатов

Ведущее учреждение: ГОУ ВПО ПЕРВЫЙ МГМУ  
им. И.М. Сеченова

Защита состоится «    » \_\_\_\_\_ 2011 г. в \_\_\_\_\_ часов

На заседании Диссертационного Совета Д 208.126.01

в ФГУ «Эндокринологический научный центр»

Министерства здравоохранения и социального развития РФ

Адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГУ ЭНЦ  
Минздравсоцразвития России

Автореферат разослан «    » \_\_\_\_\_ 2011 г.

Ученый секретарь Диссертационного Совета,

Доктор медицинских наук, профессор

Е.А. Трошина

## Общая характеристика работы

### **Актуальность темы исследования**

Всемирная Организация здравоохранения (ВОЗ) и Международная Диабетическая Федерация (IDF - The International Diabetes Federation) определили сахарный диабет (СД) как эпидемическое хроническое заболевание неинфекционной этиологии. Заболеваемость СД носит характер пандемии, охватывая большинство экономически развитых стран. По данным IDF прогнозируемое число больных СД среди взрослого населения (20 -79 лет) в мире к 2030 г. достигнет 439 млн. (Shaw J.E., 2010).

Развитие микрососудистых осложнений СД, таких как диабетическая ретинопатия (ДР) и диабетическая нефропатия (ДН) не только влияют на качество жизни больных СД, но существенно снижают среднюю продолжительность жизни больных. Выявление этих осложнений на ранних стадиях представляет собой важную задачу как с позиций их профилактики, так и более благоприятного прогноза.

По данным зарубежных авторов распространенность ДР у больных СД составляет 30-60%, из них 3-10% приходится на пролиферативную стадию ДР. У больных с СД 1 типа (СД 1) через 5-7 лет от начала заболевания клинические симптомы ДР имеются в 15-20% случаев, а через 30 лет почти у всех больных. При СД 2 типа (СД 2) в связи с поздней диагностикой признаки ДР обнаруживают уже при выявлении СД в 15-30% случаев, через 30 лет длительности заболевания - более чем у 90% больных (M.Wilczynski, 2005). В США распространенность ДР среди больных СД составляет 33,2% (MESA 2006), в Испании – 30,6% (Teruel Maicas S., 2005), в Иордании – 64,1% (Al-Till M.I., 2005).

Распространенность ДН при СД также достаточно велика, так при СД 1 она составляет 25-40%, при СД 2 – 12-26%. СД является ведущей причиной терминальной стадии нефропатии, требующей заместительной почечной терапии, а затем трансплантации почки. По данным зарубежных авторов отмечается ежегодный рост числа больных на гемодиализе, в основном за счет больных СД (Jones C.A., 2005; Cusumano A.M., 2005; Abidi S.M., 2005). В США 44% новых случаев терминальной стадии нефропатии составляют больные СД (CDC, 2002). В Японии 41% больных, нуждающихся в заместительной почечной терапии, имели ДН (JSST, 2003).

Таким образом, ранняя инвалидизация и высокая смертность больных СД, связанная с его осложнениями, ставит проблемы первичной и вторичной профилактики СД в ряд важных медико-социальных и экономических проблем. Активное выявление и своевременное лечение осложнений СД на ранних стадиях имеют высокую актуальность для современной диабетологии.

**Цель исследования** Изучить эффективность лечебно-диагностической помощи больным СД 1 и СД 2 на основании данных скрининга микрососудистых осложнений (диабетической ретинопатии и диабетической нефропатии) и уровня компенсации углеводного обмена.

#### **Задачи исследования**

1. Изучить в 20 регионах Российской Федерации (РФ) фактическую распространенность микрососудистых осложнений у взрослых больных СД, полноту их выявления, с учетом типа и длительности заболевания, пола и возраста больных, места их проживания (город, село), степени компенсации углеводного обмена.
2. Провести сравнительный анализ фактической и регистрируемой распространенности микрососудистых осложнений.
3. Оценить абсолютный и относительный риск развития микрососудистых осложнений и разработать статистическую модель для прогнозирования вероятности их возникновения с учетом факторов риска.
4. Оценить динамику и дать сравнительную оценку распространенности микрососудистых осложнений СД и основных показателей углеводного и липидного обменов, характера проводимой терапии за период с 2003 по 2009 г.

**Научная новизна** Впервые, масштабно, в 20 регионах РФ проведена оценка качества оказываемой лечебно-диагностической помощи больным СД. С этой целью проведен скрининг, а через 7 лет - рескрининг осложнений СД, которые позволили получить в динамике данные фактической распространенности микрососудистых осложнений и их стадий в разных группах больных с учетом пола, возраста больных, места их проживания, типа и длительности СД. Оценено состояние углеводного и липидного обменов. Оценены абсолютный и относительный риск развития микрососудистых осложнений у взрослых больных СД 1 и СД 2 и разработаны статистические модели прогнозирования вероятности их возникновения с учетом

факторов риска. ДР и ДН рассмотрены как самостоятельные факторы риска развития макроангиопатий.

**Практическая значимость работы** Данные скрининга осложнений СД позволили оценить реальную распространенность ДР и ДН и получить достоверную информацию об эпидемиологической ситуации в отношении СД и его осложнений в 20 регионах РФ. По данным рескрининга сделаны выводы о положительной динамике в снижении распространенности микрососудистых осложнений и повышении эффективности лечебно-диагностической помощи больным. Обоснована необходимость применения активных стратегий ведения пациентов, для чего необходимо решение ряда проблем в организации работы диабетологической службы регионов РФ, разработка мер по улучшению эффективности специализированной помощи больным и укреплению первичного звена в профилактике осложнений СД. Результаты работы также являются базой для дальнейших исследований.

**Основные положения выносимые на защиту** Фактическая и регистрируемая распространенности микрососудистых осложнений существенно отличаются, в связи с чем, необходимо систематически обследовать больных СД с целью получения достоверной информации об эпидемиологической ситуации в отношении этого заболевания и коррекции данных ГРСД. Положительная динамика в снижении распространенности микрососудистых осложнений, улучшении показателей углеводного и липидного обменов, характера проводимой терапии позволяет судить о повышении эффективности лечебно-диагностической помощи больным СД.

**Внедрение** Результаты работы внедрены в практику отделения «Эпидемиологии и Государственного регистра сахарного диабета» ФГУ ЭНЦ Минздравсоцразвития России, здравоохранения обследованных регионов РФ. Основные результаты исследований, представленных в диссертации, доложены на Всероссийском конгрессе «Диабет и почки» (Москва, 2009), V Всероссийском диабетологическом конгрессе (Москва, 2010), ежегодном конгрессе ERA-EDTA (Мюнхен, 2010), обсуждены на ежегодной конференции молодых ученых (Москва, ЭНЦ, 2007).

**Апробация работы** Основные положения диссертации представлены на межотделенческой конференции ФГУ ЭНЦ Минздравсоцразвития России (10 февраля 2011г.).

**Объем и структура диссертации** Диссертация изложена на 177 страницах машинописного текста и включает: введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результаты собственных исследований и их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации. Содержит 30 таблиц и 39 рисунков. Список литературы включает 6 отечественных источников и 180 работ зарубежных авторов. Работа выполнена на базе отделения Эпидемиологии и Государственного регистра СД (зав. – д.м.н., проф. Сунцов Ю.И.) Института диабета ФГУ ЭНЦ Минздравсоцразвития России (дир. – д.м.н., проф. Шестакова М.В.).

**Публикации** По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ.

#### **Материалы и методы исследования**

В связи с поставленными задачами на первом этапе исследования в 20 регионах РФ на базе мобильного научного и лечебно-диагностического модуля «Диабет центр» была обследована случайная выборка больных СД 1 и СД 2 в возрасте 18 лет и старше - 7186 человек (СД 1 – 3455 человек, СД 2 – 3731 человек). На втором этапе в 2009 г. - повторное обследование (рескрининг) случайной выборки больных СД 1 и СД 2 в возрасте 18 лет и старше. Общее число обследованных больных, включенных в проспективное исследование, составило 1776 человек (СД 1 – 742 человек, СД 2 – 1034 человек) в 2003 г. и 1743 человека (СД 1 – 504 человек, СД 2 – 1239 человек) в 2009 г.

Методы исследования Выборка больных для проведения скрининга формировалась из электронных баз данных региональных регистров СД с использованием таблиц случайных чисел, путем их наложения на списки больных в компьютерной программе Microsoft Office Excel 2003. Обследование больных включало в себя: антропометрическое обследование (рост, вес, артериальное давление - АД); определение гликозилированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>); биохимический анализ крови (креатинин, мочевины, общий холестерин, триглицериды); определение альбуминурии в разовой порции мочи; регистрацию электрокардиографии в покое; консультации специалистов (диабетолог, офтальмолог, нефролог, специалист кабинета «диабетическая стопа», кардиолог). Расчет скорости клубочковой фильтрации проводился по формуле Кокрофта-Голта: СКФ (мл/мин) = 1,23 (1,05- для женщин) x [(140-возраст (годы)) x масса тела (кг)] / креатинин сыворотки (мкмоль/л). Величину СКФ приводили к стандартной площади поверхности тела 1,73 м<sup>2</sup>.

