

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ им. И.М. СЕЧЕНОВА
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ

На правах рукописи

Терехова Анна Леонтьевна

**Оптимизация ведения больных с сахарным диабетом 2 типа в
общетерапевтическом стационаре**

14.01.02 – эндокринология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

**Академик РАН, доктор медицинских наук,
профессор Мельниченко Г.А.**

Москва 2015

Оглавление

Оглавление	стр.2
Актуальность работы	стр.5
Цель и задачи	стр.7
Научная новизна	стр.7
Практическая значимость	стр.7
Апробация работы и публикации	стр.9
Объем и структура диссертации	стр.10
Глава 1. Современное представление о пациенте с сахарным диабетом в общесоматической практике (Обзор литературы)	стр.11
1.1 Эпидемиология и социально-экономическое значение сахарного диабета	стр.11
1.2 Патогенез сахарного диабета 2 типа и его поздних осложнений	стр.12
1.3. Сахарный диабет и сопутствующая патология	стр.14
1.3.1 Сахарный диабет и сердечно-сосудистая патология	стр.14
1.3.2 Сахарный диабет и ожирение	стр.20
1.3.3 Сахарный диабет и инфекционная патология	стр.20
1.3.3.1 Сахарный диабет и инфекции мочевыводящих путей	стр.21
1.3.3.2 Сахарный диабет и инфекционные заболевания дыхательной системы, хроническая обструктивная болезнь легких	стр.23
1.3.3.3 Сахарный диабет и инфекционные поражения кожи и мягких тканей	стр.24
1.3.4 Сахарный диабет и злокачественные новообразования	стр.25
1.3.5 Сахарный диабет и заболевания желудочно-кишечного тракта	стр.27
1.3.6 Сахарный диабет и доброкачественная гиперплазия предстательной железы	стр.28

1.4 Относительные риски общей и нозо-специфической смертности, причины смерти больных с сахарным диабетом по данным клинических и патологоанатомических исследований	стр. 29
1.5 Полиморбидность: определение, механизмы развития, структура, методы оценки, особенности лечения, прогноз	стр.38
1.5.1 Полиморбидность в общесоматической практике	стр.38
1.5.2 Полиморбидность и сахарный диабет 2 типа	стр.45
1.5.3 Лечение больных с сахарным диабетом и полипатией	стр.47
1.6 Заключение	стр.49
Глава 2. Материалы и методы исследования	стр.51
2.1 Материалы исследования	стр.51
2.2 Дизайн исследования	стр.52
2.3 Методы статистического анализа данных	стр.52
Глава 3. Результаты исследования	стр.55
3.1 Оценка клинических и патологоанатомических данных пациентов с сахарным диабетом 2 типа	стр.55
3.1.1 Возрастной и гендерный состав, причины смерти, сопутствующая патология, осложнения	стр.55
3.1.2 Анализ сочетаемости заболеваний и риска различных осложнений	стр.68
3.1.3 Оценка клинико-лабораторных данных	стр.82
3.2 Клинико-патологоанатомическое исследование групп больных сахарным диабетом с полиморбидностью и без	стр.84
3.2.1 Возрастной и гендерный состав, причины смерти, сопутствующая патология, осложнения	стр.84
3.2.2 Анализ клинико-лабораторных данных	стр.96
3.3 Анализ расхождений клинического и патологоанатомического диагнозов	стр.96

3.4 Сравнительная оценка клинических и патологоанатомических данных умерших и выживших пациентов с сахарным диабетом 2 типа и инфарктом миокарда	стр.103
3.4.1 Возрастной и гендерный состав, сопутствующая патология, осложнения	стр.103
3.4.2 Оценка клинико-лабораторных данных.	стр.105
3.4.3 Прогнозирование исхода при сахарном диабете 2 типа и инфаркте миокарда	стр.107
3.4.4 Оценка выживаемости больных с инфарктом миокарда и СД 2	стр.110
Глава 4. Обсуждение результатов	стр.116
Выводы	стр.138
Практические рекомендации	стр.139
Список принятых сокращений	стр.140
Библиографический список	стр.142
Приложение	стр.172

Актуальность работы

Распространенность в мире СД 2 типа (сахарного диабета 2 типа) к 2013г достигла угрожающей отметки в 382 млн.человек и продолжает расти.

Инсулинорезистентность, гиперинсулинемия и хроническая гипергликемия, оставаясь нераспознанными и не корригируемыми в течение длительного времени, приводят к тому, что уже к моменту диагностики СД 2 у таких пациентов нередко имеют место АГ и специфические осложнения СД - нейропатия, микро- и макроангиопатии. В 70-90% случаев по данным разных авторов СД 2 сочетается с ожирением. Как показывают исследования, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия и гипергликемия вносят весомый вклад также в развитие и прогрессирование злокачественных новообразований, ХОБЛ (хронической обструктивной болезни легких), заболеваний ЖКТ, наряду с традиционными факторами риска (курение, избыточное и высококалорийное питание и др.). В силу метаболических изменений, специфики иммунного ответа, диабет предрасполагает к инфекционной патологии, относительный риск которой на 21% выше, чем в общей популяции. Кроме того, заболеваемость СД 2 значительно возрастает среди лиц 35-40 лет и старше и достигает максимальных значений в возрастных категориях 60 и более лет [51, 42, 199], что дополняет обозначенный выше список заболеваний, окружающих СД 2, еще и болезнями «старения». Очевидно, что в классической врачебной практике встретить пациента с СД 2 без сопутствующей патологии фактически невозможно: большинство взрослых пациентов с СД 2 страдает по крайней мере еще одним хроническим заболеванием, а 40% больных данной категории имеет их не менее трех [224, 129, 109, 217]. Тяжесть состояния такого пациента обусловлена уже не только наличием и выраженностью гипергликемии, а целевые значения уровня глюкозы крови, в свою очередь, определяются предсуществующим коморбидным фоном. Множественность сосуществующих патологических процессов, или полиморбидность, ухудшает прогноз для жизни, увеличивает вероятность

летального исхода, способствует увеличению длительности госпитализации и росту частоты осложнений после хирургических вмешательств, повышает инвалидизацию и ограничивает возможности реабилитации. [173]. Наряду с ожидаемой полипрагмазией при полиморбидности возможны также недоучет и неудовлетворительная коррекция прогностически важных патологических состояний.

Очевидно, что больному с СД 2 присуща полипатия. Тем не менее, многочисленные отечественные и зарубежные исследования в большинстве своем оценивали распространённость и смертность при СД 2, связанные с конкретной рафинированной патологией, и не анализировали весь спектр имевшихся болезней, т.е. не занимались проблемой полиморбидности при диабете в целом. В подавляющем большинстве случаев при этом материалом для анализа служили результаты обследований отдельных групп пациентов с СД, данные амбулаторных карт, историй болезни, регистров и свидетельств о смерти, т.е. клинические данные. Однако точность прижизненной диагностики не абсолютна, что неоднократно было продемонстрировано в отечественной и зарубежной литературе на примере довольно высокого - более 15% - процента расхождений клинического и патологоанатомического диагнозов по основному заболеванию [26, 25, 44]. Очевидно, что истинность эпидемиологических данных, полученных на основании указанных материалов без проведения секции, сомнительна.

Высокая распространённость СД 2 и спектр окружающей его патологии обуславливают постоянный контакт данной категории больных не только с эндокринологами, но и врачами других специальностей.

Оценка и анализ количественной и качественной структуры заболеваемости, полиморбидности у больных с СД 2, госпитализированных в многопрофильный, но не эндокринологический стационар, на основании материалов аутопсий позволит создать истинный целостный «портрет» такого

пациента. Это в дальнейшем будет способствовать созданию новых решений для оптимизации ведения этой многочисленной группы больных.

Цель исследования

Проанализировать структуру заболеваемости, причины смерти пациентов с СД 2 в стационаре общетерапевтического профиля для последующего улучшения качества лечения этой категории больных.

Задачи исследования

1. Оценить частоту встречаемости и структуру полиморбидности при СД 2.
2. Изучить сопутствующую СД 2 патологию.
3. Изучить причины смерти больных СД 2.
4. Изучить осложнения при СД 2.
5. Проанализировать частоту, структуру, категории и причины расхождений клинического и патологоанатомического диагнозов у больных СД 2.
6. Выявить совокупность факторов, влияющих на прогноз исхода при патологии, являющейся одной из наиболее частых причин смерти у больных СД 2.

Научная новизна

Впервые в отечественной и зарубежной практике проведена комплексная оценка и анализ качественной и количественной структуры заболеваемости, причин смерти, осложнений, полиморбидности у больных с СД 2 по результатам клинико-морфологического сопоставления. Обоснованы направления для оптимизации лечебно-диагностической помощи пациентам с СД 2 типа в стационаре общего профиля.

Практическая значимость

Показана большая распространенность сопутствующей патологии при СД 2 типа: наряду с сердечно-сосудистыми заболеваниями, широко распространены также инфекционно-воспалительная патология, в том числе инфекции мочевыводящих путей, ХОБЛ, желчно-каменная болезнь, злокачественные новообразования. Выявлено, что риск смерти больных с СД 2 больше, чем в популяции, не только от сердечно-сосудистых причин, но и от ишемической

болезни кишечника, ЖКБ, хронического панкреатита и пиелонефрита. Отмечен высокий процент развития таких осложнений, как ТЭЛА, пневмония, желудочно-кишечные кровотечения. Установлено, что чрезвычайно высокая частота полиморбидности присуща СД 2 типа во всех возрастных категориях. Выделены клинически значимые сочетания заболеваний. Показано, что вероятность прижизненной гиподиагностики пиелонефрита, как основного заболевания, при СД 2 почти в 2 раза выше, чем в популяции. Наличие гипергликемии при поступлении ($\geq 11,0$ ммоль/л) и почечной дисфункции значимо ухудшало прогноз внутрибольничной летальности у пациентов с СД 2 и инфарктом миокарда.

Положения, выносимые на защиту:

1. Наряду с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сопутствующая патология других органов и систем вносит значимый вклад в тяжесть состояния и причины смерти пациентов с СД 2.
2. Степень выраженности декомпенсации углеводного обмена является самостоятельным фактором неблагоприятного прогноза исхода инфаркта миокарда у больных СД 2.
3. У пациентов с СД 2 и инфарктом миокарда гликемия при поступлении $< 11,0$ ммоль/л ассоциирована с меньшим риском неблагоприятного исхода заболевания и лучшей выживаемостью.

Личный вклад соискателя выражается в планировании и реализации всех этапов работы: отбор исследовательского материала, систематизация и статистическая обработка полученных данных, анализ результатов исследования. Проведенный автором анализ полученных результатов позволил сделать обоснованные выводы и представить практические рекомендации по результатам выполненной работы.

Реализация результатов работы

Результаты исследования применяются в лечебной работе и научно-образовательной деятельности клиники и кафедры эндокринологии Университетской клинической больницы № 2 ГБОУ ВПО Первый МГМУ имени

И.М. Сеченова Минздрава России, кафедры эндокринологии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России и лечебной деятельности ГКБ №67 им.Л.А.Ворохобова г.Москвы.

Апробация работы и публикации

Апробация работы состоялась на кафедре эндокринологии лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России 20 апреля 2015г.

По теме диссертации опубликовано 3 печатные работы в отечественных научных изданиях, из них 3- в журналах, рецензируемых в ВАК РФ. Результаты работы доложены на Всероссийском конгрессе «Диабет и почка» (май 2009г) в форме публикации тезисов и стендового доклада; на 20 Всемирном диабетологическом конгрессе IDF(октябрь 2009) в форме публикации тезисов и стендового доклада; на Всероссийской Научно-Практической Междисциплинарной Конференции с международным участием «Реабилитация и Профилактика – 2014» в форме публикации тезисов и устного доклада; на VII Всероссийском диабетологическом конгрессе «Сахарный диабет в XXI веке - время объединения усилий» 25-27.02.2015 в форме публикации тезисов и постерного доклада.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1.Терехова А.Л., Зилов А.В., Верткин А.Л., Мельниченко Г.А. Основные причины смерти и сопутствующая патология у больных сахарным диабетом 2 типа по результатам аутопсий.// Сахарный диабет. 2011.- №4.- с.61-64

2. Терехова А.Л., Зилов А.В., Мельниченко Г.А., Верткин А.Л. Расхождения клинического и патологоанатомического диагнозов у полиморбидных больных с сахарным диабетом 2 типа: «цена» ошибки.// Проблемы эндокринологии. 2015;61(1): 41-45 Doi: 10.14341/probl201561141-45

3. Терехова А.Л., Зилов А.В., Мельниченко Г.А., Верткин А.Л. Прогнозирование исхода инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа пожилого и старческого возраста. // Медицинский совет. 2015. -№2.- с 58-62

4. В ФИПС 24.11.2014 подана заявка (№ 2014142793) на изобретение «Способ прогнозирования исхода инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа старше 45 лет на госпитальном этапе», Терехова А.Л., Зилов А.В., Мельниченко Г.А.

5. Терехова А.Л., Зилов А.В. Распространенность патологии почек у пациентов с СД 2 типа по результатам аутопсий. Сборник тезисов. Всероссийский конгресс «Диабет и почки». 17-20.05.2009

6. Terekhova A., Zilov A. Prevalence of an accompanying pathology in patients with type 2 diabetes mellitus by results of autopsies. Сборник тезисов IDF, 10.2009 http://www.ede.gr/pdf/pdf/WDC_programme_book.pdf

7. Терехова А. Л., Зилов А. В. Относительные риски развития фатальных осложнений и смерти от различных причин у больных сахарным диабетом 2 типа по материалам аутопсий. Сборник тезисов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Реабилитация и профилактика». 19-20.10.2014

8. Терехова А.Л., Зилов А.В. Сочетаемость и характер взаимовлияния заболеваний у полиморбидных больных с сахарным диабетом 2 типа по материалам аутопсий. Сборник тезисов VII Всероссийского диабетологического конгресса «Сахарный диабет в XXI веке - время объединения усилий». 25-27.02.2015

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов исследования и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы и приложения. Работа изложена на 177 страницах, содержит 37 таблиц, 15 рисунков. Список литературы содержит ссылки на 63 отечественных и 165 зарубежных источников.

Глава 1. Современное представление о пациенте с СД 2 в общесоматической практике (Обзор литературы)

Еще 60-70 лет назад большую обеспокоенность мировой общественности вызывал рост распространённости инфекционных заболеваний, однако уже сейчас на первый план вышли другие проблемы. Это хронические неинфекционные заболевания, являющиеся основной причиной смертности среди трудоспособного населения в мире, распространённость которых продолжает неуклонно увеличиваться. Суммарный «вес» хронических патологий в мировой заболеваемости по примерным оценкам к 2020г составит 80% [141]. Одно из ведущих мест в числе «неинфекционных» эпидемий занимает сахарный диабет.

1.1 Эпидемиология и социально-экономическое значение сахарного диабета

Число больных диабетом в мире в 2013г составило 382 млн.человек, и по экспертным оценкам к 2035г достигнет 592 млн. [121, 182, 203]. В России на 01.01.2013 число больных с СД составило 3млн.779 тыс. человек [17]. Согласно прогнозу на ближайшие 20 лет, эта цифра увеличится до 5,81 млн., при этом столько же больных не будет выявлено [52].

Сахарный диабет становится причиной летального исхода 4,6 млн.человек ежегодно [121]. По данным ВОЗ на 2008г. СД занимал 9 место в мире (2,2%), и 8-е (2,6%) - в развитых странах по причинам смерти [211]. В Российской Федерации (РФ) на 2011г смертность взрослых больных СД 2 составила 54,8 на 100 тыс. взрослого населения. [52].

В последние годы благодаря повышению качества и эффективности лечебно-диагностической помощи пациентам с СД в РФ смертность больных СД снизилась на 28,4%, а средняя продолжительность жизни к 2012г достигла при СД1 56,7 лет у мужчин и 60,8 лет у женщин, и при СД 2 - 72,4 года у мужчин и 74,5 года у женщин.[21]

На фоне в целом увеличивающейся продолжительности жизни ключевой проблемой при СД становятся его поздние осложнения – микроангиопатии

(ретинопатия, нефропатия), макроангиопатия (инфаркт миокарда, инсульт, гангрена нижних конечностей), невропатии.

Стремительно увеличивающаяся распространённость СД ежегодно наносит странам колоссальный экономический ущерб. За 2013г. на лечение больных СД в мире было потрачено 548 миллиардов долларов [121].

Больные с СД 2 типа составляют до 80-95% от общего числа пациентов с диабетом. Заболеваемость СД 2 значительно возрастает среди лиц 35-40 лет и старше, и достигает максимальных значений в возрастных категориях ≥ 60 лет [51, 42, 199]. С момента дебюта заболевания до установки диагноза и начала лечения у большого числа таких пациентов проходит около 10 лет, отсюда очевидно, что при выявлении диабета у этой категории больных уже обнаруживается достаточно высокий процент специфических осложнений [52, 51].

Высокая частота СД 2 среди других типов диабета, длительный латентный период с момента начала болезни до установления диагноза, дебют заболевания зачастую в трудоспособном возрасте, множественные осложнения, требующие диагностики и лечения, определяют социальную значимость СД 2 и связанное с ним тяжелое экономическое бремя.

1.2 Патогенез сахарного диабета 2 типа и его поздних осложнений

В основе патогенеза СД 2 лежат инсулинорезистентность (ИР) и дисфункция β -клеток поджелудочной железы с дефектом секреции инсулина. Обе составляющих определяют вероятность заболевания: СД не возникнет до тех пор, пока снижение чувствительности к инсулину способно покрываться соразмерным увеличением его эндогенной продукции. Но на фоне прогрессирующей дисфункции β -клеток преодоление ИР становится все менее достижимым, что в итоге приводит к появлению ключевого симптома - хронической гипергликемии. На этапе стремительного снижения толерантности к глюкозе в первую очередь развивается постпрандиальная гипергликемия. Повышение гликемии натощак

возникает, как правило, позднее, уже на фоне неадекватной регуляции глюконеогенеза в печени. Хроническая гипергликемия является определяющей в возникновении метаболических нарушений и микроангиопатий: Stern, Haffner и D'Agostino предложили гипотезу «тикающих часов», согласно которой «отсчет времени» для микрососудистых осложнений начинается с момента развития явной гипергликемии.

Роль хронической гипергликемии в развитии и прогрессировании макроангиопатий была неоднократно и убедительно продемонстрирована в многоцентровых исследованиях UKPDS, (United Kingdom Prospective Diabetes Study) (1998 г.), а также STENO-2 (1999 г.), Kumamoto Study (2000 г.), Eurodiab (2001 г.). Эндотелиальная дисфункция, окислительный стресс, воспаление, ускоренное развития атеросклероза – важнейшие следствия влияния хронической гипергликемии.

Однако было показано, что макроваскулярный риск возрастает уже на этапе формирования ИР еще до развития собственно диабета. [209, 115] ИР приводит к компенсаторной гиперинсулинемии, что позволяет поддерживать нормальный углеводный обмен, но запускает целый каскад патологических механизмов, приводящих к нарушению метаболизма жиров, активации симпатической нервной системы, особенно на уровне почек, опосредующий повышение функционирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, задержку натрия и жидкости, изменение почечной гемодинамики и повышение артериального давления. ИР также тесно связана с развитием эндотелиальной дисфункции.

Дислипидемия, которая отмечается по меньшей мере у половины больных с СД, является самостоятельным мощным фактором риска макроангиопатий. Наиболее характерные для диабета изменения липидного спектра крови это гипертриглицеридемия (ТГ), снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП-ХС), а также повышение холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП-ХС) и холестерина липопротеидов низкой

плотности (ЛПНП-ХС). Еще одной отличительной «диабетической» чертой является окислительная модификация ЛПНП-ХС частиц, которая облегчает их захват артериальной стенкой и тем самым способствует прогрессированию атеросклероза. [174, 175, 22, 23].

Собственно, ИР является центральным звеном в патогенезе атерогенной дислипидемии, артериальной гипертензии и СД 2. Развитие АГ и дислипидемии при СД типа 2 в 50–70% случаев предшествует нарушениям углеводного обмена.

1.3 Сахарный диабет и сопутствующая патология

1.3.1 СД 2 и сердечно-сосудистая патология

Риск развития заболеваний сердца и сосудов у людей с СД в 2-3 раза выше у мужчин и в 3-5 раз у женщин, чем у лиц, не имеющих нарушений углеводного обмена. В соответствии с локализацией и клиническими проявлениями можно выделить: поражения сосудов сердца (ИБС, инфаркт миокарда (ИМ)); поражения периферических сосудов, в том числе и нижних конечностей (хроническое окклюзионное заболевание артерий нижних конечностей, гангрена); поражения сосудов мозга (острое — инсульт и хроническое нарушение мозгового кровообращения). Макроангиопатии являются причиной смерти более 60% больных с СД 2 типа, из которых $\frac{3}{4}$ случаев приходится на ИБС, и $\frac{1}{4}$ - на инсульт и поражения периферических сосудов нижних конечностей. [222, 18, 65, 68]. Ведущую роль в патогенезе макроангиопатий играет атеросклероз, а также связанные с ним атеротромбоз и тромбоэмболия. СД способствует более раннему возникновению и прогрессированию атеросклероза во всех сосудистых бассейнах, увеличивает смертность вследствие каждого из его проявлений [5, 72].

Коронарный атеросклероз при СД имеет более неблагоприятное течение, что отягощает прогноз. Морфологически это проявляется склонностью к поражению одновременно нескольких (2 или 3) коронарных артерий (до 80% случаев мультифокального поражения) с вовлечением их дистальных отделов, более частом развитии окклюзий, нестабильностью и кальцинозом бляшек; функционально — снижением вазодилатационного резерва. Достоверно большее

количество ранимых бляшек и диффузная природа атеросклероза при диабете определяют высокую вероятность развития инфаркта миокарда даже при незначительном и умеренном стенозе коронарных артерий. [68, 45, 11, 111, 71]. Кальцификация является неотъемлемой частью атеросклеротического процесса и практически не выявляется в интактных сосудах. Отмечается положительная корреляция между количеством коронарного кальция и степенью сужения просвета артерии, но эта зависимость носит нелинейный характер. И хотя чувствительность коронарного кальция в отношении гемодинамически значимого стеноза очень высока, вследствие процесса ремоделирования артериальной стенки кальций не концентрируется исключительно в области значимого сужения. [11] Существуют методики, позволяющие количественно оценить коронарный кальций. По результатам исследования А.Н. Кокова и соавт.(2011г) на основании применения мультиспиральной компьютерной томографии, у 80% больных с СД 2 $60,8 \pm 5,9$ лет выявлялся кальциноз коронарных артерий от средней до выраженной степени. [219, 33]. На данный момент нет данных о взаимосвязи между кальцификацией коронарной артерии и вероятностью ее разрыва с развитием коронарного события [45]. Однако, согласно данным Peter D.Reaven и соавт.(2009г), именно кальциноз коронарных артерий являлся фактором, полностью нивелировавшим положительное влияние интенсивного гликемического контроля на риск развития кардио-васкулярных исходов у лиц пожилого и старческого возраста с СД 2: наличие выраженного коронарного кальциноза не позволяло получать преимущества от жесткого гликемического контроля в виде уменьшения числа сердечно-сосудистых событий. [186]

Повышение артериального давления имеют более 70–80% больных СД 2. При СД 2 без сопутствующей АГ риск развития ИБС и инсульта повышается в 2–3 раза, а при присоединении к СД АГ риск этих осложнений еще удваивается даже при удовлетворительном контроле метаболических нарушений. [61, 31, 32, 162].

ИБС у больных с СД встречается в 2-4 раза чаще, чем в общей популяции, и сопоставимо по частоте у мужчин и у женщин, что свидетельствует о риске ИБС среди женщин с диабетом таком же, или даже выше, чем у мужчин. Частота выявления стенокардии среди пациентов с СД 2 по данным разных исследователей составляет 44,2-50,2% [35]. Однако при СД ранняя диагностика ИБС объективно затруднена в связи с высокой распространённостью у таких больных ИБС в безболевого и атипичной формах (одышка, кашель, изжога, тошнота, выраженное утомление), что определяется поражением автономной нервной системы. Так, по результатам исследования Waller и соавт., до 31% больных сахарным диабетом без прижизненных проявлений ИБС имели по данным морфологии выраженное стенозирование по крайней мере одной коронарной артерии. В другой работе признаки ранее перенесенных безболевых ИМ были выявлены приблизительно в 43% вскрытий.[4] Таким образом, длительное «бессимптомное» течение ИБС при СД 2 служит причиной поздней диагностики и повышения риска развития неблагоприятных последствий [63, 1].

Распространенность инфаркта миокарда, как первичного, так и повторного, у больных диабетом выше, чем в общей популяции, и не имеет половых различий по частоте [63]. По данным разных авторов, инфаркт миокарда является причиной летального исхода у 18,5-39,0% больных с СД, при этом смертность таких пациентов, перенесших ИМ в 1,5–2,5 раза выше, чем у лиц без нарушений углеводного обмена.[4, 86, 45] При ИМ высокая внутрибольничная смертность больных с СД обусловлена в значительной степени более частым развитием застойной сердечной недостаточности, а также высокой частотой повторного инфаркта, расширением зоны инфаркта и рецидивированием ишемии. Существующие исследования не подтвердили, что при диабете развивается более обширное поражение сердца, но частота возникновения и выраженность застойной сердечной недостаточности и кардиогенного шока при СД выше, чем это могло бы быть обусловлено размером инфарктной зоны. Данный факт объясняется наличием предсуществовавшей диастолической дисфункции ЛЖ в

рамках диабетической кардиомиопатии, снижающей компенсаторные возможности непораженного (инфарктом) миокарда. Компенсаторные способности интактного миокарда при инфаркте у лиц с диабетом снижены также за счет тяжелого диффузного атеросклеротического поражения коронарных артерий и уменьшенного вазодилатационного резерва эпикардиальных и резистивных артерий в рамках проявлений эндотелиальной дисфункции и окислительного стресса, а также нарушения метаболизма в миокардиоцитах. Дополнительными неблагоприятными факторами являются пониженная фибринолитическая активность крови, повышенная агрегация тромбоцитов, вегетативная дисфункция. [68, 45, 20]. Течение острого периода ИМ нередко осложняется нарушениями ритма и проводимости, развитием острой сердечной недостаточности, отека легких. [137]. По данным исследования Рудаковой Л. Е и соавт. (2011г), фатальными осложнениями ИМ у 17 больных с СД 2 стали: кардиогенный шок (64,7%), отек легких (58,8%), разрывы миокарда (23,5%), фибрилляция желудочков (5,8%). [50]. Наличие тесных взаимосвязей между ССЗ и функциональным состоянием почек лежит в основе концепции кардиоренального синдрома. Почечная дисфункция у пациентов с СД ассоциируется со значительным увеличением риска кардиоваскулярных осложнений и смерти, в том числе при остром коронарном синдроме [11, 58]. Убедительно доказано, что уровень глюкозы крови в остром периоде инфаркта миокарда является достоверным и независимым предиктором отсроченной смертности, и тщательный контроль глюкозы крови является принципиально значимой составной частью лечения острого инфаркта миокарда. Повышенный риск смерти, отмечаемый у больных СД в острый период ИМ, сохраняется в течение нескольких лет. Неблагоприятный прогноз таких больных связывают с рецидивирующей миокардиальной ишемией, дисфункцией левого желудочка, развитием тяжелой сердечной недостаточности, с электрической нестабильностью миокарда, с повторными инфарктами миокарда и инсультами. [3, 152].

СД делит третье-четвертое место с ХОБЛ после АГ и ИБС среди основных причин развития хронической сердечной недостаточности ХСН [41]. У лиц с СД частота ХСН в 2–3 раза превышает таковую в общей популяции [177]. По данным зарубежных исследователей около 10-15% больных СД 2 имеют признаки ХСН. [177;101] В РФ истинная частота ХСН у больных с СД остается недостаточно изученной, а ее выявление - неудовлетворительным даже в условиях специализированного стационара [56]. По результатам работы Литяевой Т.Ю. (2011г), ХСН сочеталась с СД 2 у подавляющего большинства больных: в 78,3% случаев среди мужчин и 83,3% - среди женщин, госпитализируемых в эндокринологический стационар. [37] Патоморфологической и патофизиологической основами развития ХСН при СД являются: миокардиодистрофия, структурное ремоделирование миокарда и сердца в целом, макроангиопатия коронарных артерий и прогрессирование ИБС, нейрокардиопатия [40]. ХСН приводит к значительному повышению смертности больных диабетом: согласно по результатам исследования DIABHYCAR, ежегодная летальность пациентов с СД, у которых развилась ХСН, была в 12 раз выше, чем у больных диабетом без ХСН (36,4 и 3,2 %) [216].

Среди форм острого нарушения мозгового кровообращения выделяют ишемический и геморрагический инсульт, а также транзиторную ишемическую атаку – преходящее ОНМК, при котором симптомы локальной ишемии головного мозга наблюдаются до 24 ч. На долю ГИ приходится 8-20% всех ОНМК. Наличие СД 2 повышает вероятность развития инсульта в 2–6 раз. Доля летальных исходов от ОНМК при СД 2 составляет 23% [29]. Основными механизмами развития церебральной сосудистой патологии при СД2 являются атеросклеротическое поражение крупных и мелких церебральных артерий, нестабильность атеросклеротических бляшек, расстройства микроциркуляции, нарушение реологических свойств крови. Нарушение перфузии глубинных отделов головного мозга приводит к снижению резерва ауторегуляции, т.е. вазодилатации в ответ на ишемию, что способствует развитию мозговых инсультов даже при

отсутствии гемодинамически значимых стенозов экстракраниальных артерий [207]. У больных СД 2 по сравнению с лицами без нарушения углеводного обмена относительно реже встречаются внутримозговые кровоизлияния и достоверно чаще – лакунарные инсульты, обусловленные патологией мелких артерий и атеротромбозом [134]. Высокий уровень глюкозы в острой стадии нарушения мозгового кровообращения достоверно ассоциирован с более высокой летальностью и тяжелой инвалидизацией у больных с ишемическим инсультом [132]. СД также рассматривается как фактор риска хронических расстройств мозгового кровообращения, а также процессов, сопровождающихся прогрессирующим снижением когнитивных функций. Результаты исследований показывают достоверную связь между наличием диабета и риском возникновения как сосудистой деменции, так и болезни Альцгеймера [143, 60].

Поражение артерий нижних конечностей при СД2 встречается в 3–5 раз чаще, чем у лиц без СД. Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей при СД имеет отличительные черты: имеет место дистальный тип поражения и у больных с сопутствующей тяжелой сенсорной нейропатией значительно менее выражена болевая симптоматика. [12]. Около 50% всех нетравматических ампутаций нижних конечностей производится при СД. Летальность у пациентов с СД 2, связанная с облитерирующим атеросклерозом и гангреной нижних конечностей, составляет 9,9%. [29].