Статистический анализ результатов Статистический анализ полученных данных выполняли с применением пакета прикладных программ STATISTICA 6,0, фирмы StatSoft Inc. (США). Для оценки распространенности микрососудистых осложнений группы наблюдений формировались по типу СД (первая группа – СД 1, вторая группа – СД 2). Данные по распространенности (относительные частоты) микрососудистых осложнений представлены в процентах. Отношение относительных частот (абсолютных рисков - AR) – относительный риск (RR) рассчитывался по формуле:  $RR = (A/(A+B))/(C/(C+D))$ .

Перед проведением статистического анализа выполнялась оценка нормальности распределения признаков с использованием критерия Шапиро-Уилка W. За критерий нормальности использовался уровень статистической значимости  $p > 0,05$ . При проведении данного теста исследуемые количественные признаки во всех группах имели распределение отличное от нормального. В связи с этим сравнение групп проводилось с использованием непараметрических методов. При сравнении двух независимых групп по количественному признаку применялся U-критерий Манна-Уитни. Различия оцениваемых показателей считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Полученные данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала между 25-м и 75-м перцентилями (Me [25%; 75%]). Сравнение трех групп по количественному или порядковому признаку проводилось методом Краскела-Уоллиса, при получении уровня статистической значимости  $p < 0,05$  далее выполнялось попарное сравнение групп с использованием непараметрического теста Манна-Уитни, с поправки Бонферрони при оценки значения p. Сравнение независимых групп по качественному признаку проводилось путем анализа таблиц сопряженности с использованием критерия  $\chi^2$  (хи-квадрат). В случае если ожидаемая частота признака составляла менее 5, применялся точный двухсторонний критерий Фишера. Построение статистической модели для прогнозирования вероятности наступления микрососудистых осложнений (ДР и ДН) у больных СД 1 и СД 2 по имеющимся данным (факторам риска) проводилось методом нелинейного регрессионного анализа – логистической регрессии:  $\text{Logit}(P) = \ln(P / (1-P))$ . Результатом логистического регрессионного анализа является расчет оценок регрессионных коэффициентов  $b_0, b_1, b_2, \dots, b_i$  уравнения:  $Y = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + \dots + b_iX_i$ , где  $X_1, \dots, X_i$  – независимые признаки (факторы риска),  $Y = \ln(P / (1-P))$ .

Предварительно до построения статистической модели выполнялся анализ связи (корреляции, ассоциации) двух признаков методом ранговой корреляции по Спирмену (коэффициент корреляции - r).

### **Результаты исследования и их обсуждение**

#### Распространенность микрососудистых осложнений по данным одномоментного исследования

В ходе проведенного исследования изучена распространенность микрососудистых осложнений СД 1 и СД 2 среди взрослого населения в 20 регионах РФ. Полученные нами данные по распространенности микрососудистых осложнений можно экстраполировать на всех больных СД в РФ, так как исследование с использованием метода случайной выборки было проведено в 20 наиболее крупных административных регионах, в которых насчитывается более 30% всех больных РФ.

#### Распространенность диабетической ретинопатии у взрослых больных сахарным диабетом 1 и 2 типов

Общая распространенность ДР составила 43,8% (3149/7186). Статистически значимо выше она была среди больных СД 1 - 53,6% (1852/3455), по сравнению с больными СД 2 - 34,2% (1297/3731),  $\chi^2 = 258,7$ ,  $df = 1$ ,  $p < 0,0001$ . Выявлены регионы с наибольшими ее значениями (при СД 1: Свердловская - 62,6% (124/198), Омская - 62% (114/184) области; при СД 2: Нижегородская - 41,8% (115/275), Воронежская - 41,5% (103/248) области). Мы не отметили четкой связи межрегиональных различий в распространенности ДР с длительностью СД, возрастом больных, уровнем компенсации углеводного обмена. Таким образом, необходимы дополнительные исследования для изучения других факторов, которые могут оказывать влияние на риск развития ДР (социально-экономических, экологических, генетических).

Сравнительный анализ полученных данных с данными ГРСД показал, что в большинстве исследуемых регионах фактическая распространенность ДР превышала регистрируемую по обращаемости. Так, при СД 1 в Ленинградской, Нижегородской, Ростовской, Свердловской областях эта разница составила 18,4 - 23,4%, при СД 2 в Самарской, Нижегородской и Свердловской областях - 19,2 - 24,4%. Существенные различия в фактической и регистрируемой распространенности ДР обусловлены прежде всего тем, что больные, особенно лица с СД 2 своевременно не проходили



офтальмологическое обследование, что в значительной степени связано с низкой активностью и информированностью самих пациентов.

Больные с ДР по сравнению с больными без ДР (табл. 1) были старше по возрасту, с большей длительностью диабета, имели выше уровень систолического артериального давления (САД),  $HbA_{1c}$ , общего холестерина, триглицеридов. Статистически значимых различий в уровне диастолического артериального давления (ДАД) в этих группах получено не было. Распространенность микроальбуминурии (МАУ) и протеинурии (ПУ) была статистически значимо выше среди больных с ДР.

Распространенность всех стадий ДР статистически значимо выше при СД 1, чем при СД 2 ( $p = 0,00001$ ). Наибольшая разница в показателях была отмечена для пролиферативной ДР (ПДР), значение которой при СД 1 - 11,1% (383/3455) в 4 раза превышала таковую при СД 2 - 2,7% (102/3731),  $\chi^2 = 198,8$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0,00001$ . Основная доля больных с ДР имела непролиферативную стадию (НДР) этого осложнения: 31,6% (1092/3455) - СД 1 и 24,7% (921/3731) - СД 2,  $\chi^2 = 42,3$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0,00001$ .

Выявлены половые различия в распространенности ДР. Так, при СД 1 ее показатель статистически значимо выше у женщин 56,2% (1068/1900) по сравнению с мужчинами 50,5% (785/1555),  $\chi^2 = 11,3$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0,0008$ . При СД 2 - 35,5% (925/2603) среди женщин и 33,1% (373/1128) среди мужчин,  $\chi^2 = 2,1$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0,146$ . Если рассматривать структуру ДР с учетом половых различий, то при СД 1 распространенность НДР ( $p = 0,0004$ ) и ПДР ( $p = 0,006$ ) статистически значимо выше у женщин, чем мужчин.

Максимальное значение распространенности ДР отмечено в возрастной группе 50-59 лет - 69,6% (353/507) при СД 1 и в группе 60-69 лет - 38,3% (443/1157) при СД 2. При этом больные СД 1 в возрастных группах 30-39 и 40-49 лет имели более высокий показатель распространенности ПДР: 12,8% (95/741) и 13,0% (97/744) соответственно по сравнению с другими возрастными группами. При СД 2 в возрастной группе 18-29 лет распространенность НДР и ПДР составила 7,7% (1/13) и 7,7% (1/13). Высокая распространенность НДР при СД 2 установлена в возрастной группе 60-69 лет - 27,4% (317/1157), тогда как показатель ПДР во всех возрастных группах находился в пределах 2,6-3%. Статистически значимые различия в

распространенности ДР были между возрастными группами: 18-29 лет - 43,5% (572/1316) и 50-59 лет - 69,6% (353/507) при СД 1,  $\chi^2 = 100,2$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0,0001$ ; 18-29 лет - 23,1% (3/13) и 60-69 лет 38,8% (443/1157) при СД 2,  $p = 0,0011$ , точный критерий Фишера.

Таблица 1.

**Общая характеристика пациентов сахарным диабетом с/без диабетической ретинопатии**

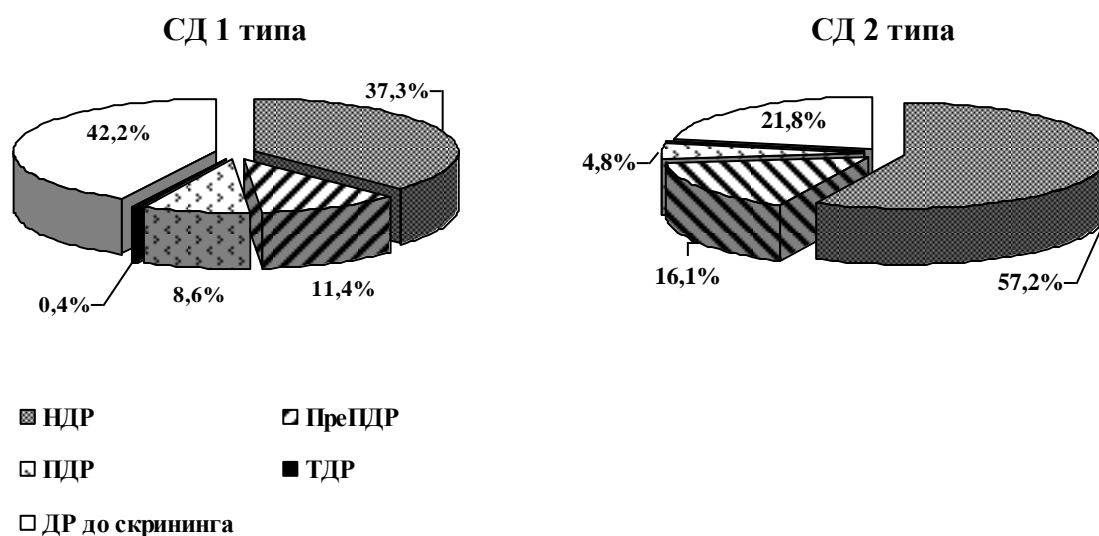
| Параметры                | СД 1 (n = 3455) Me[25%;75%] |                      |          | СД 2 (n = 3731) Me[25%;75%] |                      |          |
|--------------------------|-----------------------------|----------------------|----------|-----------------------------|----------------------|----------|
|                          | ДР «+»<br>(n = 1852)        | ДР «-»<br>(n = 1603) | P        | ДР «+»<br>(n = 1298)        | ДР «-»<br>(n = 2433) | P        |
| Пол (м/ж)                | 785/1067                    | 770/833              |          | 373/925                     | 755/1678             |          |
| Возраст (лет)            | 38 [27;49]                  | 31 [21;43]           | <0,001*  | 59 [54; 66]                 | 58 [52; 66]          | <0,001*  |
| Длительность СД (лет)    | 17<br>[11,5;23]             | 5<br>[3;9]           | <0,001*  | 13<br>[8;17]                | 5<br>[3;10]          | <0,001*  |
| ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ) | 23,8<br>[21,6;26,6]         | 23,2<br>[21,1;25,8]  | <0,001*  | 29,8<br>[26,8;33,3]         | 30,7<br>[27,5;34,5]  | <0,001*  |
| HbA <sub>1c</sub> (%)    | 9,2<br>[8,1;10,6]           | 8,6<br>[7,1;10,2]    | <0,001*  | 9,3<br>[8,0;10,6]           | 7,8<br>[6,5;9,4]     | <0,001*  |
| Холестерин (ммоль/л)     | 4,6<br>[4,0;5,4]            | 4,3<br>[3,7;4,9]     | <0,001*  | 5,2<br>[4,3;6,0]            | 5,0<br>[4,3;5,7]     | <0,001*  |
| Триглицериды (ммоль/л)   | 1,1<br>[0,8;1,7]            | 0,9<br>[0,8;1,5]     | <0,001*  | 1,9<br>[1,3;2,7]            | 1,8<br>[1,2;2,6]     | <0,01*   |
| Креатинин (μмоль/л)      | 69,9<br>[57,0;84,9]         | 66<br>[55,4;77,1]    | <0,001*  | 69,0<br>[57,0;83,5]         | 68,0<br>[57,7;79,5]  | н.д.     |
| САД (мм.рт.ст.)          | 130<br>[120;150]            | 120<br>[110;135]     | <0,001*  | 160<br>[140;172]            | 150<br>[132;170]     | <0,001*  |
| ДАД (мм.рт.ст.)          | 80<br>[78;90]               | 80<br>[70;80]        | н.д.     | 90<br>[80;100]              | 90<br>[80;100]       | н.д.     |
| МАУ (%)                  | 33,1                        | 25                   | <0,001** | 42,6                        | 34,1                 | <0,001** |
| Протеинурия(%)           | 20,9                        | 2,9                  | <0,001** | 17                          | 5,3                  | <0,001** |

\* - критерий U Манна-Уитни, \*\* - критерий  $\chi^2$ , сравнения считались статистически значимыми при  $p < 0,01$ , н.д. – нет статистически значимых различий.

Распространенность ДР с увеличением длительности СД возрастала, достигая максимального значения - 88,3% (618/700) при длительности СД 1 более 20 лет и 65,2% (339/520) при длительности СД 2 15 - 20 лет. Значительное увеличение распространенности ДР отмечено после первых 5 лет длительности СД. Так, при СД 1

ее показатель в 5 раз выше в группе больных с длительностью заболевания 5-9 лет - 30,1% (238/790) по сравнению с группой больных с длительностью менее 5 лет - 5,8% (44/757),  $\chi^2 = 153,3$ ,  $df=1$ ,  $p < 0,0001$ . 12,5% (148/1187) больных СД 2 с длительностью менее 5 лет уже имели ДР, при длительности 5-9 лет это значение составило 26,9% (281/1045). При СД 1 существенное увеличение распространенности НДР наблюдалось после 5 лет длительности заболевания, препролиферативной стадии (ПреПДР) и ПДР после 9 лет. При СД 2 эти изменения были не столь значимыми.

На момент проведения исследования ДР имели 22,7% (783/3455) от общего числа больных СД 1 и 7,6% (283/3731) - СД 2. Доля новых случаев ДР выявленных при скрининге составила 31% (1070/3455) при СД 1 и 27,2% (1015/3731) при СД 2, что соответствовало 57,7% (1070/1853) и 78% (1015/1298) от общего числа больных с ДР соответственно. Из них 37,3% (692/1853) при СД 1 и 57,2% (743/1298) при СД 2 приходилось на НДР (рис. 1).



**Рис. 1** Доля больных с диабетической ретинопатией выявленной при скрининге от общего числа больных с диабетической ретинопатией при сахарном диабете

Больные с впервые установленной ДР по сравнению с больными, которым это осложнение диагностировано ранее были статистически значимо моложе по возрасту: 37 лет [25; 48] и 40 лет [29; 50] соответственно при СД 1 (критерий U Манна-Уитни,  $p < 0,00001$ ) с меньшей длительностью диабета: 14 лет [10; 20] и 20 лет [15; 27]

соответственно при СД 1 (критерий U Манна-Уитни,  $p < 0,00001$ ) и 12 лет [7; 17] и 14 лет [10; 19] соответственно при СД 2 (критерий U Манна-Уитни,  $p < 0,00001$ ).

Таблица 2.

**Общая характеристика пациентов сахарным диабетом с/без диабетической ретинопатии**

| Параметры                               | СД 1 (n = 3455)      |                      |             | СД 2 (n = 3731)      |                      |             |
|---|----------------------|----------------------|-------------|----------------------|----------------------|-------------|
|   | ДР «+»<br>(n = 1852) | ДР «-»<br>(n = 1603) | P           | ДР «+»<br>(n = 1298) | ДР «-»<br>(n = 2433) | P           |
| Диаб. кома (%)                          | 18,9                 | 10,6                 | <0,001<br>* | 2,7                  | 1,2                  | <0,001<br>* |
| Диаб. катаракта (%)                     | 48,9                 | 15,5                 | <0,001<br>* | 41,4                 | 26,9                 | <0,001<br>* |
| Диаб. дистальная полинейропатия (%)     | 72,3                 | 6,2                  | <0,001<br>* | 78                   | 51,8                 | <0,001<br>* |
| Синдром диабетической стопы (%)         | 8,6                  | 1,1                  | <0,001<br>* | 8                    | 1,5                  | <0,001<br>* |
| Макроангиопатия н/к (%)                 | 5,2                  | 1,9                  | <0,001<br>* | 12,8                 | 7,9                  | <0,001<br>* |
| Автоном. нейропатия (%)                 | 5,2                  | 2,2                  | <0,001<br>* | 3,7                  | 4,4                  | н.д.        |
| Стенокардия (%)                         | 8,9                  | 4,6                  | <0,001<br>* | 34,9                 | 30                   | 0,002*      |
| Инфаркт миокарда (%)                    | 2,4                  | 1,1                  | 0,006*      | 11,2                 | 8,1                  | 0,002*      |
| Инсульт (%)                             | 1,3                  | 0,9                  | н.д.        | 7,5                  | 6                    | 0,08*       |
| Артериальная гипертензия (%)            | 55,6                 | 26,5                 | <0,001<br>* | 85,8                 | 80,4                 | <0,001<br>* |
| иАПФ, АРА (%)                           | 37,4                 | 14,6                 | <0,001<br>* | 47,3                 | 33,7                 | <0,001<br>* |
| Другие антигипертензивные препараты (%) | 12,4                 | 4,8                  | <0,001<br>* | 24,4                 | 23,2                 | н.д.        |

\* - критерий  $\chi^2$ , сравнения считались статистически значимыми при  $p < 0,01$ , н.д. – нет статистически значимых различий.

Распространенность МАУ и ПУ была статистически значимо выше среди больных с ДР по сравнению с больными без ДР. Так, при СД 1 МАУ имели 33,1% (613/1853) больных с ДР и 25% (401/1602) без ДР ( $\chi^2 = 26,9$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0,00001$ ), ПУ - 20,9% (388/1853) и 2,9% (47/1602) соответственно ( $\chi^2 = 253,1$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0,00001$ ). При СД 2 МАУ установлена 42,6% (547/1298) больных с ДР и 34,1% (829/2433) больных без ДР ( $\chi^2 = 23,7$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0,00001$ ), ПУ - 17% (221/1298) и 5,3% (128/2433) соответственно ( $\chi^2 = 275,6$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0,00001$ ).