Стеноз почечных артерий (СПА), как следствие их атеросклеротического поражения, в настоящее время признается одной из наиболее частых причин развития почечной недостаточности у пожилых больных СД 2 типа. По данным Гордеева А.В. (2002), полученным на основании анализа 327 аутопсий, ишемическая нефропатия была выявлена у 23,8% больных с СД 2. [14]. В результате исследования Шамхаловой М.Ш. (2008г), проведенного с использованием ультразвукового дуплексного сканирования брюшной аорты и почечных артерий, у 58 (36,9%) пациентов с СД 2 был выявлен СПА, из них: у 47 (29,9%) пациентов - односторонний, у 11 (7 %) - двусторонний. [58]

1.3.2 СД и ожирение

Распространённость ожирения среди больных с СД 2 по данным разных авторов не вызывает существенных разногласий и составляет от 70 до 90 % [6, 220, 53, 24].

1.3.3 Сахарный диабет и инфекционная патология

Инфекционная патология вносит значительный вклад в заболеваемость и смертность больных с СД. Относительный риск (RR) ее развития на 21% выше, чем в общей популяции [201]. Метаболические изменения при диабете предрасполагают к развитию инфекций, равно как и инфекции способны усугублять метаболические нарушения, вплоть до развития кетоацидоза, гиперосмолярного некетоацидотического состояния или, напротив, гипогликемии. Ключевыми звеньями патогенеза являются: повышение вирулентности патогенов на фоне гипергликемии; снижение продукции интерлейкинов, фагоцитарной активности, хемотаксиса и подвижности полиморфноядерных лейкоцитов; нарушение моторики желудочно-кишечного тракта и мочевыводящих путей [131, 67]. Гипергликемия и ацидоз вызывают изменения иммунного ответа на клеточном и гуморальном уровнях, что, в основном, обратимо при восстановлении кислотно-щелочного равновесия и нормальных значений гликемии. Хотя точные значения уровня глюкозы крови, выше которых развиваются указанные нарушения, не установлены, по данным, полученным INVITRO, таким пороговым числом считают 200 мг/дл. [92, 208]. Также ряд исследований продемонстрировал, что при уровне гликированного гемоглобина (HbA1c) менее 8% пролиферация мононуклеарных лимфоцитов и их реакция на антиген не нарушены. [131, 67]. Сахарный диабет часто сопровождается развитием микро-/макрососудистых осложнений и полинейропатии, что приводит к снижению перфузии тканей и снижению чувствительности, соответственно, а это в свою очередь - повышает риск травматизации и инфицирования. СД предрасполагает к различным типам

инфекционных проблем, но чаще всего встречаются инфекции кожи и слизистых оболочек, дыхательных и мочевыводящих путей.

1.3.3.1 СД и инфекции мочевыводящих путей

Согласно данным J.Lippert и соавт. около четверти больных с СД, у которых развивается терминальная почечная недостаточность, страдают не диабетической нефропатией, а другими хроническими болезнями почек [146]. По результатам исследования Гордеева А.В. (2002г), согласно данным 327 аутопсий, у пожилых больных СД 2 типа основными почечными заболеваниями являлись диабетический гломерулосклероз – 23,9 %, атеросклеротическая нефропатия – 23,8 % , и в 27,6% случаев - пиелонефрит. Так, риск развития бессимптомной бактериурии и инфекций мочевыводящих путей у больных диабетом выше, чем в популяции, в 2 раза, а распространенность последних по данным разных авторов составляет от 3 до 30% [156, 97, 98]. Ряд исследователей свидетельствует о высокой вероятности дальнейшего прогрессирования ББУ у женщин с развитием пиелонефрита [206, 69], при этом результаты других клинических испытаний выявили, что это состояние не приводит к серьезным осложнениям [205, 107, 196, 156]. ББУ феномен не стабильный, она может исчезать и появляться время от времени без каких-либо вмешательств. Предполагается, что биологические причины бессимптомных и манифестных инфекций мочевыводящих путей сходны, хотя их патофизиология до конца не ясна. В ряде рандомизированных контролируемых исследований рутинная практика выявления и лечения бессимптомных ИМВП у женщин не повлияла на частоту развития манифестных ИМВП или госпитализаций по этому поводу [156]. Таким образом, общепринятая практика проведения антибактериальной терапии для коррекции бессимптомной бактериурии у женщин с СД представляется противоречивой [131].

Мочевые инфекции при СД в большинстве случаев (около 90%) сопровождаются малосимптомным или бессимптомным течением [19], что требует обязательного лабораторного подтверждения в виде клинического и бактериологического исследования мочи. Согласно Kosinas B.S.и соавт.,

частота мочевых инфекций у таких больных достигает 40%, что почти в 3 раза выше, чем в общей популяции [59]. По данным более позднего исследования Ghulam Hussain Baloch и соавт.(2009), включавшего 150 пациентов с СД $53,52 \pm 10,74$ лет, распространенность ИМВП составила 48,3% у мужчин и 58,7% у женщин [108]. В 75-80% случаев ИМВП при СД в инфекционный процесс вовлекаются почки. [194]

Острый пиелонефрит у пациентов с СД развивается в 4-5 раз чаще, чем в общей популяции.[130, 104]. Клиническая картина острого пиелонефрита, при симптоматическом течении, сходна с таковой у больных без СД за исключением склонности к двустороннему поражению. Кроме того, данная категория больных находится в зоне повышенного риска развития таких осложнений как перинефрит, абсцесс почки, карбункул, эмфизематозный пиелонефрит и папиллярный некроз [178, 79]. Около 1/3 перинефральных абсцессов возникает у пациентов с СД, а эмфизематозный пиелонефрит встречается практически исключительно у таких больных. На первом месте среди возбудителей находится *E.coli*, реже выявляются *Staphylococcus aureus*, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacteriaceae* и *Candida albicans* [108, 110], причём статистически значимых отличий в уровнях антибиотикорезистентности между пациентами с СД и без него не регистрируется [131, 155].

Лечение острого пиелонефрита не отличается от такового у больных без СД, но должно быть стационарным, поскольку ухудшение метаболического контроля на фоне инфекционного процесса способно привести к развитию кетоацидоза, гиперосмолярного некетоацидотического состояния, а нарушение иммунного ответа в рамках гипергликемии и ацидоза - к осложнению течения самого пиелонефрита. Кроме того, необходима диагностика и коррекция нарушений моторики мочевыводящих путей, возникающих в рамках автономной диабетической нейропатии. Уровень гликированного гемоглобина и текущее состояние углеводного обмена по данным ряда исследований не влияли на риск развития ББУ и манифестных ИМВП, при этом терапия пероральными

сахароснижающими препаратами и инсулином [97, 98], а также длительность заболевания более 10 лет повышали эти риски у женщин с СД в постменопаузе (55-75 лет) [106].

Особая проблема больных СД 2 типа - частое сочетание нескольких вариантов почечной патологии, взаимно отягощающего характера, имеющих различные механизмы развития и различные темпы прогрессирования, а, следовательно, требующие и различных методов лечения.

1.3.3.2. СД и инфекционные заболевания дыхательной системы, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)

Гипергликемия, нарушение иммунного ответа, нарушение легочной функции, микроангиопатия сосудов легких, повышенный риск аспирации и коморбидность – факторы, предрасполагающие к развитию пневмонии у пациентов с СД [128]. В серии когортных исследований было продемонстрировано, что СД повышает риск развития пневмонии в 1.30-1.75 раз [74,172,124,201,181]; риск смерти от пневмонии у данной категории больных 1.52-1.70 (таб.1). По результатам проспективного исследования Miquel Falguera и соавт. (2005г) наличие СД ассоциировалось с неблагоприятным прогнозом, повышением риска развития плеврального выпота и смерти у больных с внебольничной пневмонией. [165] Спектр патогенов и клиническая картина достоверно не отличались у пациентов с диабетом и без. В подгруппе больных с СД смертность ассоциировалась с наличием множественных очагов инфильтрации легочной ткани ($p=0.004$), сопутствующей патологии ($p=0.004$), а также нефропатии ($p=0.004$) и ангиопатии ($p=0.002$). Выявлено, что диабет является самостоятельным фактором риска развития пневмонии вне зависимости от характера возбудителя. [128, 131].

Все чаще в литературе обсуждается вопрос сочетания СД и ХОБЛ, распространённость которого по данным разных авторов составляет от 2 до 16%. [100]. При морфологическом исследовании паренхимы легких определяется прогрессирование диабетической микроангиопатии с вовлечением сосудов легких

у больных ХОБЛ и СД. Также, по современным представлениям до 75-80% обострений ХОБЛ имеют инфекционную природу, в связи с чем, принимая во внимание особенности иммунного ответа при СД, данное сочетание болезней оказывает неблагоприятное влияние на клиническое течение ХОБЛ, способствуя более частым и затяжным обострениям, нарастанию симптомов воспаления слизистой бронхов, интоксикации и дыхательной недостаточности. Сочетание ХОБЛ с СД сопровождается также учащением и более тяжелым течением ИБС, ХСН и АГ. Наличие указанной комбинации заболеваний требует более интенсивной терапии, чем у больных только с ХОБЛ. [54, 39].

1.3.3.3. СД и инфекционные поражения кожи и мягких тканей

Среди инфекционных поражений кожи, мягких тканей и слизистых у больных СД встречаются стафилококковые фолликулиты, поверхностные грибковые инфекции, рожистое воспаление, оральная и генитальная кандидозы. Инфекционно-воспалительный процесс может затронуть любой участок кожи и подлежащих мягких тканей, но чаще всего страдают нижние конечности. Диабетическая периферическая полинейропатия, микро- и макроангиопатия сосудов ног, гипергликемия, нарушение правильной анатомической структуры стопы являются факторами, способствующими возникновению и инфицированию трофических язв у больных СД. Отсрочивание лечения представляет существенный риск потери конечности в результате последующей ампутации. «Синдром диабетической стопы» развивается почти у каждого 7-го пациента с СД; это осложнение, наиболее часто приводящее к госпитализации таких больных и у 12-24% лиц требующее ампутации. За исключением хронического остеомиелита, возбудители инфекций те же, что и у пациентов без СД. Эффективность лечения инфекционных поражений кожи и мягких тканей, а также острого остеомиелита зависит от качества хирургической обработки раны и адекватности подобранной антибактериальной терапии. В случаях с хроническим остеомиелитом результат зависит также от характера кровоснабжения пораженной конечности. Morbach S. и соавт. [167] в своем исследовании выявили,

что факторами риска длительного заживления трофических язв являются значительно выраженное нарушение артериального кровотока и почечная недостаточность. Galkowska Н. и соавт. отмечают, что даже при успешном заживлении трофической язвы, наличие нейропатии повышает риск ее повторного появления на 66%. [105]. Смертность больных с синдромом диабетической стопы определяется предсуществующей коморбидностью, главным образом, как правило, обширным атеросклеротическим поражением сосудистого русла.

1.3.4. СД и злокачественные новообразования (ЗН)

Лица, страдающие сахарным диабетом, в большей степени, чем популяция в целом, предрасположены к развитию, по крайней мере, ряда злокачественных новообразований (ЗН). К их числу относятся рак печени (OR 2.5 95% CI(1.8-3.2)), рак поджелудочной железы (OR 1.82 95% CI (1.66–1.89)), колоректальный рак (RR 1.30 95% CI (1.20-1.40)), рак тела матки (RR 2.10 95% CI (1.75-2.53)), рак молочной железы (RR 1.20 95% CI (1.12-1.28)), рак мочевого пузыря (RR = 1.24, 95% CI 1.08–1.42) и рак почки (RR 1.40 95% CI (1.16-1.69)) [117, 120, 141, 103, 140, 139. 70]. При некоторых других видах ЗН, включая, рак яичника, неходжкинскую лимфому и отчасти бронхокарциному, опубликованные данные значительно различаются от указания на наличие умеренной позитивной взаимосвязи с предсуществовавшим СД до отрицания каких-либо четких закономерностей [87, 7]. С рядом опухолей у СД особые, отличающиеся от представленных выше, взаимоотношения. Так, с раком предстательной железы у диабета в подавляющем числе исследований была обнаружена обратная связь (RR 0.67 95% CI (0.60-0.75)), причем, риск развития рака данной локализации был тем ниже, чем больше лет прошло с момента выявления СД. [75, 193]. Особенностью ассоциации «рак почки-СД» является то, что при доказанном повышенном риске развития этого ЗН, смертность от него у лиц с диабетом не превышает общепопуляционную.[70] И наконец, отметим, что, несмотря на доказанный избыточный риск рака поджелудочной железы при СД 2, между ними существует отрицательная связь по фактору длительности диабета: относительный риск

развития указанного ЗН снижается примерно на 50% при стаже диабета более 5 лет. Это позволяет предположить, что в ряде случаев, СД является ранней манифестацией, первым симптомом еще латентной опухоли. [120, 104, 170].

Большая часть исследований, освещающих тему взаимоотношений рака и СД, к сожалению, не разделяет включённых больных по типу СД. В случае с СД 2, несмотря на то, что диабет и некоторые ЗН (рак колоректальный, эндометрия, молочной железы) имеют ряд общих предрасполагающих факторов, таких как избыточное калорийное питание, низкая физическая активность, ожирение, внесение поправок на указанные факторы не ликвидирует полностью существующий избыточный онкологический риск [141, 103]. Курение предрасполагает к развитию рака мочевого пузыря и почки, однако повышенный риск данных опухолей при СД сохраняется и после внесения соответствующей поправки [139, 70]. Таким образом, не только общие/сходные факторы риска, но и патофизиологические аспекты самого СД 2 обуславливают предрасположенность таких больных к развитию ЗН. Краеугольным камнем, среди факторов, способствующих повышению онкологического риска у пациентов с диабетом 2 типа, сейчас считают ИР/гиперинсулинемия. Пока менее ясно, какое место в этом отношении следует отводить системе инсулиноподобных факторов роста, обладающей многочисленными эффектами, не связанными с нарушениями углеводного обмена. [139, 140, 141]

Во многих исследованиях было неоднократно и убедительно продемонстрировано, что наличие СД при всех формах рака повышает общую (в среднем на 30-40%) и онко-специфическую смертность больных. [148, 119, 191, 120, 139, 140, 141, 103, 117]. Очевидно, что СД 2 ассоциируется в высокой частотой сопутствующей кардио-васкулярной патологии, что может ухудшать выживаемость. В крупном популяционном исследовании Lonneke V. Vande Poll-Franse и соавт. (2007г) выявили, что многочисленные осложнения, присущие СД, часто ограничивали возможности клиницистов в выборе метода лечения ЗН (противопоказания к операции, химиотерапии), и это, безусловно, снижало его

общую эффективность. Однако и после внесения поправок на возраст, пол, стадию опухолевого процесса и вид лечения, сопутствующую патологию, сохранялся избыточный риск общей и онко-специфической смертности. Учитывая вышесказанное, авторы высказывают предположение о меньшей чувствительности раковых клеток больных с СД к полихимио- и лучевой терапии, что определенно подлежит дальнейшему изучению.[148] СД 2 и связанные с ним ИР/ГИ являются факторами неблагоприятного прогноза относительно риска рецидива опухолей [148, 119, 191]. Однако, несмотря на достаточно неутешительную картину сочетания ЗН и диабета, все же показано, что контроль гликемии позволяет улучшать клинические исходы у таких больных. [191]

1.3.5. СД и заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)

Поражение ЖКТ при СД далеко не ограничивается только развитием и прогрессированием гастроэнтерологической формы диабетической автономной нейропатии, которая наиболее ярко проявляется поражением пищевода, желудка и кишечника [36, 202]. Все большее внимание обращает на себя вовлечение в патологический процесс гепатобилиарной системы, ассоциированное с диабетом. По данным эпидемиологических исследований, при СД значительно чаще, чем в общей популяции, встречаются такие заболевания, как неалкогольный стеатоз печени и стеатогепатит, цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома и желчнокаменная болезнь (ЖКБ) [57].