Распространенность макрососудистых осложнений в группе больных с ДР как при СД 1 так и при СД 2 статистически значимо выше, чем в группе больных без ДР (табл. 2). Наличие ДР в большей степени у больных СД 1 определяет высокий риск развития синдрома диабетической стопы  $RR=7,69$  [95%ДИ 4,75;12,49], диабетической дистальной полинейропатии  $RR=2,26$  [95%ДИ 2,10;2,45], макроангиопатии нижних конечностей  $RR=2,71$  [95%ДИ 1,82;4,04], диабетической катаракты  $RR=3,15$  [95%ДИ 2,79;3,57], инфаркта миокарда  $RR=2,12$  [95%ДИ 1,23;3,65]. Распространенность АГ среди больных с ДР была статистически значимо выше, чем в группе больных без ДР и достигала 55,6% при СД 1 и 85,8% при СД 2. Однако из числа больных с АГ и ДР антигипертензивную терапию получали только 49,8% при СД 1 и 71,7% при СД 2. Только 10,3% (СД 1) и 10,8% (СД 2) больных с ДР была проведена лазерная коагуляция сетчатки, тогда как по данным скрининга в ее проведении нуждались 6,9% (СД 1) и 37,8% (СД 2).

#### Распространенность диабетической нефропатии у взрослых больных сахарным диабетом 1 и 2 типов

Диабетическую нефропатию (ДН) имели 2853 из 7186 обследованных больных СД, что составило 39,7%. Высокий показатель распространенности ДН отмечен в Нижегородской области – 52,9% (100/189) при СД 1 и Тюменской области - 49,4% (124/251) при СД 2, низкий в Республике Карелия – 24,3% (50/206) при СД 1 и 19,2% (59/307) при СД 2. В остальных регионах распространенность ДН находилась в пределах 42,0 – 46,8% при СД 1 и 31,1% - 46,4% при СД 2. Низкие показатели распространенности ДН в Республике Карелия могут быть связаны с лучшей компенсацией углеводного обмена, АД по сравнению с Нижегородской областью при СД 1 и Тюменской областью при СД 2. Так, уровень  $HbA_{1c}$  в Республике Карелия составил 8,4% [6,9; 10,2] при СД 1 и 7,2% [5,9; 8,7] при СД 2, в Нижегородской области – 8,9% [7,8; 9,9] при СД 1, в Тюменской области – 8,3% [7,0; 9,7] при СД 2. Различий в показателях ДАД установлено не было (средний уровень ДАД составил 80 мм.рт.ст. [70; 90] при СД 1 и 90 мм.рт.ст. [80; 100] при СД 2), а уровень САД был ниже в Республике Карелия 120 мм.рт.ст. [110; 130] при СД 1 и 140 мм.рт.ст. [130; 150] при СД 2 по сравнению с Нижегородской областью 130 мм.рт.ст. [120; 144] при СД 1 и Тюменской областью - 150 мм.рт.ст. [130; 170] при СД 2. Статистически значимых различий в длительности СД не отмечено. При сравнительном анализе

видно, что фактическая распространенность ДН: 40,1% (1386/3455) при СД 1 и 39,3% (1467/3731) при СД 2 статистически значимо выше регистрируемой: 28,8% (17030/59159) и 8,7% (6611/746614) соответственно ( $p < 0,0001$ , критерий  $\chi^2$ ). Фактическая распространенность ДН в Челябинской, Вологодской, Ленинградской областях превышала регистрируемую на 24 – 25,7% при СД 1. Незначительные различия отмечены в Республике Карелия и Омской области. При СД 2 во всех регионах РФ фактическая распространенность ДН превышала регистрируемую в 5-9 раз.

Таблица 3.

**Общая характеристика пациентов с сахарным диабетом и диабетической нефропатией**

| Параметры                              | СД 1 (n=3446) Me[25%;75%] |                     |                     | СД 2 (n=3728) Me[25%;75%] |                      |                      |
|--|---------------------------|---------------------|---------------------|---------------------------|----------------------|----------------------|
|  | НАУ                       | МАУ                 | ПУ                  | НАУ                       | МАУ                  | ПУ                   |
|  | (n=1996)                  | (n=1015)            | (n=435)             | (n=2003)                  | (n=1376)             | (n=349)              |
| Пол (м/ж)                              | 878/1118                  | 460/555             | 214/221             | 1444/559                  | 943/433              | 215/134              |
| Возраст (лет)                          | 35 [24; 46]               | 35 [23; 47]         | 35 [27; 46]         | 58*[52;65]                | 59* [53;67]          | 60*[54;68]           |
| Длительность СД (лет)                  | 9 [4;16]*                 | 11 [6;19]*          | 18[13;24]*          | 6 [3;12]*                 | 8 [4;14]*            | 11 [6;18]*           |
| ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )               | 23,6<br>[21,4;26,2]       | 23,4<br>[21,4;26,3] | 23,4<br>[21,3;25,9] | 30*<br>[27;33,7]          | 30,9*<br>[27,7;34,5] | 30,6*<br>[27,3;34,6] |
| НbA <sub>1c</sub> (%)                  | 8,7*<br>[7,3;10,1]        | 9,4*<br>[7,9;10,8]  | 9,5*<br>[8,3;10,7]  | 8,0*<br>[6,6;9,6]         | 8,7*<br>[7,3;10,2]   | 8,9*<br>[7,6;10,4]   |
| Холестерин (ммоль/л)                   | 4,3*<br>[3,7; 5,0]        | 4,5*<br>[3,9;5,2]   | 5,1*<br>[4,3;5,9]   | 5,0*<br>[4,3;5,7]         | 5,1*<br>[4,4;5,9]    | 5,3*<br>[4,5;6,1]    |
| Триглицериды (ммоль/л)                 | 0,9*<br>[0,8;1,4]         | 1,1*<br>[0,8;1,6]   | 1,4*<br>[0,9;2,1]   | 1,8*<br>[1,1;2,5]         | 1,9<br>[1,3;2,7]     | 1,9*<br>[1,3;2,8]    |
| Креатинин (μмоль/л)                    | 66,1*<br>[55,8;77,3]      | 66,6<br>[55,1;80]   | 86,9*<br>[67,3;131] | 67,2*<br>[56,9;78,7]      | 68,2<br>[57,3;80,7]  | 77,5*<br>[61,7;96,7] |
| Мочевина (ммоль/л)                     | 5,5*<br>[4,3;6,6]         | 5,7*<br>[4,4;7,0]   | 7,2*<br>[5,5;9,6]   | 6,4*<br>[5,2;7,5]         | 6,5<br>[5,3;7,7]     | 7,1*<br>[5,6;8,5]    |
| САД (мм.рт.ст.)                        | 120*<br>[115;140]         | 130*<br>[120;144]   | 140*<br>[130;160]   | 150*<br>[130;160]         | 160*<br>[140;170]    | 170*<br>[150;184]    |
| ДАД (мм.рт.ст.)                        | 80*<br>[70;80]            | 80*<br>[70;90]      | 90*<br>[80;90]      | 90*<br>[80;100]           | 90*<br>[80;100]      | 97*<br>[84;100]      |
| СКФ < 60 мл/мин/1,73м <sup>2</sup> (%) | 1,3**                     | 3,9**               | 26,7**              | 4,3**                     | 7,1**                | 16,9**               |
| ДР (%)                                 | 42,3**                    | 60,4**              | 89,2**              | 26,4**                    | 39,8**               | 63,3**               |

\* - критерий U Манна-Уитни с поправкой Бонферрони, \*\* - критерий  $\chi^2$ , сравнения считались статистически значимыми при  $p < 0,001$

По данным скрининга нормоальбуминурию (НАУ) имели 57,9% (1996/3446) больных СД 1 и 53,7% (2003/3728) - СД 2. Распространенность МАУ составила 29,5% (1015/3446) - СД 1 и 36,9% (1376/3728) - СД 2 ( $\chi^2 = 44,8$ ,  $df = 1$ ,  $p < 0,0001$ ), ПУ 12,6% (435/3446) и 9,4% (349/3728) соответственно ( $\chi^2 = 19,6$ ,  $df=1$ ,  $p < 0,0001$ ).

Больные с МАУ и ПУ по сравнению с больными с НАУ имели статистически значимо большую длительность диабета, выше уровень  $HbA_{1c}$ , САД, триглицеридов (табл. 3). Кроме того, группа больных с ПУ по сравнению с НАУ имела статистически значимо выше уровень ДАД и общего холестерина. С прогрессированием ДН отмечалось снижение СКФ и увеличение распространенности ДР.

Таблица 4.

**Общая характеристика пациентов с сахарным диабетом и диабетической нефропатией**

| Параметры                               | СД 1 (n=3446) |        |       | СД 2 (n=3728) |        |       |
|---|---------------|--------|-------|---------------|--------|-------|
|   | НАУ           | МАУ    | ПУ    | НАУ           | МАУ    | ПУ    |
|   | n=1996        | n=1015 | n=435 | n=2003        | n=1376 | n=349 |
| Диаб. кома (%)                          | 12,1*         | 18,4   | 20,7* | 1,8*          | 1,3    | 2,3*  |
| Диаб. катаракта (%)                     | 26*           | 37,1*  | 58,2* | 27,7*         | 25*    | 44,7* |
| Диаб. дистальная полинейропатия (%)     | 45,5*         | 58,7*  | 77,9* | 57,8*         | 62,3   | 73,6* |
| Синдром диабетической стопы (%)         | 2,4*          | 6,6*   | 10,8* | 2,1*          | 4,4    | 10,6* |
| Макроангиопатия н/к(%)                  | 2,6*          | 4,2*   | 7,4*  | 6,9*          | 11,4*  | 18,1* |
| Автоном. нейропатия(%)                  | 2,7*          | 4,4*   | 7,4*  | 4,6           | 3,9    | 2,9   |
| Стенокардия (%)                         | 5,3*          | 8,9*   | 7,6   | 28,2*         | 33,2*  | 46,1* |
| Инфаркт миокарда (%)                    | 1*            | 2,6*   | 3,7*  | 7,3*          | 10,5*  | 14,6* |
| Инсульт (%)                             | 1*            | 1,2    | 1,6*  | 5,5*          | 7,3    | 9,5*  |
| Артериальная гипертензия (%)            | 33,7*         | 43,8*  | 73,3* | 79,8*         | 86,2*  | 87,4* |
| иАПФ, АРА (%)                           | 19,7          | 31,3   | 49,4  | 35,9          | 45,4   | 52,4  |
| Другие антигипертензивные препараты (%) | 6,4           | 9,8    | 18,2  | 20,3          | 27,1   | 28,3  |

\* - критерий  $\chi^2$ , сравнения считались статистически значимыми при  $p < 0,01$

Как при СД 1 так и при СД 2 распространенность макрососудистых осложнений статистически значимо выше в группах больных с МАУ и ПУ по сравнению с НАУ (табл. 4). С прогрессированием ДН возрастала распространенность

всех макрососудистых осложнений и относительный риск их развития. Так, в группе больных с МАУ риск развития синдрома диабетической стопы составил  $RR = 2,74$  [95% ДИ 1,91;3,95] при СД 1,  $RR = 2,07$  [95% ДИ 1,41;3,03] при СД 2 и увеличился в группе больных с ПУ до  $RR = 4,49$  [95% ДИ 3,05;6,63] и  $RR = 4,94$  [95% ДИ 3,23;7,56] соответственно. При СД 1 риск развития инфаркта миокарда увеличился с  $RR = 2,56$  [95% ДИ 1,43;4,56] - МАУ до  $RR = 3,67$  [95% ДИ 1,92;7,03] – ПУ.

Распространенность АГ также возрастала и если при СД 1 в группе больных с НАУ АГ имели 33,7%, то в группе больных с ПУ ее значение достигло 73,3%. При СД 2 показатель распространенность АГ достаточно высок во всех группах, составляя 79,8% в группе больных с НАУ и достигая 87,4% в группе больных с ПУ. При этом доля больных, получающих антигипертензивную терапию, была намного ниже, особенно у больных СД 2 с НАУ (56,2%). Только в 31,3% больных СД 1 и в 45,4% больных СД 2 с МАУ назначались иАПФ или АРА, которые, как известно, обладают максимальным нефропротективным эффектом и являются препаратами первого ряда выбора для лечения ДН (Ruggenti P., 2004).

Статистически значимых различий в распространенности МАУ между мужчинами и женщинами получено не было ( $p > 0,05$ ). Распространенность ПУ была статистически значимо выше у мужчин 11,9% (134/1126) по сравнению с женщинами 8,3% (215/2602) при СД 2,  $\chi^2 = 12,3$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0,0005$ .

Наиболее высокая распространенность МАУ установлена в возрастных группах 60-69 лет - 37,6% (47/125) и более 70 лет - 38,1% (8/21) при СД 1 и 50-59 лет - 36,2% (554/1529) и более 70 лет - 44,2% (217/491) при СД 2. Тогда как максимальные показатели распространенности ПУ наблюдались в возрастной группе 30-39 лет - 15% (111/740) при СД 1; 60-69 лет - 10,2% (118/1157) и более 70 лет - 13% (64/491) при СД 2.

Распространенность МАУ увеличилась с 23% (174/757) при длительности СД 1 менее 5 лет до 32% (223/697) при длительности более 20 лет и с 32,4% (384/1186) до 43,1% (224/520) при длительности СД 2 менее 5 лет и более 15 лет соответственно. Распространенность ПУ при СД 1 с длительностью менее 5 лет составила 2,5% (19/757), более 20 лет - 24,2% (131/541); при СД 2 с длительностью менее 5 лет - 5% (59/1186), более 15 лет - 17,3% (49/283). Значительное увеличение распространенности МАУ при СД 1 установлено после 5 лет длительности заболевания, ПУ - после 9 лет.



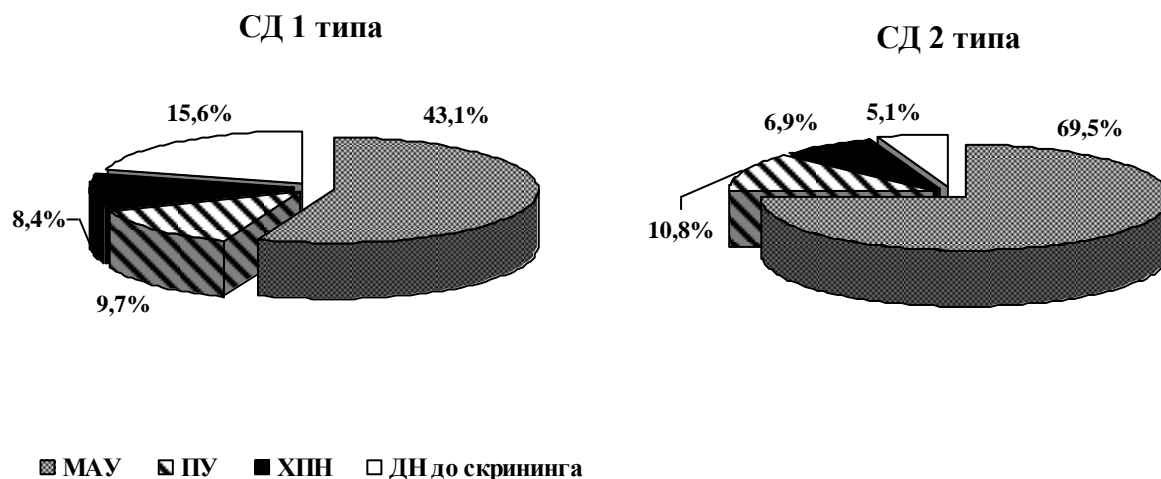
При СД 2 отмечено два пика в увеличении распространенности МАУ: после 5 и 14 лет длительности диабета. Тогда как показатель распространенности ПУ с каждым увеличением длительности СД 2 на 5 лет увеличивался в среднем на 3%.

Получены данные по распространенности хронической болезни почек (ХБП) у больных СД 1 и СД 2. Так, при СД 1 распространенность ХБП 1-2 ст. составила 16,5%, ХБП 3 ст. – 4,2%, ХБП 4-5 ст. – 1,2%, при СД 2: ХБП 1-2 ст. – 23,7%, ХБП 3 ст. – 6,3%, ХБП 4-5 ст. – 0,2%. ХБП 1-2 ст. при СД 1 имели 28,2% (973/3448) и 9,2% (318/3448), при СД 2 - 34,1% (1271/3728) и 7,8% (290/3448) больных с МАУ и ПУ соответственно. Сниженное значение СКФ (<60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>) при СД 1 отмечено у 1,3% (25/1992) больных с НАУ, 4,0% (40/1013) больных с МАУ (из них 6 больных (15,0%) не имели ДР), 26,7% (116/434) больных с ПУ; при СД 2: у 4,3% (86/2003) больных с НАУ, 7,1% (98/1376) - с МАУ (из них 40 больных (41,2%) не имели ДР), 16,9% (59/349) - с ПУ.

Больные со СКФ < 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> по сравнению с больными со СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> были старше по возрасту, имели большую длительность СД, выше уровень САД, холестерина и триглицеридов (p < 0,001). Распространенность ДР в первой группе больных была статистически значимо выше (p < 0,0001). Наибольшая ассоциация уровня СКФ с макрососудистыми осложнениями отмечена при СД 1. Так, распространенность диабетической дистальной полинейропатии у больных со сниженной СКФ достигала 83,7% при СД 1 и 74% при СД 2, синдрома диабетической стопы – 20,7% и 8,7% соответственно. В то время как инфаркт миокарда и инсульт у больных со сниженной СКФ чаще встречались при СД 2 - 14,9% и 9,9% против 4,9% и 4,3% при СД 1.