Термин «неалкогольная жировая болезнь печени» (НЖБП) охватывает целый ряд заболеваний — стеатоз, стеатогепатит и цирроз. Морфологические изменения при этой патологии сходны с алкогольным поражением печени [57]. Распространенность НЖБП у пациентов с СД по разным данным колеблется от 34 до 78%, а при сочетании с ожирением достигают 100 %, морфологически при этом около 50% составляют стеатогепатиты, и 19% циррозы [212]. Важную роль в развитии жирового гепатоза играет ИР, способствующая усилению липолиза и, следовательно, повышению количества циркулирующих в крови жирных кислот. Это приводит к дисбалансу между поступлением жирных кислот в печень и их

оксидацией и накоплению липидов в гепатоцитах. Предрасполагающим фактором развития цирроза печени при СД 2 способен выступать стеатогепатит, однако четкую патофизиологическую связь проследить сложно, поскольку по мере формирования цирроза явления стеатогепатита уменьшаются и исчезают. Дополнительными свидетельствами наличия взаимосвязи между этими заболеваниями служат результаты исследований углеводного обмена, выявившие у 60 % пациентов с циррозом печени нарушение толерантности к глюкозе, а у 20 % — явный СД. [34, 212, 10].

СД рассматривается также как фактор, предрасполагающий к развитию желчнокаменной болезни: частота ЖКБ у пациентов с диабетом вдвое выше, чем в общей популяции. Холелитиаз чаще обнаруживается у больных СД 2 и ассоциируется с такими факторами риска, как пожилой возраст, избыточная масса тела/ожирение, наследственная предрасположенность, употребление алкоголя, атерогенная дислипидемия и женский пол. Однако выявлено, что и у мужчин с СД 2 риск ЖКБ значительно увеличивается [90]. ИР и гиперинсулиемия способствуют повышению литогенности желчи за счет насыщения ее холестерином; дополнительный вклад в усугубление застоя желчи вносит автономная нейропатия, приводящая к замедлению моторики желчных путей [57, 10].

Таким образом, среди патогенетических механизмов поражения печени и желчевыводящих путей при СД существенную роль играют ИР и гиперинсулиемия, продукция провоспалительных цитокинов и автономная нейропатия.

1.3.6. СД и доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ)

Учитывая, что СД2 развивается в пожилом возрасте, он часто сочетается с ДГПЖ [163]. Хроническая гипергликемия, ИР/гиперинсулиемия, ожирение и андрогенный дефицит — ключевые факторы, патогенетически связанные с

повышением риска развития ДГПЖ, что было неоднократно доказано в различных исследованиях [184,116, 183, 93, 55].

1.4. Относительные риски общей и нозо-специфической смертности, причины смерти больных с СД по данным клинических и патологоанатомических исследований

Дополнить представление о качественной и количественной структуре проблем, окружающих СД, можно, опираясь на данные общей и нозоспецифической смертности этой категории больных. По различным данным, относительный риск смерти больных с диабетом варьирует от 1.68 до 2.6 и снижается с возрастом, однако все же остается значимым в сравнении с общей популяцией [150, 83, 166, 96, 200, 125]. Продолжительность жизни пациентов с СД в среднем на 6-7,5 лет меньше, чем лиц без СД, причем, количество «потерянных» лет тем больше, чем раньше был диагностирован СД [200, 86].

Как уже отмечалось ранее, относительный риск смерти от кардио- и церебро-васкулярных причин при СД выше, чем в популяции, по крайней мере, в 2 раза [150, 200, 125]. Среди причин смерти лидируют кардио- и цереброваскулярная патология [89, 226, 168, 84, 83]. Эти данные ранее были более характерны для развитых западных стран и Японии, тогда как в развивающихся странах кардио-васкулярная патология оттеснялась инфекционными болезнями, болезнями почек, включая уремию, и острыми осложнениями СД. В последние годы и в странах с развивающейся экономикой отмечается тенденция к снижению доли инфекционной и повышению сосудистой патологии в структуре причин смерти данной категории больных [89, 83, 161], однако и в настоящее время инфекционная патология у лиц с диабетом во всех популяциях продолжают ассоциироваться с преждевременной смертностью [200].

Отличительной особенностью азиатских популяций является преобладание церебро-васкулярной над кардио-васкулярной смертностью, что было продемонстрировано в недавнем многонациональном, мультицентровом исследовании [200], а также в работах Masafumi Katakura и соавт. [136] и Chin-

Hsiao Tseng и соавт. [83]. В формировании указанных различий, безусловно, неизменной остается роль таких факторов риска, как ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия, однако, вероятно, имеют значение и определенные генетические предпосылки.

По мнению авторов мультицентрового, многонационального исследования, существенный вклад в снижение продолжительности жизни, не связанное с сосудистыми причинами, у лиц с СД вносят злокачественные опухоли [200]. Сахарный диабет повышает риск смерти от колоректального рака, рака печени, поджелудочной железы, мочевого пузыря, молочной железы и эндометрия. [120, 139, 140, 141, 103, 117].

Структура смертности больных с СД и относительные риски смерти от различных причин, согласно результатам ряда исследований, приведены в таблице 1.4.1 [223, 114, 150, 83, 166, 96, 200, 125, 226, 136].

Таблица 1.4.1. Относительные риски (RR) и причины смерти больных с СД 1 и СД 2 по данным клинических исследований

Исследования											
	Janeczko D и соавт., Польша, 1973-1983, n=4591	Wei SY и соавт., Китай, 1987-1990, n=151	Ken Gu и соавт., США, 1971-1993, n=710	Christopher L. Morgan и соавт., Англия, 1993-1996, n=1694	Edward F. Tierney и соавт., США, 1993-1996, n=4287	Katakura M. и соавт., Япония, 1998-2001, n=413	Woodward M. и соавт., мета-анализ 38 исследований, 2003, n=4873	Chin-Hsiao Tseng, Тайвань, 1995-2001, n=256036	Mohan V. и соавт., Индия, 1996-2004, n=143	Zargar A H и соавт., Индия, 1997-2005, n=741	Thompson и соавт., мета-анализ 97 исследований, 2011, n=123205
Риск смерти от всех причин	2.0				2.6		1.68	1.63	1.9		1.8
Относительный риск (RR) смерти:											
ССЗ	2.7				2.9		1.97				2.32
ЦВБ					2.4		2.02				
ЗН					1.7		1.21				1.25
Заболевания почек					2.1		2.93				3.02
Инфекции							1.98				2.39
Пневмония					1.7		1.52				1.67
Причины смерти, %											
Инфекции		25,8	6,4					6,4		40,9	
Все ССЗ		18,5 (ССЗ)	47,1	49,1 (ССЗ)	38,0			9,0	52,9 (ССЗ)		
ИБС			44,2							16,9	
ИМ				18,7		4,12					
ЦВБ		11,3	25,1		8,6	9,26 (инсульт)		10,5 (инсульт)		13,2	
ЗН		12,0	15,0	18,3	16,3	12,35		18,5		4,2	
ХОБЛ			9,0	3,42	2,5				9,1	6,9	
Уремия		8,6	8,7					4,8	23,5	39,8	
Острые осложнения СД		1,3		7,91	15,3			28,8		9,2	
Пневмония и грипп			11,0	7,2	2,9						
Заболевания ЖКТ		5,3 (болезни печени)	5,8	3,72				7,9			

Во многих исследованиях смертность больных СД изучается без учета его типа, что создает общую картину, но не дает четкого представления об отличительных особенностях изучаемых показателей в зависимости от типа диабета. Как показал анализ литературных данных, проведено не так много клинических исследований, целью которых было изучение общей и нозо-

специфической смерти больных с СД 2. Результаты ряда из них представлены в таблице 1.4.2 [192, 190, 197, 214, 82, 126, 171, 142, 118].

Таблица 1.4.2. **Причины и относительный риск смерти от разных причин больных с СД 2 по данным клинических исследований**

Исследования									
	Reunanen A., Финляндия, 1983, n=241	Sasaki A и соавт., Япония, 1989, n=1939	Uehara M и соавт., Япония, 1996, n=880	Chen KT и соавт., Тайвань, 1999, n=766	Roberto de Marco и соавт., Италия, 1986-1991, n=7148	Janeczko D и соавт., Польша, 1973-1995, n=4420	Morrish NJ и соавт., многонациональное исследование, 2001, n=4713	Leelawatana R и соавт., Таиланд, 1997-2001, n=229	Helen L. Lutgers и соавт., Нидерланды, 2001-2007., n=973
Риск смерти от всех причин	2.0			2.2	1.42	2.0			
Относительный риск (RR) смерти от:									
ССЗ				4.6	1.34	3.0			
ЦВБ				1.9	1.48				
ЗН			1.48	0.7					
Заболевания почек				8.8					
Заболевания ЖКТ					1.83 (цирроз печени - 2.52)				
Причины смерти, %									
Инфекции								31,0	
Все ССЗ	70			29,8	40,4		52,0	24,13	47,27
ИБС		19,5	20,5		13,5				
ЦВБ		16,7	14,5	13,0	9,9				
ЗН		25,0			20,9				
ХОБЛ					5,3				
Уремия		13,1	12,0	11,4			11,0		
Острые осложнения СД		1,3		13,0	14,4				
Заболевания ЖКТ		6,4 (цирроз печени)		3,72	6,9 (цирроз печени 4,4)				

Повышенный риск смерти от всех и нозо-специфических причин, особенно кардио-васкулярных, определяется у больных в первые 5 лет после установки диагноза «СД 2 типа» и снижается с возрастом [192, 138]. Авторы крупного мета-анализа оценивали вероятность летального исхода у пациентов с СД 2 в зависимости от возраста его выявления. Было определено, что при выявлении

диабета в возрасте 60-70 лет вероятность летального исхода у пациентов с СД 2 выше, чем в общей популяции, на 38% и 40% у мужчин и женщин, соответственно, и практически сопоставима с лицами без СД 2 при его диагностике в возрасте старше 70 лет (RR1.13 95% CI (0.88–1.45) и RR 1.19 95%CI (0.93–1.52) для мужчин и женщин, соответственно) [135]. Таким образом, диагностика СД 2 в старческом возрасте имеет незначительное влияние на смертность, что подтверждается также результатами более позднего когортного исследования [138], и обусловлено, вероятно, недостатком времени для развития клинически значимых диабетических осложнений.

Указанные данные получены преимущественно на основании анализа результатов прижизненной диагностики или информации с сертификатов смерти, что может несколько исказить реальную картину. Согласно результатам исследования TRIAD, свидетельства о смерти недоучитывают СД среди сопутствующей патологии. Было отмечено, что СД чаще присутствует на сертификатах смерти больных, умерших от ССЗ, и гораздо реже у пациентов, причиной летального исхода у которых стали ЗН, хотя на данный момент накоплено достаточно данных, демонстрирующих прямую связь СД с рядом онкопатологий [136, 161, 200, 96, 120, 139, 140, 141, 103, 117]. Факторами, способствовавшими регистрации СД на сертификате, являлись длительное течение диабета, инсулинотерапия, множественная сопутствующая патология.

По данным Zargar и соавт. [226], напротив, недоучет СД происходил в «кардиологических» свидетельствах о смерти, что могло обусловить низкую частоту фиксации ССЗ как причин смерти у больных СД в развивающемся регионе.

В Российской Федерации, согласно регистрируемым причинам смерти, болезни системы кровообращения занимают лидирующие позиции у лиц пожилого и старческого возраста. Однако, приведенные статистические данные вызывают сомнения, поскольку часто бывают получены на основании минимальной клинической информации о летальном исходе или полном ее

отсутствии, когда смерть больных пожилого и старческого возраста с анамнезом ССЗ происходит вне стационара и в отсутствие медицинского работника. В подобной ситуации врач порой без достаточных оснований в качестве причины смерти чаще всего регистрирует хронические формы ИБС и ЦВБ, хотя у данной возрастной категории пациентов, как правило, имеются две или более патологии, каждая из которых могла бы привести к смерти. При этом среди указанной категории больных, умерших дома, имеет место низкая частота проведения аутопсий: в среднем около 35% по данным МОСГОРСТАТА за 2011г., что оставляет большинство заключений о смерти без морфологического подтверждения [44, 25].

Многочисленные эпидемиологические исследования, проведенные в разных странах (например, в США и Великобритании), доказали что истинные данные не могут быть получены на основе анализа медицинских свидетельств о смерти, выданных без вскрытия, из-за высокого процента ошибочного материала. Аналогичные исследования, проведенные в Москве в 1999 г., показали, что только в связи с низким процентом вскрытий, особенно лиц, умерших вне стационаров, вероятный процент ошибки эпидемиологических данных по причинам смерти населения, например, Москвы, превышает 10%, а для внебольничной смертности, составляющей более 55% от числа всех умерших, — превышает 30% [26].

Точность прижизненной диагностики, даже несмотря на весь комплекс современных методов, не может быть абсолютной. Теоретически точность биологических и медицинских методов исследования не превышает 95%, а специальные расчеты показали, что в идеальных условиях на практике можно достичь показателей 9—10% расхождений диагнозов. В реальности этот процент (расхождения диагнозов по основному заболеванию) в лучших клиниках таких стран, как США, Великобритания и т. д., составляет 15—20%. Таким образом, даже в наиболее современных лечебно-профилактических учреждениях установление истинной причины смерти у 15—20% умерших больных возможно

лишь на аутопсии [26]. По данным МОСГОРСТАТА за 2007-2011гг о наиболее значимых причинах смерти больных (с СД и без него) в стационарах г.Москвы и доле расхождений клинического и патологоанатомического диагнозов, процент расхождений по разным классам заболеваний колеблется от 6 до 25% и в среднем составляет около 15% [25].

Таким образом, при составлении заключения о смерти без патологоанатомического исследования в ряде случаев не исключается, во-первых, недоучет как бы «ситуационно» не значимых клинических данных, и, во-вторых, гипердиагностика (в условиях недостатка информации) патологии, которая, «вероятно», могла привести к летальному исходу. Приведенные два обстоятельства в сочетании с просто объективной недостижимостью 100% точной прижизненной диагностики даже в рамках современного стационара ярко демонстрируют неполноценность данных о смертности населения, получаемых указанными способами без учета результатов аутопсий. Информация о причинах смерти и сопутствующей патологии, полученная из материалов патологоанатомических заключений, имеет неопределимое значение. В России изучение причин смерти и сопутствующей патологии в свете аутопсии и с фокусом, обращенным именно на больных с СД, не проводилось, а в мире - крайне мало, большая часть из которых датирована второй половиной XX века. Результаты приведены в таблице 1.4.3 [210, 225, 104, 218, 187].

Таблица 1.4.3 Причины смерти больных с СД по результатам аутопсий

Исследования Причины смерти, %	Warren и соавт., США, 1948-63, n=1036	Schliack и соавт., Восточная Германия, 1956-70, n=3254	Goto и соавт., Япония, 1958-70, n=3151	Joroni соавт., Канада, 1967-76; n=1144	Gibson D.M. и соавт., Западная Индия, 1991-2004, n=400
Диабетическая кома	1,7	2	4,5	0,1	7,5
Заболевания почек	12,2	5	19,3	5,9	
ИБС	42,3	22	6,5	34,8	12,0
ЦВБ	6,8	11	11,1	9,1	3,5
Другая сосудистая патология	-	-	4,3	10,4	-
Рак	13,8	6	15,9	17,6	5,0
Инфекции	8,5	14	19,4	10,6	23,5
Цирроз печени	1,1	14	7,4	3,7	-

Данные получены на популяциях разных стран, при этом изучались все типы СД. По тройке стран «США-Германия-Канада» с учетом времени проведения исследований, с достоверным различием по странам можно проследить некоторую тенденцию к снижению смертности от метаболических причин, заболеваний почек, и даже ИБС. При этом показатели смертности от ЦВБ, цирроза печени и рака в целом возрастают, а инфекционной патологии - не демонстрируют отчетливой динамики.

Инфекционные и метаболические причины смерти доминируют над сосудистыми в развивающихся странах (Индия), что было отчетливо продемонстрировано в исследованиях T.N. Gibson и соавт. и Zargar АН и соавт. [210, 227]. Однако и в данной категории стран постепенно возрастает и смертность от заболеваний сердечно-сосудистой системы, в частности, атеросклеротического генеза.

Сосудистая патология, как причина смерти, в Японии начинала регистрироваться с 30 лет, а в Индии – с 50 лет, увеличивая свое значение в структуре смертности с возрастом [104, 210]. GE Joron и соавт. при морфологическом исследовании выявляли генерализованный атеросклероз у больных с СД вдвое чаще, чем у лиц без СД [104]. По аутопсийным данным T.N. Gibson и соавт. атеросклероз был выявлен у 58,8% пациентов с СД, причем у 70,6% из них он имел множественную (в 2-х и более местах) локализацию; чаще всего атеросклероз определялся в аорте (43%), коронарных артериях (29,3%), церебральных артериях (14,6%), реже регистрировалось поражение артерий почек (8%), артерий нижних конечностей (4,1%) и мезентериальных артерий (1%) .В целом, атеросклероз стал причиной в 13% смертей больных с СД, причем на 92,3% это был атеросклероз коронарный и на 7,7% - церебральный [210].

Частота ИИ была в 1,5-2 раза выше у больных с СД, при этом частота ГИ - практически сопоставима с общей популяцией [104,170, 225]. MorrisA и соавт. выявили, что для пациентов с СД характерна пролиферация внутрипаренхимальных сосудов головного мозга. Вероятно, подобные изменения играют роль в увеличении числа зон фокальной энцефаломалации и размера очага поражения при инфаркте головного мозга, когда возникает нарушение кровообращения в крупной церебральной артерии [170].

Смертность от ЗН у больных СД, по результатам аутопсийных исследований не выделяется на фоне общей популяции, кроме рака поджелудочной железы, и, в меньшей степени, легких, простаты, прямой и ободочной кишок [104, 73].

У лиц с СД, чаще, чем в общей популяции, регистрировалась тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) [101]. По данным T.N. Gibson и соавт, а также Norhammar A.и соавт. она стала смертельным осложнением в 10% и 7,1% , соответственно [210, 29].

Полноценное сопоставление клинических и аутопсийных данных по смертности больных с СД невозможно в силу ряда причин. Во-первых,

исследования проводились на разных популяциях; во-вторых, они относятся к разным временным периодам (патолого-анатомические - 1948-2004гг, клинические – 1989-2011гг); в-третьих, в одноименных группах причин смерти в разных исследованиях объединялся нередко различный состав конкретных нозологий; в-четвертых, необходимо учитывать процент неизбежных ошибок прижизненной диагностики.

Принимая во внимание продемонстрированный широкий спектр проблем, окружающих СД 2, можно с уверенностью утверждать, что в классической практике эндокринолога и терапевта практически невозможно встретить пациента с СД 2 без сопутствующей патологии. Как правило, это исходно больные с комплексом проблем, который можно охарактеризовать термином полипатия.

1.5 Полиморбидность: определение, механизмы развития, структура, методы оценки, особенности лечения, прогноз

1.5.1 Полиморбидность в общесоматической практике

Понятия полипатия, полиморбидность, мультиморбидность и коморбидность, в литературе применяются как синонимы и определяют собой сочетание у одного больного двух и более патологических процессов, которые могут квалифицироваться как нозологические формы, синдромы, клинико-диагностические признаки и симптомы, патогенетически взаимосвязанные между собой или совпадающие по времени независимо от активности каждого из них (Н.С.Крамер, М.Ванден Аккер). Указанные авторы давали и принципиальное уточнение термину «коморбидность», определяя ее как сочетание нескольких, именно хронических, заболеваний.

В отечественной литературе термины полиморбидность или полипатия применяются для описания трех и более патологических состояний у одного индивидуума.

Патологоанатомы в рамках понятия полиморбидности также используют термин бикаузальный диагноз, когда основное заболевание представлено двумя

нозологическими единицами, и мультикаузальный диагноз, когда их три и более у одного человека (Зайратьянц О.В., Кактурский Л.В., 2008). Полипатия характеризуется как состояние крайне неоднородное: заболевания, определяющие ее структуру, по-разному соотносятся друг с другом. Еще в начале 20 века была предложена и в последующем развита концепция трех форм взаимовлияния болезней друг на друга. Так, синтропия («взаимная склонность, притяжение») – это сочетание двух и более патологических состояний; дистропия («взаимное отталкивание») – редко встречающееся одновременно у одного человека сочетание болезней, а нейтропия («нейтральное состояние») – случайное сочетание болезней (Пфаундлер М., Зехт Л., 1921; Lange H.J. 1965; Крылов А.А., 2000; Фрейдин М.Б., Пузырев В.П., 2010) [46, 48].

Во второй половине 20 века отечественные патологи среди этиологически и патологически связанных сочетаний болезней (синтропий, «семейств болезней») выделяли последовательные патологические процессы («цепь болезней») и параллельные процессы. Для болезни, развивающейся на фоне продолжающейся первой болезни (парапроцессы) или возникающей после ее излечения (метапроцессы), обсуждалась равноправность употребления наряду с термином «синтропии» других терминов – «конгломераты болезней», «нозологические мегаформы». Для этой категории сочетаний болезней в отличие от случайных сочетаний (ассоциации, «соседство болезней») предполагаются общие механизмы их развития, которые обозначены для разных сочетаний болезней как «сумма болезней гомеостаза» (Дильман, 1968), «болезни адаптации» (Казначеев, 1980), «сердечно-сосудистый континуум» (Dzau, Braunwald, 1991; Беленков, Мареев, 2002), синдром «Х» или «метаболический синдром» (Reaven, 1988), апудопатии (Кветной, 1981; Писарев, Киричек, 1990) и др. [48, 38].

Феномен сочетанной патологии у человека в настоящее время привлекает внимание не только клиницистов, но и генетиков. Так, синтропия (дистропия) определяется как природно-видовое явление, неслучайное и имеющее эволюционно-генетическую основу. Неслучайное и устойчивое сочетание

отдельных форм патологии, объединенных сходством патогенеза у индивидуума и его ближайших родственников, может указывать на участие общих генов подверженности развитию определенных патологических составляющих и формированию конкретной синтропии [47, 49]. Выявление и изучение так называемых синтропных генов с перспективой возможного влияния на них для профилактики и лечения сопряженных с ними заболеваний, представляет колоссальный интерес.

Наряду с генетической предрасположенностью, по мнению Н. С. Kraemer и М. van den Akker, на возникновение мультиморбидности влияют воспаление, хроническая инфекция, ятрогения, инволютивные и системные метаболические изменения, социальный статус, экология. В основе коморбидности, как правило, лежат анатомическая близость пораженных органов, единый патогенетический механизм нескольких болезней, временная причинно-следственная связь между заболеваниями или развитие одной болезни как осложнение другой [236, 229, 111]. Для лучшего понимания связи полипатии с единой причиной или едиными механизмами патогенеза заболеваний, введено деление коморбидности по синдромальному и нозологическому принципу. Выделены причинная, осложнённая, ятрогенная, неуточненная и «случайная» полиморбидность.

Причинная коморбидность – вызвана параллельным поражением органов и систем, которое обусловлено единым патологическим агентом, например, системное поражение при коллагенозах.

Осложнённая коморбидность – результат основного заболевания, проявляется обычно через некоторое время после его дестабилизации в виде поражения органов-мишеней.

Ятрогенная коморбидность – следствие вынужденного негативного воздействия врача на пациента при условии заранее установленной опасности той или иной медицинской процедуры, например.

Неуточнённая коморбидность — предполагает наличие единых патогенетических механизмов развития заболеваний, составляющих данную

комбинацию, но требует проведения ряда исследований, подтверждающих данную гипотезу.

«Случайная» коморбидность — исходная алогичность сочетания заболеваний не доказана, но в скором времени может быть объяснена с клинических и научных позиций. [111].

Для четкого обозначения спектра болезней, окружающих больного с полипатией, в формулировке клинического и патологоанатомического диагнозов принято выделять основное и фоновые заболевания, их осложнения и сопутствующую патологию. [27, 28]

Основное заболевание - та нозологическая форма, которая сама или вследствие осложнений вызывает первоочередную необходимость лечения в данное время в связи с наибольшей угрозой жизни и трудоспособности.

Конкурирующие заболевания — это нозологические формы, имеющиеся одновременно у больного, взаимонезависимые по этиологии и патогенезу, каждое из которых само по себе или через свои осложнения могло быть причиной смерти.

Сочетанные заболевания — болезни с разными этиологией и патогенезом, каждая из которых в отдельности не является причиной смерти, но, совпадая по времени развития и взаимно отягощая друг друга, они приводят к смерти больного.

Фоновое заболевание — способствует возникновению или неблагоприятному течению основного заболевания, повышает его опасность, способствует развитию осложнений.

Осложнения — патогенетически связанные с основным заболеванием синдромы и нозологии, способствующие неблагоприятному исходу болезни, вызывая резкое ухудшение в состоянии больного.

Сопутствующие заболевания — нозологические единицы не связанные этиологически и патогенетически с основным заболеванием.

Учитывая многообразие механизмов формирования полипатии, патологические состояния у пациента с мультиморбидностью встречаются с разной частотой и в разных сочетаниях.

Гендерные отличия в распространенности полипатии и вариантах сочетания нозологий, согласно результатам разных исследователей, выявляются не всегда [163, 78, 77, 124]. При этом социально-экономический статус на количественную и качественную составляющую полиморбидности оказывает безусловное влияние [125].

Число коморбидных заболеваний существенно увеличивается с возрастом. Предполагается, что в основе этого лежат две причины: повышение выживаемости людей после острых заболеваний, и увеличение продолжительности жизни, закономерно приводящее к накоплению с возрастом дегенеративных болезней. [62]. По разным данным, частота полиморбидности до 19 лет составляет 10%, в молодом возрасте (19-44 лет) она повышается до 69%, в средней возрастной группе (45-64) - до 93%, и в старшей возрастной группе (65 и старше) находится в диапазоне от 53,8 до 98% [163, 77, 124, 103, 222]. При этом число хронических заболеваний, приходящихся на одного пациента, неизменно увеличивается с возрастом: от 2,8 у молодых лиц до 6,4 – у стариков [103]. По результатам российских исследователей, основанным на изучении материалов более трёх тысяч патологоанатомических секций (n=3239) больных соматической патологией, поступивших в многопрофильный стационар по поводу декомпенсации хронического заболевания (средний возраст $67,8 \pm 11,6$ лет), частота коморбидности составляет 94,2 %. У пациентов в возрасте 60-75 лет среднее количество болезней составило 5,4, 76-85 лет – 6,2, 86-90 лет – 4,4, 91-95 лет – всего 3,8. [9]. Некоторое снижение среднего количества заболеваний в старших возрастных группах связано, вероятно, с тем, что до столь преклонных лет доживают лица, имеющие меньшую полиморбидность. Чаще всего в клинической практике встречаются комбинации из 2-х или 3-х нозологий, до 20 % терапевтических больных имеют одновременно 4 болезни, но в редких случаях у

одного пациента сочетаются до 6-8 болезней, и во всех возрастных группах сочетанность болезней выше у женщин, чем у мужчин [9, 46, 48].

Качество жизни, особенно его социальная и психологическая составляющая, имеет обратно пропорциональную зависимость с количеством имеющихся у человека заболеваний [162, 157, 176].

Оценка полиморбидности представляет собой трудную задачу. В настоящее время существует несколько общепринятых методов ее измерения. К таковым относятся – система CIRS (Cumulative Illness Rating Scale), Система CIRS-G (Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics), Индекс Kaplan-Feinstein, Индекс Charlson, Модифицированный индекс Charlson, Индекс сосуществующих болезней ICED (Index of Co-Existent Disease), Индекс GIC (Geriatric Index of Comorbidity), Индекс FCI (Functional Comorbidity Index), Индекс TIBI (Total Illness Burden Index) [89, 148, 160, 167, 136, 82, 95, 200, 115, 150, 96]. Каждая из существующих методик имеет свои преимущества, равно как и недостатки. Анализ полиморбидного статуса одного и того же больного с помощью разных шкал способен дать принципиально разные результаты, что затрудняет суждение об истинной тяжести состояния пациента и осложняет назначение рациональной фармакотерапии. При этом отсутствует единый общепринятый способ его измерения, лишенный недостатков существующих методик.

Помимо несовершенства собственно методик оценки полипатии, на достоверность конечных результатов при изучении полиморбидности не исключается влияние человеческого фактора, уровня профессиональной компетенции врача и в целом точности проведенных диагностических мероприятий. Это связано с тем, что бóльшая часть информации в подобных исследованиях была получена и получается из клинической медицинской документации. Как следствие, в настоящее время распространённость и структура полиморбидности значительно отличаются по данным разных авторов, что, помимо патоморфоза хронических заболеваний, разнородности изучаемых возрастных групп и критериев включения в исследование, связано также с

отсутствием у клинициста единого общепризнанного инструмента для ее оценки [8].

Таким уникальным инструментом может стать аутопсия. Патологоанатомическое исследование позволяет достоверно установить структуру коморбидности и непосредственную причину смерти каждого пациента независимо от его возраста, пола и гендерных характеристик. Статистические данные о коморбидной патологии по результатам секции в значительной степени лишены субъективизма в сравнении с медицинской информацией, полученной прижизненно и основанной на клиническом опыте и квалификации клинициста. Клинико-морфологическое сопоставление также позволяет выявлять недостатки в прижизненной диагностике заболеваний и в перспективе улучшать качество обследования и лечения, снижать число фатальных диагностических ошибок и количество расхождений клинического и патологоанатомического диагнозов [28]. В большинстве же проводимых в настоящее время исследований коморбидности не производится анализ результатов аутопсий, что, очевидно, может давать искаженную диагностическую картину.

Лечение больных с коморбидностью представляет очевидные трудности. Медикаментозная терапия при этом нередко приводит к полипрагмазии, что повышает вероятность развития побочных эффектов лекарственных препаратов, приводит к увеличению стоимости лечения, и как следствие обеих причин - снижению комплаентности. Клинические рекомендации по диагностике и лечению, существующие в настоящее время, за редким исключением применимы лишь к немногочисленной группе больных, страдающих одним или двумя хроническими заболеваниями одновременно, в связи с чем практическая значимость этих рекомендаций для пациентов с полипатией резко снижается [158].

Таким образом, мультиморбидность - явление часто встречающееся и неоднородное, которое увеличивает тяжесть состояния, становится независимым фактором неблагоприятного прогноза у лиц пожилого возраста и больных с

установленной кардиоваскулярной патологией, повышая вероятность летального исхода [193, 111, 80, 144]. Плюрипатология способствует увеличению продолжительности госпитализации, стоимости лечения, росту инвалидизации, препятствует проведению реабилитации, что неизбежно приводит к повышению финансовой нагрузки на национальную систему здравоохранения [173, 185, 127, 222, 184, 204, 189, 76]. Тема полиморбидности является крайне актуальной и уже не относится только к проблемам геронтологии и гериатрии, поскольку хронические болезни все больше "молодеют" [62]. Таким образом, очевидна необходимость создания таких интегральных схем обследования, лечения и наблюдения лиц с полипатией, чтобы оказываемая медицинская помощь была всесторонней и максимально эффективной, а материальные затраты системы здравоохранения на эту категорию больных оптимизированы [224].