На момент проведения исследования ДН имели 15,6% (539/3455) больных СД 1 и 5,1% (189/3731) СД 2. Доля новых случаев ДН выявленных при скрининге составила 24,5% (847/3455) при СД 1 и 34,3% (1278/3731) при СД 2, что соответствовало 61,1% (847/1386) и 87,1% (1278/1467) от общего числа больных с ДН соответственно. Доля больных с МАУ выявленной при скрининге от общего числа больных с ДН при СД 1 составила 43,1% (597/1386), ПУ - 9,7% (134/1386), ХПН - 8,4% (116/1386); при СД 2: МАУ – 69,5% (1019/1467), ПУ - 10,8% (158/1467), ХПН - 6,9% (101/1467) (рис. 2). Больные с впервые установленной ДН на скрининге по сравнению с больными, которым это осложнение диагностировано ранее имели

статистически значимо меньшую длительность диабета: 14 лет [7; 21] и 18 лет [13; 24] соответственно (критерий U Манна-Уитни,  $p < 0,00001$ ) при СД 1 и 9 лет [5; 15] и 13 лет [8; 18] соответственно (критерий U Манна-Уитни,  $p < 0,00001$ ) при СД 2.



**Рис. 2 Доля больных с диабетической нефропатией выявленной при скрининге от общего числа больных с диабетической нефропатией при сахарном диабете**

Статистически значимых различий в распространенности микрососудистых осложнений среди больных, проживающих в областных центрах и сельских регионах, получено не было. Однако при СД 1 распространенность ДР и ДН была выше среди больных, проживающих в областных центрах по сравнению с больными из сельских районов. Тогда как жители сельских районов имели выше распространенность АГ по сравнению с жителями областных центров. При СД 2 показатели распространенности ДР были схожи. Распространенность ДН и АГ была выше среди больных областных центров. Частота применения иАПФ, АРА или других антигипертензивных препаратов как при СД 1, так и при СД 2 выше среди жителей областных центров, по сравнению с сельскими районами. Статистически значимые различия установлены для средних значений уровня  $HbA_{1c}$ . Так, больные из областных центров имели ниже уровень  $HbA_{1c}$  по сравнению с сельскими районами: при СД 1 - 8,7 [7,3; 10,1] и 9,2 [7,9; 10,7] соответственно; при СД 2 - 8,1 [6,7; 9,6] и 8,5 [7,2; 10,2] соответственно, критерий U Манна-Уитни,  $p < 0,0001$ . Сравнимые нами группы были сопоставимы по полу и возрасту, однако жители областных центров имели статистически значимо выше длительность СД ( $p < 0,05$ ). Это несомненно имело

значение в формировании более высокого уровня распространенности ДР и ДН среди них. При этом нельзя исключить влияние других факторов риска (генетических, средовых, образа жизни, социально-экономического статуса пациентов), которые в сочетании с основными факторами могли способствовать развитию микрососудистых осложнений.

В хронической декомпенсации углеводного обмена находилось 75,9% (2621/3455) больных СД 1 и 64,1% (2393/3734) - СД 2. Распространенность микрососудистых осложнений практически линейно возрастала с увеличением уровня  $HbA_{1c}$  как у мужчин, так и у женщин. Так, распространенность ДР при СД 1 увеличилась с 27,6% (78/283) и 38,3% (120/313) - мужчины и женщины (соответственно) в группе больных с уровнем  $HbA_{1c} < 7\%$  до 56% (652/1165) и 61% (888/1456) в группе больных с уровнем  $HbA_{1c} > 7,5\%$ . При СД 2 отмечается также тенденция: увеличение распространенности ДР с 22,1% (73/331) и 13,1% (87/663) - мужчины и женщины (соответственно) до 39,4 (263/668) и 45,6% (786/1725). ДН имели 26,1% (74/283) и 32% (106/331) мужчин; 26,5% (83/313) и 24,1% (160/663) женщин с уровнем  $HbA_{1c} < 7\%$  при СД 1 и СД 2 соответственно. Ее распространенность увеличилась до 44,4% (517/1165) и 48,8% (326/668) у мужчин; 44,4% (647/1456) и 43,6% (752/1725) у женщин с уровнем  $HbA_{1c} > 7,5\%$  при СД 1 и СД 2 соответственно.

По данным проведенного опроса 750 обследованных больных отмечено, что 44,3% (332/750) - не проходили обучение в школе «сахарного диабета» (из них 34,3% (114/332) даже не слышали о существовании данных школ), 31,3% (235/750) и 65,5% (491/750) - никогда за весь период заболевания не проводилось определение уровня  $HbA_{1c}$  и МАУ. Один раз в 3-6 мес. кабинет офтальмолога посещали 33,7% (253/750) больных, один раз в год – 48,9% (367/750), 11,5% (86/750) – один раз за весь период заболевания. Высокую распространенность впервые выявленных при проведении скрининга микрососудистых осложнений, неудовлетворительную компенсацию углеводного обмена у основной доли взрослых больных СД частично объясняют полученные данные опроса, которые указывают на недостаточную осведомленность пациентов в отношении своего заболевания и его последствий. Наряду с этим в некоторых регионах нет достаточной лабораторной базы для качественного

определения основного показателя мониторинга компенсации углеводного обмена ( $HbA_{1c}$ ) и раннего маркера поражения почек при СД (альбуминурия).

Риск развития диабетической ретинопатии и диабетической нефропатии у взрослых больных сахарным диабетом 1 и 2 типов

Статистически значимая положительная корреляция ДР получена с длительностью диабета (СД 1:  $r = 0,66$ , 95% ДИ [0,64;0,68],  $p < 0,00001$ ; СД 2:  $r = 0,43$ , 95% ДИ [0,40;0,45],  $p < 0,00001$ ), возрастом больных СД 1 ( $r = 0,19$ , 95% ДИ [0,16;0,22],  $p < 0,00001$ ); с уровнями САД (СД 1:  $r = 0,28$ , 95% ДИ [0,24;0,31],  $p < 0,00001$ ; СД 2:  $r = 0,11$ , 95% ДИ [0,08;0,14],  $p < 0,00001$ ) и ДАД (СД 1:  $r = 0,23$ , 95% ДИ [0,20;0,26],  $p < 0,00001$ ); МАУ (СД 1:  $r = 0,37$ , 95% ДИ [0,34;0,40],  $p < 0,00001$ ; СД 2:  $r = 0,23$ , 95% ДИ [0,20;0,26],  $p < 0,00001$ ) и  $HbA_{1c}$  (СД 1:  $r = 0,15$ , 95% ДИ [0,12;0,18],  $p < 0,00001$ ; СД 2:  $r = 0,30$ , 95% ДИ [0,27;0,33],  $p < 0,00001$ ). Статистически значимая положительная ассоциация степени выраженности ДР установлена со степенью выраженности ДН (СД 1:  $r = 0,46$ , 95% ДИ [0,43;0,49],  $p < 0,00001$ ; СД 2:  $r = 0,29$ , 95% ДИ [0,26;0,32],  $p < 0,00001$ ).

ДН статистически значимо положительно коррелировала с длительностью СД (СД 1:  $r = 0,36$ , 95% ДИ [0,34;0,39],  $p < 0,00001$ ; СД 2:  $r = 0,23$ , 95% ДИ [0,20;0,26],  $p < 0,00001$ ); с уровнями САД (СД 1:  $r = 0,26$ , 95% ДИ [0,23;0,29],  $p < 0,00001$ ; СД 2:  $r = 0,18$ , 95% ДИ [0,15;0,22],  $p < 0,00001$ ) и ДАД (СД 1:  $r = 0,23$ , 95% ДИ [0,19;0,26],  $p < 0,00001$ ; СД 2:  $r = 0,12$ , 95% ДИ [0,09;0,16],  $p < 0,00001$ );  $HbA_{1c}$  (СД 1:  $r = 0,15$ , 95% ДИ [0,12;0,19],  $p < 0,00001$ ; СД 2:  $r = 0,17$ , 95% ДИ [0,14;0,22],  $p < 0,00001$ ), холестерина (СД 1:  $r = 0,20$ , 95% ДИ [0,17;0,23],  $p < 0,00001$ ), триглицеридов (СД 1:  $r = 0,20$ , 95% ДИ [0,18;0,23],  $p < 0,00001$ ).

Наибольший абсолютный (AR) и относительный риск (RR) развития ДР был связан с длительностью диабета более 5 лет, с уровнем  $HbA_{1c}$  более 7%, с наличием ДН и АГ (критерий  $\chi^2$ ,  $p < 0,0001$ ) (табл. 5). Обращает на себя внимание, что относительный риск развития ДР у больных СД 1 статистически значимо выше у женщин, чем мужчин  $RR = 0,9$ , 95%ДИ [0,84;0,96] и в группе больных в возрасте старше 30 лет  $RR = 1,4$ , 95%ДИ [1,28;1,48].