Для разработки подобных алгоритмов нужно четко представлять качественную и количественную структуру коморбидности в зависимости от пола и возраста, риски и прогнозы, причины смерти и т.п. Пренебрежение восприятием «портрета» пациента в целом ограничивает возможности клинициста в достижении поставленных целей – не выявленная или не учтенная сопутствующая патология способна снижать качество жизни больного, «отвлекать» его внимание и, тем самым, снижать приверженность к лечению основного, прогностически важного заболевания [129].

1.5.2 Полиморбидность и сахарный диабет 2 типа

Принимая во внимание все вышесказанное, очевидно, что больному с СД 2 присуща полиморбидность с качественным и количественным разнообразием образующих ее нозологических форм. Большинство взрослых пациентов с СД 2 страдает по крайней мере еще одним хроническим заболеванием, а 40% больных данной категории имеет их не менее трех [224, 129, 111, 217]. С одной стороны это патологические состояния, патогенетически связанные собственно с диабетом – с гипергликемией, ИР/гиперинсулинемией. Ярким примером такой цепочки развития событий является сердечно-сосудистый континуум при СД 2

(рис.1.5.2.1) Кроме того, уже многократно было продемонстрировано значение хронической гипергликемии, ИР/гиперинсулинемии также в развитии и прогрессировании ЗН, болезней ЖКТ, дыхательной и мочевыводящей систем при СД. [141, 140, 139, 57, 10, 54, 39, 131, 67].



Рис. 1.5.2.1 Сердечно-сосудистый континуум при СД 2 типа

С другой стороны, существуют проблемы, связанные с диабетом опосредованно: травмы, переломы, суицидальное поведение, что может быть обусловлено снижением зрения, нарушением опорно-двигательных функций, развитием депрессий, снижением качества жизни больных СД. Наконец, следует помнить про заболевания, ассоциированные со старением, частота которых в настоящее время отчетливо возросла, что обусловлено увеличением продолжительности жизни таких больных на фоне улучшения качества лечения самого диабета [129].

Несмотря на все это, проблема полипатии в фокусе СД 2 практически не изучалась. Целью абсолютного большинства клинических исследований был анализ сопряженности диабета с отдельными нозологиями/группами болезней (например, ИБС, патология мочевыводящей системы и др.), при этом не

оценивался весь комплекс заболеваний, одновременно окружавших СД 2, т.е. полиморбидность. Фактически единственным исключением является фрагмент отечественной работы Петрик Е.А., 2011г, где в рамках изучения полипатии у соматических больных, была выделена и охарактеризована также и группа пациентов с СД (630 чел.). На каждого больного с СД в среднем приходилось около 6 заболеваний. Наиболее часто при этом регистрировались АГ (82%), заболевания мочевыводящей системы (79,5%), ХОБЛ (71,4%), ИБС(62%), ЦВБ (34,4%), ИИ (32,5%), ИМ (28,7%). Дополнительной ценностью данной работы было то, что анализ проводился на основании изучения аутопсийного материала, что исключает влияние на результаты возможных ошибок прижизненной диагностики. [46] Однако в работе не учитывался тип СД, не анализировались возрастные различия.

1.5.3. Лечение больных с СД и полипатией

Значение контроля углеводного обмена для снижения скорости прогрессирования микро- и макроваскулярных осложнений СД неоднократно доказывалось в различных исследованиях (UKPDS, DCCT, ACCORD, VADT). Однако, стремление к нормогликемии у пациентов с полипатией не оправданно и не безопасно. У таких больных необходим учет всей сопутствующей патологии, возраста, определение ожидаемой продолжительности жизни для оценки соотношения риск/польза при проведении сахароснижающей терапии.

По данным Elbert S. Huang и соавт., именно наличие, количественная и качественная структура сопутствующей патологии и функциональных нарушений, а не фактический возраст, определяют ожидаемую продолжительность жизни [99]. «Индекс полиморбидности» (количество нозологий у одного больного) (ИП) является основным ориентиром при исходном выборе и коррекции в динамике тактики гликемического контроля [99, 205].

Neda Laiteerapong и соавт. в своем исследовании разделили 750 пациентов 57-85 лет с СД на 3 класса исходя из наличия и сочетания 14 патологий, наиболее часто встречающихся в данной возрастной категории: ХСН, АГ, ИМ, ОНМК, ожирение, ЗН, эмфизема легких, заболевания почек, недержание мочи и кала, артрит, падения в предшествующие 12 месяцев, заболевания щитовидной железы, деменция, депрессия [176]. Результаты исследования коротко представлены в таблице 1.5.3.1. Группы не отличались по возрастному составу. Выявлена прямая пропорциональная связь количества сопутствующих нозологий, но не уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), с риском смерти в течение 5 лет. В связи с этим авторы исследования рекомендуют клиницистам использовать методику отнесения пациента с СД к определенному классу исходя из числа патологий - менее/равно 2-м или более/равно 6-и – с последующей оценкой целесообразности и безопасности интенсивного гликемического контроля [176].

Таблица 1.5.3.1. Полипатия у больных СД в пожилом возрасте

(NedaLaiteerapong и соавт., США, 2005–2006)

Класс пациента в	Распределение больных по классам, %	Средний возраст, (P=0.08)	Качественные особенности класса	Среднее количество сопутствующих патологий [ДИ]	Риск смерти в течение 5 лет, % (P=0.001)	Среднее значение HbA1c,% (P=0.01)
1	326 чел (63%)	67.3	Наименьшая вероятность наличия всех нозологий из числа 14 наиболее распространенных	2.6 [0–5]	9	7.24±0.69
2	149 чел (29%)	69.1	Часто - ЗН, недержание мочи, болезни почек	5.5 [3–9]	17	6.86±0.60
3	33 чел. (9%)	68.7	Наиболее часто - ЗСН, ИМ	6.7 [3–9]	33	7.28±0.61

Жесткий контроль гликемии у больных с СД 2 и низким ИП улучшает исходы относительно кардио-васкулярных событий, при этом поддержание

низкого уровня HbA1c у лиц с СД 2 и высоким ИП не дает подобных преимуществ по итогам 5-летнего наблюдения [112].

Аналогичные данные, но с анализом в качестве конечных точек скорости развития осложнений диабета, ожидаемой продолжительности жизни и среднего количества дней с хорошим качеством жизни, получены в исследовании Elbert S. Huang и соавт.: в любом возрасте при мультиморбидности жесткий гликемический контроль не имел преимуществ перед традиционным [99].

Необходимо учитывать имеющиеся сердечно-сосудистые заболевания, даже если общее число сопутствующих нозологий не превышает 2-х. Исследования ACCORD, ADVANCE, UKPDS, VADT продемонстрировали, что потенциальные риски при жестком гликемическом контроле у больных с СД 2 при наличии выраженной кардио-васкулярной патологии превышают вероятную пользу [180, 213]. Подгрупповой анализ ACCORD, ADVANCE, VADT выявил достоверные преимущества интенсивного контроля глюкозы крови относительно конечных точек (частота нефатальных инфарктов миокарда, нефатальных острых нарушений мозгового кровообращения, сердечно-сосудистой смертности) у лиц с небольшим стажем СД, невысоким исходным HbA1C и/или без кардио-васкулярных заболеваний [205]. У больных пожилого/старческого возраста, с длительным стажем СД, распространенным атеросклерозом, полипатией, тяжелыми гипогликемиями в анамнезе целевые показатели гликемии должны определяться индивидуально, в первую очередь, исходя из критерия безопасности [205, 16].

1.6 Заключение

Ошеломляющие цифры распространения СД по миру, значительный процент инвалидизации, снижение качества жизни и колоссальные расходы государства и самих граждан на медицинское обслуживание определяют высокую социальную значимость этого заболевания. Урбанизация, гиподинамия и ожирение дают прогрессирующий рост заболеваемости диабетом уже в молодом

возрасте, а достижения современной медицины способствуют увеличению продолжительности жизни.

Часто уже с момента выявления сахарному диабету 2 типа присуща полиморбидность, что значительно усложняет работу клинициста, ухудшает прогноз и удорожает лечение.

В ситуации с множественной патологией важно четкое видение и понимание происходящего на каждом из временных этапов: составление нозологического «портрета» больного, «сотканного» из всего сочетания болезней, способных взаимодействовать между собой. Только целостное восприятие картины позволит правильно распределить усилия в борьбе за повышение качества и продолжительности жизни. Нужны дальнейшие исследования с использованием материалов вскрытий и акцентом на СД 2 как лидера среди всех типов СД. Возрождение и повышение значимости аутопсий позволит дополнить представление клинициста объективным и беспристрастным взглядом морфолога в прямом смысле изнутри. Сочетание обоих подходов повышает точность диагностики, что является необходимым стартом для определения дальнейшей тактики лечения, наблюдения или реабилитации.

Глава 2. Материалы и методы исследования

2.1. Материалы исследования

За период 2006-2009гг в ГКБ № 50 г.Москвы было проведено патологоанатомическое исследование тел 4321 пациента, умершего там за время госпитализации. У 439 больных (10,16%) имел место СД 2 в анамнезе: материалом для исследования послужили протоколы аутопсий и истории болезни этих пациентов. Для выявления совокупности факторов, влияющих на неблагоприятный прогноз у больных с СД 2 и инфарктом миокарда, дополнительно были отобраны и изучены истории болезни выживших пациентов с указанным сочетанием нозологий (115 чел.), проходивших лечение в ГКБ № 50 г.Москвы в 2009г. В основе настоящего ретроспективного исследования – статистическая обработка и анализ клинико-морфологических данных.

2.2 Дизайн исследования представлен на рисунке 2.2.1

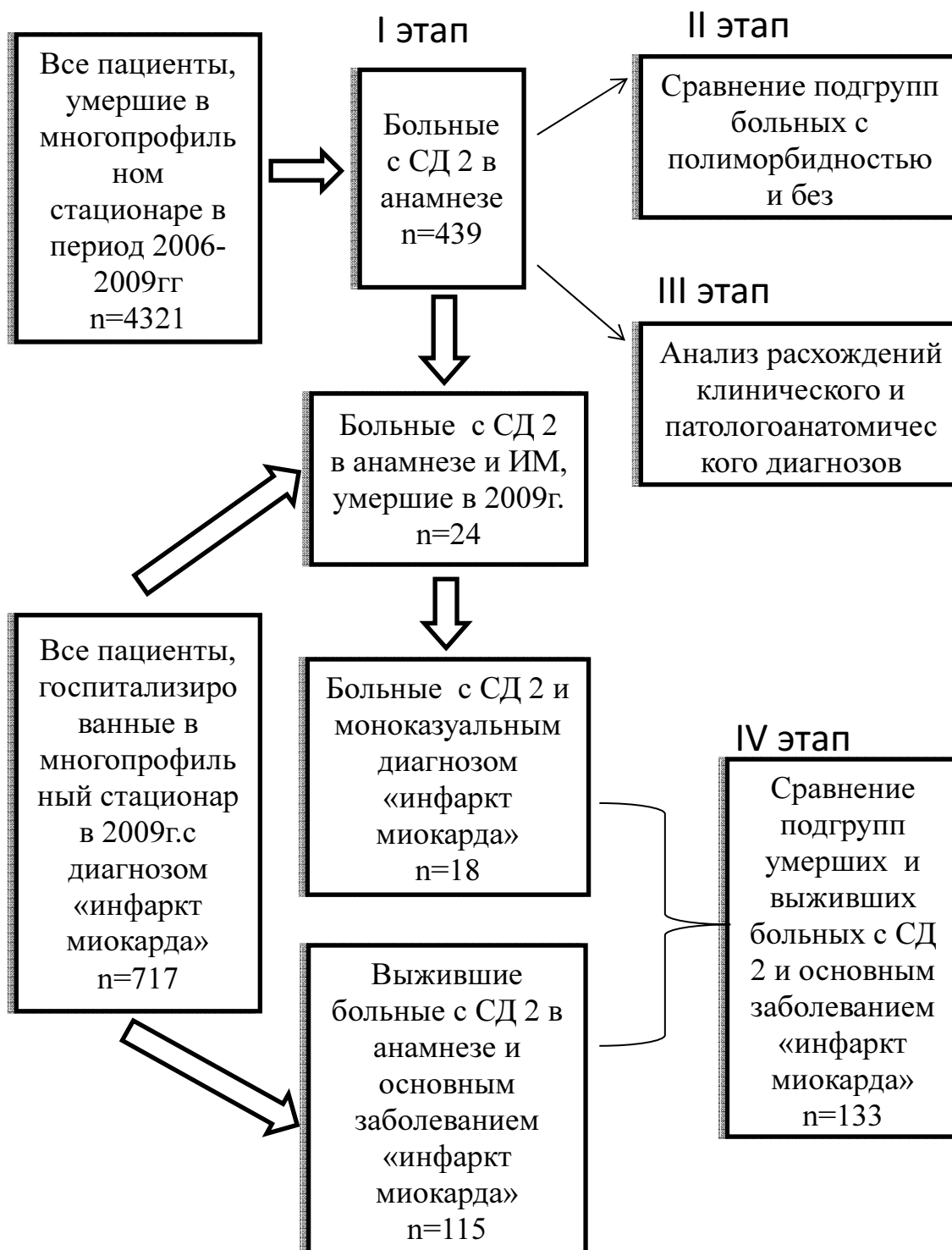


Рис.2.2.1 Ретроспективное исследование и статистический анализ

2.3 Методы статистического анализа данных

На основании данных протоколов патологоанатомического исследования и историй болезни создана база данных.

Статистическая обработка была проведена на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics, версия 21 и Microsoft Excel 2010.

Для определения различий частот значений качественных показателей между группами и подгруппами и оценки статистической значимости этих различий применяли критерий χ^2 ; при небольшом объеме наблюдений совершался переход на уточнённый способ расчета разности частот с анализом таблиц 2x2 для получения точного решения Фишера.

Для межгруппового сравнения ряда количественных величин при подтвержденном нормальном/близком к нормальному распределении использовались методы параметрической статистики, при этом полученные результаты представлялись как $M \pm \sigma$ (среднее значение \pm среднеквадратичное отклонение); достоверность различий средних получали методом дисперсионного анализа. В случае не компактности и/или асимметричности распределения переменной использовались непараметрические тесты с критериями Манна-Уитни и Колмогорова-Смирнова, и данные приводились в виде медианы и 25 и 75 перцентилей ($Me [25;75]$). Различия считали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Анализ взаимосвязи двух переменных проводился методом линейной корреляции по Пирсону (расчет коэффициента линейной корреляции r) с предварительным ранжированием ненормально распределенных величин.

В качестве меры ассоциации, количественно определявшей взаимосвязь между заболеваниями в сформированной паре, использовали показатель отношения шансов (OR) с указанием 95%-доверительного интервала (95% CI) и уровня значимости (p), который считали статистически достоверным при $p < 0,05$. Для сравнительной оценки вероятности развития события при сопоставлении 2-х групп рассчитывали относительный риск (RR) с приведением 95%-доверительного интервала (95% CI) и уровня значимости (p), который считали статистически достоверным при $p < 0,05$.

При построении прогностической модели исхода ИМ у больных с СД 2 изначально произведена ручная линеаризация значимого фактора. В дальнейшем рассчитаны коэффициенты линейной корреляции по Пирсону указанного фактора и ряда других с прогнозируемой величиной (летальность). По факторам, наиболее сильно связанным с прогнозируемой переменной, методом линейной регрессии выработана прогностическая методика, различающая способность которой графически представлена в виде ROC-кривой с рассчитанной площадью покрытия. Анализ выживаемости проводился по Каплан-Майеру, поиск факторов риска выживаемости осуществлялся при помощи регрессии Кокса.

Глава 3. Результаты исследования

3.1. Оценка клинических и патологоанатомических данных пациентов с СД 2

3.1.1 Возрастной и гендерный состав, сопутствующая патология, причины смерти, осложнения.

Среди 439 больных с СД 2 в анамнезе было 118 мужчин (26,9 %) от 46 до 92 лет и 321 женщина (73,1%) от 50 до 94 лет (Рис 1). Средний возраст мужчин составил $72,03 \pm 9,805$ лет, женщин - $74,75 \pm 8,061$ лет ($p=0,003$).

Для последующего сравнительного анализа больные были разделены на подгруппы среднего (45-59 лет) - №1, пожилого (60-74 года) - №2 и старшего (≥ 75 лет) - №3 возраста. Больных ≥ 90 лет (7 чел., 1,6%) объединяли с пациентами группы № 3.. По половому составу подгруппы статистически достоверно не различались. Мужчины были моложе женщин в целом - $72,03 \pm 9,805$ лет vs. $74,75 \pm 8,061$ лет ($p=0,003$), и в группе среднего возраста в частности - $51,42 \pm 4,562$ vs. $55,61 \pm 2,953$ ($p=0,005$) (таб.3.1.1.1, рис.3.1.1.1).

Таблица 3.1.1.1 Половой состав возрастных подгрупп

Возрастные группы		40-59 лет (№1)		60 -74 года (№2)		≥ 75 лет (№3)		Всего		<i>p</i>
		Средний возраст								
		M±б		M±б		M±б		M±б		
муж	N	12	$51,42 \pm 4,56^*$	55	$68,84 \pm 4,59$	51	$80,31 \pm 3,79$	118	$72,03 \pm 9,80^{**}$	* $p=0,005$
	%	40,0		28,6		23,5		26,9		
жен	N	18	$55,61 \pm 2,95^*$	137	$69,69 \pm 3,61$	166	$80,99 \pm 3,73$	321	$74,75 \pm 8,06^{**}$	** $p=0,003$
	%	60,0		71,4		76,5		73,1		
Всего	N	30	$53,93 \pm 4,17$	192	$69,45 \pm 3,93$	217	$80,83 \pm 3,75$	439	$74,02 \pm 8,64$	
	%	100,0		100,0		100,0		100,0		

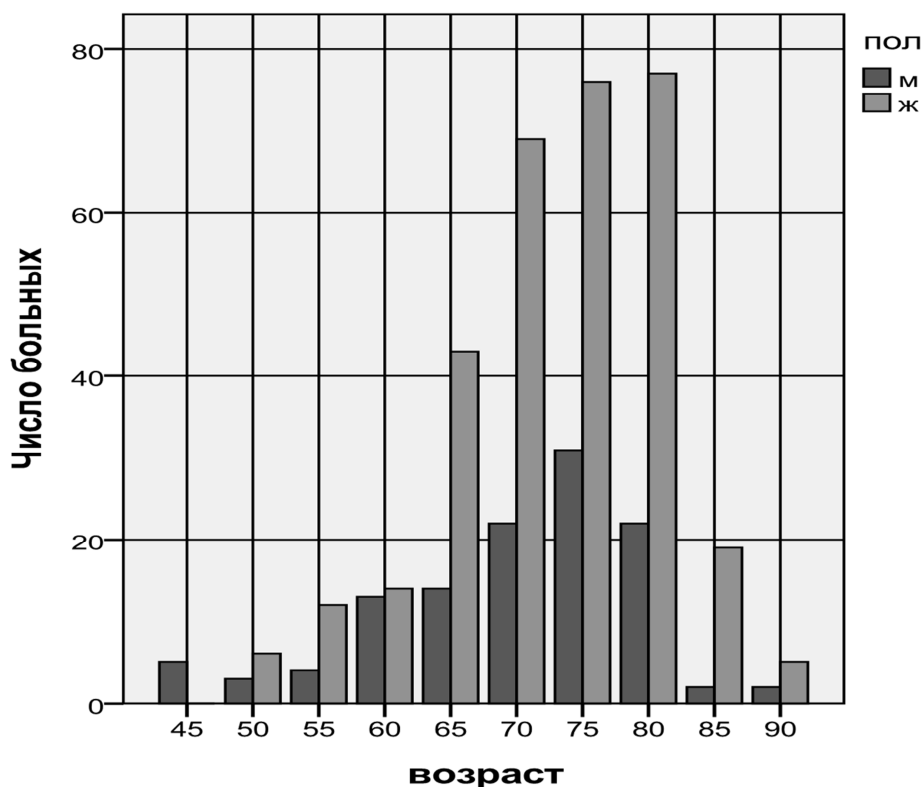


Рис.3.1.1.1 Распределение больных по полу и возрасту

По данной выборочной совокупности и выделенным группам оценивалась патология, сопутствующая сахарному диабету 2 типа. Для выявления гендерных и возрастных отличий ряд патологических состояний рассматривался как в составе групп заболеваний, так и отдельно. Исходя из клинической значимости и частоты выявления, были выделены следующие нозологические формы и группы.

1. Артериальная гипертония (АГ)
2. Хронические формы ишемической болезни сердца (ХИБС): постинфарктный кардиосклероз (ПИКС), хроническая аневризма левого желудочка (ХАЛЖ), крупноочаговый кардиосклероз (ККС) – ПИКС или ХАЛЖ, диффузный кардиосклероз (ДКС)
3. Острая форма ишемической болезни сердца: инфаркт миокарда (ИМ)
4. Хронические формы цереброваскулярной болезни (ХЦВБ): атеросклеротическая энцефалопатия (АЭП), последствия перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения (ППОМНК)

5. Острые формы цереброваскулярной болезни (ОЦВБ): ишемический инсульт (ИИ), геморрагический инсульт (ГИ), внутримозговые кровоизлияния (ВМК)
6. Недостаточность кровообращения (НК)
7. Нарушения ритма и проводимости сердца (НРиП): фибрилляция предсердий (ФП), фибрилляция желудочков (ФЖ), атрио-вентрикулярная блокада (АВ-блокада)
8. Некоронарогенные болезни сердечно-сосудистой системы (НКБС): врожденные и приобретенные пороки сердца, инфекционный эндокардит
9. Заболевания сосудов (ЗС): варикозное расширение вен нижних конечностей, флебиты, тромбозы, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), аневризма аорты
10. Заболевания мочевыводящей системы (ЗМС): инфекционно-воспалительное поражение почек и мочевыводящих путей (ИМВП), мочекаменная болезнь (МКБ)
11. Эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта (ЭЯЖКТ): язвенная болезнь желудка (ЯБЖ) и 12-перстной кишки (ЯБ12пк), острые эрозии или язвы желудка и/или кишечника (ОЭЯЖКТ)
12. Желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК)
13. Цирроз печени (ЦП)
14. Хронический панкреатит (ХП)
15. Желчно-каменная болезнь (ЖКБ): калькулезный холецистит, холангит
16. Ишемическая болезнь кишечника (ИБК)
17. Болезни кишечника (БК): ИБК, дивертикулез, полипы кишечника, спаечная болезнь (СБ)
18. Заболевания дыхательной системы (ЗДС): хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), пневмония
19. Заболевания половой системы (ЗПС): у мужчин – простатит, доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ); у женщин – фиброма яичника, полип эндометрия, миома матки
20. Ожирение

21. Злокачественные новообразования (ЗН)
22. Образования щитовидной железы узловые (ОЩЖ)
23. Доброкачественные новообразования (ДН): аденома надпочечника, доброкачественные опухоли почек, менингеома
24. Патология опорно-двигательной системы (ПОДС): артриты/артрозы, переломы шейки бедра
25. Синдром диабетической стопы (СДС): трофические язвы, гангрена стопы
26. Ампутации по причине СДС (нетравматические) в анамнезе
27. Грыжевые выпячивания
28. Алкогольная болезнь (АБ): алкогольная кардиомиопатия (АКМП), алкогольная энцефалопатия (АлЭП), алкогольный цирроз печени (АЦП)
29. Хроническая почечная недостаточность (ХПН)

В таблице №1 приложения представлены сводные данные, а в таблице №2 приложения и на рис.3.1.1.2 – половые и возрастные различия по частоте выявления отдельных нозологических форм.

Наиболее часто выявляются острые и хронические формы сердечно-сосудистой патологии: АГ – 389 чел (88,6%), ХИБС – 337 чел (76,8%), НК – 231 чел (52,6%), ХЦВБ – 150 чел (34,2%), ИМ – 83 чел (18,9%), МА – 192 чел (43,7%), ОЦВБ – 115 чел (26,2%), одномоментное сочетание ИБС и ЦВБ – 205 чел (46,7%).

Частота выявления АГ коррелирует с возрастом ($r=0,162$, $p=0,001$), независимо от пола. ХИБС также учащается с возрастом ($p<0,001$), причем у женщин это увеличение частоты достоверно значимо после 60 лет ($p=0,001$), а у мужчин – после 75 лет ($p=0,042$). В группе №3 у мужчин ПИКС выявляется чаще (60,8% vs.31,3%, $p=0,000$), а ДКС – реже (19,6% vs.42,2%, $p=0,002$), чем у женщин; в пожилом возрасте у мужчин чаще выявляется ХАЛЖ (20,0% vs. 3,6%, $p=0,001$). Таким образом, по возрастной группе ≥ 75 лет и в целом крупноочаговые изменения в миокарде достоверно чаще имеют мужчины (59,3%vs.38,6%, $p<0,001$). НК, согласно данным морфологического исследования, была более, чем у половины больных (52,6%), причем у женщин в отличие от

мужчин, частота НК значительно увеличивалась после 60 лет (22,2% vs.54,7%, $p=0,007$). У 83 (18,9%) больных был ИМ. В возрасте ≥ 75 лет ИМ несколько чаще развивался у женщин, чем у мужчин (23,5%vs.11,8%, $p=0,048$). ФП у мужчин выявлялась в среднем в 39,0% и одинаково часто в 3-х возрастных группах, у женщин частота ФП достоверно возрастала после 75 лет(38,1%vs.52,4%, $p=0,023$). Частота ИИ и ГИ не имела возрастных и половых различий и в среднем составила – 20,3% и 5,9%, соотв. ХЦВБ у мужчин выявлялась одинаково часто в разных возрастных группах (16,7%, 45,5%, 45,1%, соотв., $p>0,05$), а у женщин - чаще после 60 лет (5,6% vs.30,7% и 34,3%, $p=0,043$). При этом в пожилом возрасте ХЦВБ чаще регистрировалась у мужчин, чем у женщин за счет последствий перенесенных ОНМК (в группе №2 - 38,2% vs.21,9%, $p=0,018$).

Частота сочетания ИБС и ЦВБ значительно возрастает после 60 лет у женщин (11,1%vs.44,5% и 47,6%, $p=0,012$), и после 75 лет у мужчин (33,3% и 47,3% vs. 64,7%, $p=0,004$), причем в возрастной группе ≥ 75 лет мужчины отягощены этим «дуэтом» больше, чем женщины (47,6% vs.64,7%, соотв., $p=0,023$).

НКБС после 75 лет уже не выявлялись, независимо от пола ($p=0,007$).

Заболевания дыхательной системы в целом чаще регистрировались у мужчин, чем у женщин (58,5%vs.46,1%, $p=0,014$), причем в возрастной группе ≥ 75 лет это различие высоко достоверно (72,5%vs.51,8%, $p=0,006$). Такая картина была связана с более высокой распространенностью ХОБЛ среди мужчин старшего возраста, чем среди женщин (49,0%vs.24,7%, $p=0,001$). Частота ХОБЛ у мужчин нарастала после 75 лет ($p=0,018$). Пневмония лишь у 7 чел. (4,8%) являлась основным заболеванием, и в 138 случаях (95,2%) – осложнением. В целом, пневмония выявлялась у каждого третьего больного (145 чел., 33,3%), независимо от пола (32,7%vs.33,9%, $p>0,05$). Пневмония как осложнение у женщин чаще возникала после 60 лет ($p=0,018$), у мужчин – одинаково часто в разных возрастных группах.

ЖКБ почти вдвое чаще регистрировалась у женщин (21,8%vs.11,0%, $p=0,006$), особенно отчетливо это было заметно в пожилом возрасте (17,5%vs.3,6%, $p=0,006$). У обоих полов частота значительно возрастала после 75 лет ($p=0,03$ жен., $p=0,006$ муж.). Цирроз печени, напротив, реже выявлялся после 75 лет (16,7%, 8,9%vs.4,1%, $p=0,019$). Хронический панкреатит выявлен у 6,2% больных; половых и возрастных особенностей не отмечено. Язвенная болезнь желудка и 12п.к. чаще регистрировалась у мужчин (4,2%vs.0,6%, $p=0,017$), особенно пожилого возраста (7,3%vs.0%, $p=0,006$), чем у женщин. Существовала тенденция к более частому развитию ЖКК у мужчин (11,9%vs.6,8%), однако достоверность различий не достигла уровня статистической значимости ($p=0,07$).

Злокачественные новообразования имелись у 76 больных (17,3%), достоверных различий в частоте по полу и возрасту не было.

В рамках ЗМС изучалась частота ИМВП и МКБ; нарушения азотвыделительной функции почек анализировались отдельно. Поражение МВС в среднем имелось у 10,9% больных. Частота выявления МКБ не имела различий по полу и возрасту. ИМВП в целом возникали одинаково часто у мужчин и женщин (10,2%vs.8,4%, $p>0,05$), однако в старческом возрасте ИМВП преобладали у мужчин (17,6%vs.6,0%, $p=0,015$), а в пожилом возрасте существовала противоположная тенденция – 11,7% (жен.) и 3,6% (муж.), хотя эти различия не достигли статистической значимости ($p=0,066$).

Почти у каждого 4-го больного (23,7%) без достоверных различий по полу и возрасту по результатам морфологического исследования были выявлены признаки ХПН.

ЗПС чаще выявлялись у мужчин, чем у женщин (42,4%vs.10,5%, $p=0,000$), начиная с пожилого возраста и старше. У женщин миомы матки выявлялись достоверно реже после 75 лет (11,1%, 12,4%vs.6,0%, $p=0,039$); у мужчин, напротив, имелась тенденция ($p=0,056$) к значительному росту частоты ДГПЖ с 75 лет (32,8%vs.49,0%).

Распространенность избыточной массы тела и ожирения, вероятно, недоучитывается, принимая во внимание специфику работы многопрофильного стационара. Согласно полученным данным, ожирение имели 120 чел. (27,3%), среди которых, за исключением средней возрастной группы, преобладали женщины. Достоверно реже ожирение выявляется у мужчин после 60 лет (41,7%vs.9,1% и 7,8%, $p=0,003$), у женщин - после 75 лет (44,4%, 40,1% vs.25,9% , $p=0,018$).