Наибольший абсолютный и относительный риск развития ДН был связан с длительностью диабета более 5 лет, с уровнем  $HbA_{1c}$  более 7%, с наличием ДР и АГ (табл. 6). Обращает на себя внимание, что относительный риск развития ДН у

больных СД 2 статистически значимо выше у мужчин, чем женщин (RR = 1,2, 95% ДИ [1,06;1,25]).

Таблица 5.

**Абсолютный и относительный риск развития диабетической ретинопатии у больных сахарным диабетом**

| Показатели            |         | СД 1 |        |                      | СД 2 |        |                     |
|-----------------------|---------|------|--------|----------------------|------|--------|---------------------|
|                       |         | n    | AR (%) | RR [95%ДИ]           | n    | AR (%) | RR [95%ДИ]          |
| Длительность СД (лет) | менее 5 | 757  | 5,7    | 11,8*<br>[8,83;15,8] | 1187 | 12,5   | 3,6*<br>[3,10;4,24] |
|                       | более 5 | 2698 | 67,0   |                      | 2544 | 45,2   |                     |
| ДН                    | нет     | 2068 | 39,0   | 1,9*<br>[1,82;2,05]  | 2264 | 25,4   | 1,9*<br>[1,77;2,11] |
|                       | есть    | 1387 | 75,3   |                      | 1467 | 49,2   |                     |
| HbA <sub>1c</sub> (%) | менее 7 | 542  | 32,5   | 1,8*<br>[1,56;2,01]  | 944  | 15,7   | 2,6*<br>[2,26;3,07] |
|                       | более 7 | 2913 | 57,5   |                      | 2787 | 41,3   |                     |
| АГ                    | нет     | 2000 | 41,1   | 1,7*<br>[1,62;1,83]  | 660  | 27,9   | 1,3*<br>[1,14;1,48] |
|                       | есть    | 1455 | 70,8   |                      | 3071 | 36,3   |                     |

\* -  $p < 0,0001$ , критерий  $\chi^2$

Таблица 6.

**Абсолютный и относительный риск развития диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом**

| Показатели            |         | СД 1 |        |                     | СД 2 |        |                     |
|-----------------------|---------|------|--------|---------------------|------|--------|---------------------|
|                       |         | n    | AR (%) | RR [95%ДИ]          | n    | AR (%) | RR [95%ДИ]          |
| Длительность СД (лет) | менее 5 | 757  | 16,2   | 2,9*<br>[2,44;3,41] | 1187 | 27,6   | 1,6*<br>[1,46;1,79] |
|                       | более 5 | 2698 | 46,8   |                     | 2544 | 44,8   |                     |
| ДР                    | нет     | 1603 | 21,3   | 2,6*<br>[1,39;2,93] | 2433 | 30,6   | 1,8*<br>[1,68;1,96] |
|                       | есть    | 1852 | 56,4   |                     | 1298 | 55,6   |                     |
| HbA <sub>1c</sub> (%) | менее 7 | 542  | 25,6   | 1,7*<br>[1,44;1,94] | 944  | 26,3   | 1,7*<br>[1,48;1,87] |
|                       | более 7 | 2913 | 42,8   |                     | 2787 | 43,7   |                     |
| АГ                    | нет     | 2000 | 29,4   | 1,9*<br>[1,73;2,06] | 660  | 29,4   | 1,4*<br>[1,24;1,60] |
|                       | есть    | 1455 | 55     |                     | 3071 | 41,5   |                     |

\* -  $p < 0,0001$ , критерий  $\chi^2$

Статистическая модель для прогнозирования вероятности развития ДР у взрослых больных СД 1 обладала наибольшей чувствительностью (75,2%) и специфичностью (74,2%). В нее вошли такие факторы риска как длительность диабета более 5 лет ( $\beta = 3,23$ ,  $p < 0,00001$ ), наличие ДН ( $\beta = 1,1$ ,  $p < 0,00001$ ) и АГ ( $\beta=0,95$ ,  $p < 0,00001$ ) и уровень HbA<sub>1c</sub> более 7% ( $\beta = 0,52$ ,  $p = 0,00002$ ), каждый из которых является прогностическим значимым. Вся модель в целом достаточно адекватно описывает взаимосвязь признаков ( $p < 0,00001$ ).

Динамика распространенности микрососудистых осложнений и основных показателей углеводного и липидного обменов у взрослых больных сахарным диабетом 1 и 2 типов по данным проспективного исследования

Проводя анализ данных проспективного исследования, отмечена тенденция к снижению распространенности микрососудистых осложнений. Так, распространенность ДР при СД снизилась на 9,6%: с 41,4% (736/1776) до 31,8% (555/1743),  $\chi^2 = 34,9$ ,  $df = 1$ ,  $p < 0,0001$ ; ДН – на 9%: с 39,6% (704/1776) до 30,6% (533/1743),  $\chi^2 = 31,7$ ,  $df = 1$ ,  $p < 0,0001$ .

Статистически значимые различия установлены для НДР: при СД 1 снижение на 8,8% (с 31,8% (236/742) до 23% (116/504),  $\chi^2 = 11,4$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0,0007$ ) и при СД 2 5% (с 24,5% (253/1034) до 19,5% (241/1239),  $\chi^2 = 8,3$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0,004$ ); для ПДР: при СД 1 снижение на 3,4% (с 7,5% (75/742) до 5,2% (34/504),  $\chi^2 = 4,3$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0,039$ ). Отмечено снижение распространенности всех стадий ДН. Статистически значимые различия были для МАУ при СД 2 снизился на 7,3% (с 32,2% (333/1034) до 24,9% (308/1239),  $\chi^2 = 15,0$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0,0001$ ) и ПУ при СД 1 на 3% (с 5,2% (54/1034) до 3,7% (46/1239),  $\chi^2 = 3,05$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0,081$ ).

За период от первого обследования сократилась доля больных с уровнем HbA<sub>1c</sub> более 7,5% при СД 1 на 12,5%: с 79,5% (589/741) до 67% (337/503),  $\chi^2 = 24,6$ ,  $df = 1$ ,  $p=0,00001$ , при СД 2 на 7,3%: с 66,3% (685/1032) до 59,0% (731/1238),  $\chi^2 = 12,9$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0,0003$ . Средний уровень HbA<sub>1c</sub> стал ниже на 0,8% при СД 1: с 9,2% [7,9; 10,6] до 8,4% [7,1; 9,8] и на 0,5% при СД 2: с 8,5% [7,1; 10,1] до 8,0% [6,8; 9,4] и САД на 10 мм.рт.ст. при СД 1. Также было отмечено снижение доли больных с уровнем холестерина более 5 ммоль/л: при СД 1 с 37,7% (208/742) до 24,4% (123/504),  $\chi^2 = 2,0$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0,155$ ; при СД 2 с 48,7% (504/1034) до 44,3% (549/1239),  $\chi^2 = 4,5$ ,  $df = 1$ ,  $p=0,035$ .

На повторном скрининге нами была установлена положительная динамика в плане снижения распространенности АГ и увеличении доли больных получающих иАПФ и АРА с 23,8% до 27% при СД 1 и с 38,9% до 46,6% при СД 2. Применение гиполипидемической терапии при СД 1 увеличилась с 2,4% до 12,7%. Однако остается на достаточно низком уровне, особенно у больных СД 2 (1,7%), имевших дислипидемию в 42,3% (2003 год) и в 27,2% (2009 год). При этом средний уровень общего холестерина и триглицеридов в изучаемых группах находился в пределах целевых значений. Увеличилась доля больных, которым была проведена лазерная коагуляция сетчатки и витрэктомия, особенно среди СД 1. Однако по данным скрининга и рескрининга 8,8% (2003 год) и 7,1% (2009 год) больных нуждались в проведении лазерной коагуляции сетчатки. Изучена структура сахароснижающей терапии больных СД 2 с учетом наличия микрососудистых осложнений. Так 41,5% больных с ДР, 28% больных с ДН и 41% больных со СКФ < 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> получали инсулинотерапию. Отмечено, что с увеличением степени тяжести микрососудистых осложнений все больше больных диабетом получали в качестве основной терапии заболевания - инсулин. Так, инсулинотерапия была у 37,5% больных с НДР, увеличилась до 49,4% - ПреПДР и достигла 56,9% - ПДР. 24,1% больных, имеющих МАУ, находились на инсулинотерапии, по сравнению с 33,2% больных с ПУ. Однако аналоги человеческого инсулина получали только 10% от общего числа больных с ДР (из них 77% - СД 1) и 8,7% от общего числа больных с ДН (из них 76% - СД 1). Основная доля пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП), используемых для лечения больных с ДН, приходилась на препараты производных сульфанилмочевины (глибенкламид - 33,2%, гликлазид - 23,5%) и бигуанидов - 32,3%. Глимепирид применялся у 3,6% больных с ДН, репаглинид - 4,6%, гликвидон - 2,4%. По данным проспективного исследования произошли изменения в структуре лечения больных СД 2, так доля больных на инсулинотерапии увеличилась с 12,4% до 18,2%, на комбинированной схеме лечения: с 3,1% до 7,7% и уменьшилась доля больных на монотерапии диетой.

Таким образом, несмотря на повышение эффективности лечебно-диагностической помощи больным, остается ряд проблем в своевременной и качественной диагностике микрососудистых осложнений и применения профилактических мер направленных на предупреждение их прогрессирования.

## Выводы

1. По данным проведенного исследования фактическая распространенность ДР среди взрослого населения 20 регионов РФ составила 53,6% при СД 1 и 34,2% при СД 2; ДН – 40,1% при СД 1 и 39,3% при СД 2. Корреляционный анализ показал наличие сильной связи распространенности микрососудистых осложнений с длительностью СД, уровнем HbA<sub>1c</sub>, АД. Выявленные региональные различия не связаны с указанными выше факторами и критериями, которые использовались для оценки эффективности лечебно-диагностической помощи.
2. Фактическая распространенность микрососудистых осложнений превысила регистрируемую по обращаемости в 1,5-2 раза при СД 1, в 5-9 раз при СД 2. Данные различия обусловлены низким уровнем выявления осложнений СД на ранних стадиях. Так 65,5% и 31,3% больных СД за весь период заболевания никогда не проводилось определение МАУ и HbA<sub>1c</sub> соответственно, 44,3% больных не проходили обучение в школах «сахарного диабета». В значительной степени это касается больных СД 2 трудоспособного возраста.
3. Статистическая модель прогнозирования вероятности развития ДР наибольшей чувствительностью (75,2%) и специфичностью (74,2%) обладала у взрослых больных СД 1. В нее вошли такие факторы риска как длительность диабета более 5 лет, уровень HbA<sub>1c</sub> более 7%, наличие ДН и АГ, каждый из которых являлся самостоятельным прогностически значимым фактором и определял высокий относительный риск развития ДР.
4. С увеличением степени тяжести микрососудистых осложнений увеличивается доля больных СД 2, переведенных на инсулинотерапию. Однако использование более эффективных аналогов человеческого инсулина остается на низком уровне и не превышает 10% от общего числа больных с ДР и ДН на инсулинотерапии. Основная доля ПССП, используемых для лечения больных СД 2 с ДН, приходится на производные сульфанилмочевины и бигуаниды.
5. Положительная динамика распространенности микрососудистых осложнений обусловлена улучшением показателей углеводного обмена (снижение HbA<sub>1c</sub> на 0,8% при СД 1 и 0,5% при СД 2) и АД (снижение САД на 10 мм.рт.ст.), увеличением применения антигипертензивной (в том числе иАПФ, АРА) и гиполипидемической терапии, проведения лазерной коагуляции сетчатки и



вitreктомии, инсулинотерапии у больных СД 2. Указанное позволяет судить о повышении эффективности лечебно-диагностической помощи больным СД.

6. ДР и ДН явились мощными факторами риска развития макрососудистых осложнений. Поэтому их своевременное выявление и лечение позволит предупредить возникновение серьезных макрососудистых осложнений.

### **Практические рекомендации**

1. Проведение контрольных эпидемиологических исследований является обязательным условием контроля эпидемиологической ситуации в отношении СД и его осложнений, а также коррекции данных регистра.
2. Для качественной оценки эффективности лечебно-диагностической помощи больным, необходим мониторинг обучения больных в школах диабета, обеспечения их средствами самоконтроля, определения HbA<sub>1c</sub> и МАУ, плановом обследовании специалистами по основным осложнениям СД.
3. Больным с НАУ и сниженной скоростью клубочковой фильтрации необходимы дополнительное обследование для верификации недиабетических причин, возникновения ХБП.
4. Полученные модели прогнозирования вероятности развития микрососудистых осложнений могут быть использованы для изменения эпидемиологических условий в отношении осложнений СД, а также для оптимизации экономических затрат, связанных с ними.

### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Риск развития сахарного диабета в популяции башкир по данным HLA-генотипирования (соавт. Сунцов Ю.И., Дедов И.И., Болотская Л.Л., Шишкина Н.С., Андрианова Е.А., Максимова В.П., Прокофьев С.А.) // Сахарный диабет, 2006; №2, стр. 2-7.
2. Скрининг осложнений, как метод оценки эффективности лечебно-профилактической помощи больным (соавт. Дедов И.И., Сунцов Ю.И., Болотская Л.Л., Шишкина Н.С., Бессмертная Е.Г., Александрова В.К., Викулова О.К., Кошель Л.В., Бондаренко О.Н.) // Сахарный диабет, 2006; № 4, стр. 38-42.

3. Распространенность диабетической ретинопатии и катаракты у взрослых больных сахарным диабетом 1 и 2 типа (соавт. Сунцов Ю.И., Болотская Л.Л., Миленьякая Т.М., Александрова В.К.) // Сахарный диабет, 2008; №3, стр. 12-15.
4. Скрининг сахарного диабета и его микрососудистых осложнений // Скрининг осложнений сахарного диабета как метод оценки лечебной помощи больным. Авторы Сунцов Ю.И., Дедов И.И., Шестакова М.В., Москва, 2008; стр. 17-35.
5. Распространенность основных осложнений у больных сахарным диабетом в Российской Федерации (соавт. Болотская Л.Л., Сунцов Ю.И.) // Сборник тезисы и доклады IV Всероссийского диабетологического конгресса, Москва 2008, стр. 49.
6. Распространенность поражения почек при сахарном диабете 1 и 2 типов в Российской Федерации (соавт. Сунцов Ю.И., Шестакова М.В., Казаков И.В., Викулова Л.К., Сухарева О.Ю., Мартынов С.А., Трубицына Н.П.) // Сахарный диабет, 2009; № 4, стр. 48-51.
7. Распространенность диабетической нефропатии и хронической болезни почек при сахарном диабете в Российской Федерации (соавт. Сунцов Ю.И. Шестакова М.В., Казаков И.В., Викулова О.К., Сухарева О.Ю., Мартынов С.А.) // Клиническая нефрология, 2010; №3, стр. 45-50.
8. Эпидемиология сахарного диабета и микрососудистых осложнений (Обзор литературы) (соавт. Сунцов Ю.И.) // Сахарный диабет (отправлена в печать).
9. Результаты оценки лечебно-диагностической помощи больным по данным проспективного исследования (соавт. Сунцов Ю.И., Казаков И.В.) // Сахарный диабет, 2010; № 3, стр. 21-23.
10. Оценка лечебной помощи больным сахарным диабетом по данным проспективного исследования (соавт. Сунцов Ю.И., Болотская Л.Л., Казаков И.В.) // Сборник тезисы и доклады V Всероссийского диабетологического конгресса, Москва, 2010.
11. Эпидемиология сахарного диабета и прогноз его распространенности в Российской Федерации (соавт. Сунцов Ю.И., Болотская Л.Л., Казаков И.В.) // Сахарный диабет, 2011; № 1, стр. 15-17.
12. Prevalence of diabetic retinopathy and cataract in adult patients with type 1 and 2 diabetes in Russia (соавт. Дедов И.И., Сунцов Ю.И., Болотская Л.Л., Миленьякая

Т.М., Бессмертная Е.Г.) // The Review of Diabetic Studies, 2009; Vol. 6; № 2, P. 124 – 129.

13. Screening of the diabetic complications, as the indicator of the quality of treatment (соавт. Сунцов Ю.И., Болотская Л.Л., Шишкина Н.С., Бессмертная Е.Г., Александрова В.К., Викулова О.К., Кошель Л.В., Бондаренко О.Н.) // 67th scientific sessions American Diabetes Association (Chicago, IL, 2007), Abstracts Book, 937-P, A245.
14. Trends in the epidemiological situation on diabetes among adult population in Russia (соавт. Сунцов Ю.И., Болотская Л.Л., Казаков И.В.) // EASD (Vienna, 2009). Abstract Book, Vol. PS 4 (290) - S.124.
15. Prevalence of chronic kidney disease among type 2 diabetic patients in Russia (соавт. Сунцов Ю.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Мартынов С.А.) // ERA-EDTA (Munich, 2010). Abstract Book.

**Список сокращений**

АД – артериальное давление

АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II

ГРСД – Государственный регистр сахарного диабета

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДР – диабетическая ретинопатия

ДН – диабетическая нефропатия

ЗПТ – заместительная почечная терапия

ИМТ – индекс массы тела

иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

МАУ – микроальбуминурия

НАУ – нормоальбуминурия

НДР – непролиферативная ДР

н.д. – нет статистически значимых различий

ПДР – пролиферативная ДР

ПреПДР - препролиферативная ДР

ПУ – протеинурия

САД – систолическое артериальное давление

СД 1 – сахарный диабет 1 типа

СД 2 – сахарный диабет 2 типа

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ХПН – хроническая почечная недостаточность

ХБП – хроническая болезнь почек

df – число степеней свободы

HbA<sub>1c</sub> – гликозилированный гемоглобин

p - коэффициент значимости

Me - медиана

n – размер выборки

$\chi^2$  – критерий хи-квадрат