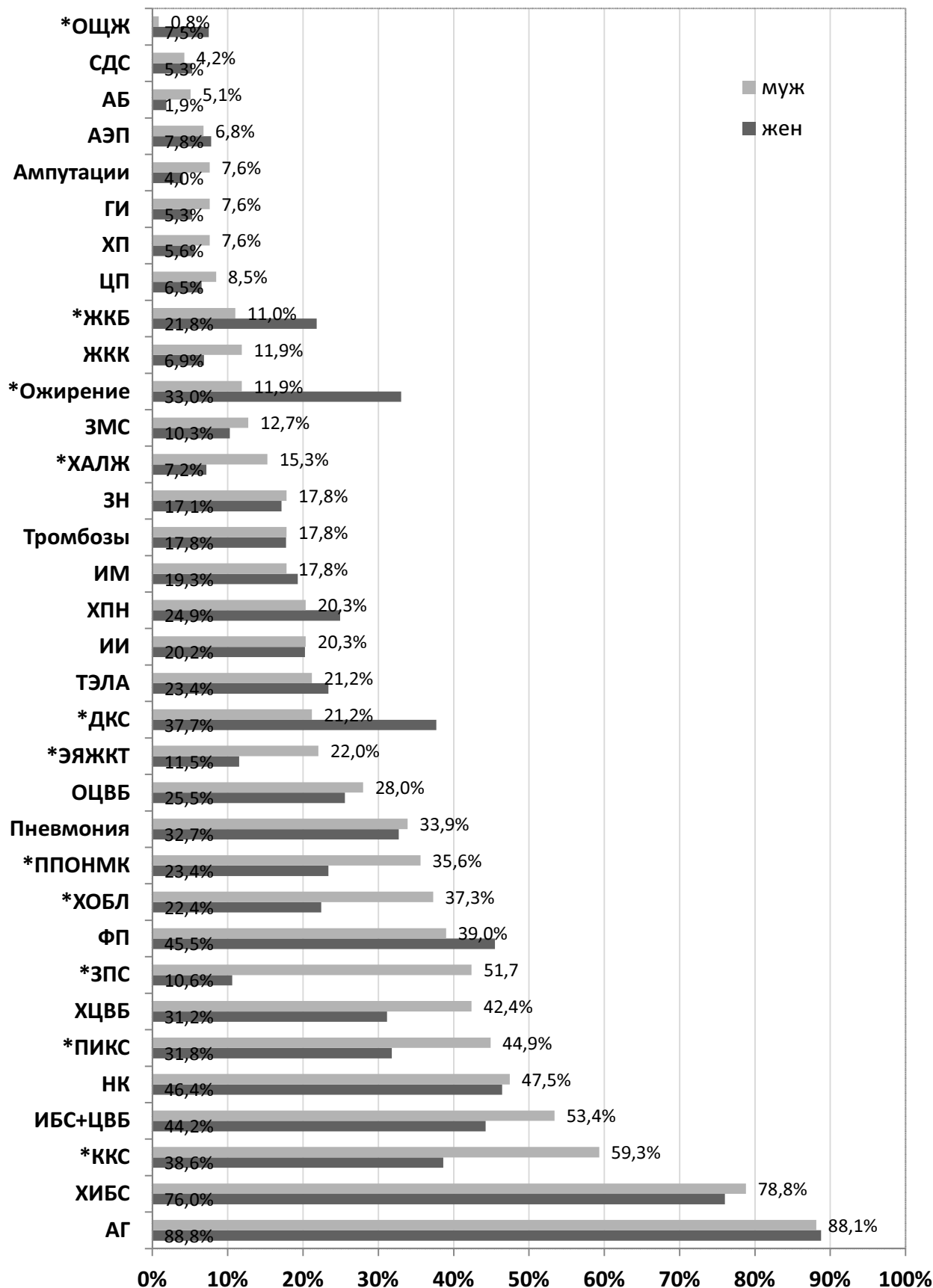
Алкогольная болезнь достоверно чаще выявлялась у мужчин (5,1%vs.1,6%, $p=0,046$) среднего возраста ($p=0,000$).

Флебиты/тромбозы имели место у 78 больных (17,8%), ТЭЛА – у 100 больных (22,8%); достоверных различий в частоте по полу и возрасту не было.

Нетравматические ампутации в анамнезе и синдром диабетической стопы регистрировались одинаково часто - в 5,0% случаев каждый. Артриты и артрозы выявлялись в среднем у 2,3% больных, притом у женщин частота была достоверно выше до 75 лет ($p=0,034$). Перелом шейки бедра регистрировался значительно реже – в среднем в 1,8% случаев без половых и возрастных особенностей.

Образования щитовидной железы достоверно чаще выявлялись у женщин по сравнению с мужчинами: 7,5%vs.0,8%, $p=0,003$. Частота обнаружения кист/доброкачественных образований почек не имела гендерных и возрастных различий и в среднем составила 1,8%.

Аденома/гиперплазия надпочечника (ов) имела место в среднем в 3,4% случаев (у 15 человек), независимо от пола и возраста.



*различия между мужчинами и женщинами высоко достоверны ($p < 0,01$)

Рис. 3.1.1.2 Сопутствующая патология при СД 2

Нами были также проанализированы отдельные заболевания/группы болезней, приведшие к летальному исходу у больных с СД 2, в соответствии с полом и возрастом (таб. №3, приложение).

Лидировала среди причин смерти ХИБС: 37,3% и 26,5% у мужчин и женщин, соотв. Практически в 80% случаев в рамках ХИБС имели место крупноочаговые изменения в миокарде, достоверно чаще встречавшиеся у мужчин в целом (33,3%vs.19,0 %, $p=0,0018$), и особенно в пожилом и старческом возрасте. Анализ по возрастным подгруппам выявил, что ХИБС и ККС достоверно чаще становятся причиной смерти у мужчин после 75 лет, по сравнению со средним и пожилым возрастом ($p=0,016$ и $p=0,033$, соотв.). ДКС являлся причиной летального исхода значительно реже, независимо от возраста и пола (7,5% vs.4,2%, $p>0,05$).

Вторую позицию по причинам смертности заняли ОНМК: 28,0% и 25,5% у мужчин и женщин, соотв., из которых $\frac{3}{4}$ случаев приходится на ишемическую форму. Достоверных различий по возрастным подгруппам и полу не выявлено.

ИМ становился причиной летального исхода у 19,3% женщин и у 17,8% мужчин ($p>0,05$). Только в возрасте ≥ 75 лет женщины умирали от ИМ чаще, чем мужчины (23,5% vs.11,8%, соотв., $p=0,048$).

ЗН приводили к смерти одинаково часто у мужчин и женщин (15,3% vs.15,3%, $p>0,05$).

Мужчины умирали чаще женщин от ППОИМК в целом – 11,9%vs. 5,6% ($p=0,025$), и в пожилом возрасте в частности – 12,7%vs.4,4% ($p=0,044$).

Почти одинаково часто к смерти приводили ишемическая болезнь кишечника (4,3%) и ЗМС (4,5%) без достоверных различий по полу и возрасту. Из ЗМС 90% составили ИМВП, и лишь 10% - МКБ.

Заболевания дыхательной системы становились причиной летального исхода в 3,4% случаев (2,8% у женщин, 5,1% - у мужчин, $p>0,05$). Почти в равной степени это были обострение ХОБЛ и пневмония: 1,8% и 1,6%, соотв. Достоверных различий по полу и возрасту не выявлено за исключением большей

частоты фатальных пневмоний у мужчин в сравнении с женщинами в группе лиц старческого возраста: 5,9% vs.0,6%, $p=0,041$.

Обострение ЖКБ приводило смерти в среднем в 2,7% случаев, неалкогольный цирроз печени – в 2,1%, обострение хронического панкреатита - в 1,1%, осложнения ЯБЖ и ЯБ12пк – всего в 0,5%. Однако значимые различия имели место только при язвенной болезни: мужчины умирали от этой причины чаще, чем женщины – 1,7%vs.0,3%, $p=0,017$. Различий между возрастными подгруппами по категории заболеваний ЖКТ не выявлено.

Различные проявления алкогольной болезни (алкогольная энцефалопатия, кардиомиопатия, цирроз печени), независимо от пола и возраста, становились причиной летального исхода в 2,3% случаев.

Очень редко (<1,5% в среднем) и без возрастных и гендерных различий приводили к смерти такие причины, как НКБС, ЗС, нефросклероз.

У 118 пациентов (26,9%) к летальному исходу привели 2 или 3 сочетающихся болезни. В таблице 3.1.1.2 представлены наиболее частые сочетания конкурирующих заболеваний у всех умерших больных с СД 2. Лидировали комбинации ХИБС-ХЦВБ (14 чел, 3,2%), ХИБС-ИИ (13 чел, 2,96%), ИМ-ИИ (14 чел, 3,2%); одинаково часто выявлялись сочетания ХИБС со ЗН и ЗДС (по 10 чел, 2,3%). Несколько реже регистрировались пары ХИБС-заболевания ЖКТ (9 чел., 2,1%) и ХИБС-ИМВП (6 чел, 1,4%). Другие сочетания выявлялись менее чем в 1% случаев. Комбинации ХИБС-ХЦВБ и ХИБС-ИИ достоверно чаще выявлялись у мужчин, чем у женщин: относительный риск (RR) 4,89 ($p=0,003$) и 3,17 ($p=0,033$), соответственно. В следующем разделе (3.1.2) будут проанализированы статистические связи в парах нозологий и их совместные частоты.

Таблица 3.1.1.2 Конкурирующие заболевания у больных с СД 2

Конкурирующие заболевания	Женщины, n 321		Мужчины, n 118		Все, n 439		p	RR 95% CI
	абс	%	абс	%	абс	%		
ХИБС-ХЦВБ	5	1,6	9	7,6	14	3,2	0,003	4,89 (1,53-16,57)
ИИ-ИМ	10	3,1	4	3,4	14	3,2	-	-
ХИБС-ИИ	6	1,9	7	5,9	13	2,96	0,033	3,17 (0,97-10,48)*
ХИБС-ЗН	7	2,2	3	2,5	10	2,3	-	-
ХИБС-ЗДС	6	1,9	4	3,4	10	2,3	-	-
ХИБС-ИМВП	5	1,6	1	0,8	6	1,4	-	-
ХИБС-Заболевания ЖКТ	8	2,5	1	0,8	9	2,1	-	-
ХЦВБ-ИМ	2	0,6	2	1,7	4	0,9	-	-
ИМ-ЗН	2	0,6	1	0,8	3	0,7	-	-
ИИ-ЗН	1	0,3	2	1,7	3	0,7	-	-

Примечание: *в ряде литературных источников написано, что достоверность различий эквивалентна тому, что доверительный интервал для относительного риска не содержит единицу. Однако это в полной мере верно только для больших объемов наблюдения и использования приближенных способов расчета доверительного интервала. Для малых объемов наблюдений относительный риск распределен несимметрично, поэтому могут быть разные варианты расчета доверительных интервалов, дающих немного различающиеся результаты [А.Н.Герасимов, 2007; А.М.Гржибовский, 2008 г] [13, 15].

Злокачественные новообразования выявлены у 76 человек (17,3%), (таб.3.1.1.3). Достоверных возрастных и гендерных различий не обнаружено за исключением более частого выявления рака почек (9,0% жен.vs.33,3% муж., $p=0,015$). Также обращает внимание, что все случаи злокачественных новообразований поджелудочной железы (ПЖЖ) имели место только у женщин, хотя в этом случае различия не достигли статистической значимости ($p=0,093$).

У женщин самой часто встречающейся формой рака был колоректальный рак, а у мужчин на первый план выходили в равной мере рак кишечника и желудка и рак почки. Отметим, что опухоли кишечника/желудка чаще всего (в 23 случаях, 95,8%) являлись основной патологией, приведшей к летальному исходу, в том время как рак почки в 8 случаях (72,7%) был диагностической находкой на секции.

Таблица 3.1.1.3 Злокачественные новообразования у больных с СД 2: формы, гендерные различия

	Женщины		Мужчины		Все		Комментарии
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
I	5	9,1	3	14,3	8	10,5	‡ p=0,093*p=0,015 I – рак легких, II – кишечника, желудка, III – печени, желчного пузыря, желчевыводящих путей, IV – поджелудочной железы, V – почки, мочевого пузыря, VI – лейкоз, лимфогрануломатоз, VII – рак молочной железы, VIII – рак матки, яичников, IX – редко выявляемые формы (рак вульвы, простаты; рак щитовидной железы; менингеома; саркома, шваннома), X –рак множественных локализаций
II	19	34,5	5	23,8	24	31,3	
III	3	5,5	1	4,8	4	5,3	
IV	7 [†]	12,7	0 [†]	0	7	9,2	
V	5*	9	7*	33,3	12	15,8	
VI	3	5,5	2	9,5	5	6,6	
VII	4	7,3	-	-	4	7,3	
VIII	5	9,1	-	-	5	9,1	
IX	3	5,5	2	9,5	-	-	
X	2	3,6	1	4,8	3	3,9	

Нами также была изучена частота развития и выраженность атеросклеротического процесса в церебральных, коронарных и почечных артериях, а также частота выявления нефросклероза.

Согласно данным 117 доступных для анализа аутопсий, гемодинамически значимый стеноз (более 50%) по меньшей мере одной церебральной артерии имели 42 женщины (50,6%) и 21 мужчина (61,8%) (p=0,185). Выраженность стеноза церебральных артерий не коррелирует с частотой развития ИИ, но имеет слабую прямую связь со смертью от последствий ОНМК (r=0,218, p=0,018). При этом риск развития ИИ при наличии МА повышался почти в 2 раза: RR_{ИИ} при МА=1,98 95% CI (1,33-2,98), p<0,001.

Данные о выраженности атеросклеротического процесса в коронарном русле имелась в 194 протоколах вскрытия. Почти у половины женщин (67 чел., 49,3%) и лишь у 1/3 мужчин (19 чел., 32,75%) был умеренный (до 50%) стеноз по крайней мере одной коронарной артерии (p=0,022). И напротив, гемодинамически значимый стеноз (>75%), преимущественно за счет вклада резкого стенозирования (сужение просвета на 75-90%), выявлялся у мужчин чаще, чем у женщин - 16 чел.(27,6%) vs.19 чел.(14,0%), p=0,022. Подобная тенденция была

присуща мужчинам всех возрастных групп. У женщин отмечалось прогрессирующее атеросклеротическое поражение от пожилого к старческому возрасту, которое выражалось в достоверно более частом выявлении окклюзии (50-75% стеноз) коронарных артерий - с 25,0 до 46,6% ($p=0,008$), при уменьшении доли умеренного стеноза - с 58,3 до 42,5% ($p=0,049$). Степень выраженности стеноза коронарных артерий коррелировала со смертью от ИМ ($r=0,340$, $p<0,001$), но не определяла обширность очага некроза миокарда ($p=0,174$). Так, из всех случаев обширного (крупноочагового/трансмурального) поражения 33 случая (63,4%) развились на фоне стеноза до 75%. Однако примечательно то, что 41 случай (66,2%) из 62 фатальных ИМ все же имел место при гемодинамически незначимом стенозе: 13 (21,0%) - при стенозе до 50%, и 28 (45,2%) - при стенозе 50-75%. При стенозе более 50% нарастала частота выявления ККС (35,9% vs. 64,1%, $p=0,0028$) и снижалась - ДКС (67,9% vs. 32,1%, $p<0,001$).

Частота выявления кальциноза коронарных артерий не имела возрастных и гендерных различий. Она регистрировалась в среднем в 63,5% наблюдений (189 из 298 аутопсий) и прямо коррелировала со степенью стеноза венечных артерий ($r=0,192$, $p=0,006$) - 54,8% (85 чел.) при стенозе $<75\%$, и 79,4% (27 чел.) - при стенозе $>75\%$, а также с наличием ХПН (сочетание выявлено в 56 случаях из 298, 18,8%; RR 1,23 95%CI(1,006-1,442) $p=0,021$) даже после внесения поправки на возраст. Кальциноз являлся практически независимым фактором риска ИМ у пациентов с уровнем гликемии при поступлении $\leq 9,0$ ммоль/л: вне зависимости от степени стеноза коронарных артерий (до поправки на указанные факторы $r=0,277$, $p=0,005$; после поправки $r=0,304$, $p=0,032$) вероятность развития ИМ при наличии кальциноза увеличивалась минимум на 25% (RR >1 ; 95% CI(от 1,257), $p=0,005$). При этом у лиц с исходным уровнем гликемии $>9,0$ ммоль/л кальциноз не коррелировал с частотой ИМ, а ведущая роль в развитии острого коронарного синдрома принадлежала выраженности стеноза коронарных артерий.

Атеросклероз почечных артерий в среднем имел место у 58 женщин (18,06%) и 19 мужчин (16,1%) из 362 наблюдений ($p>0,05$). При этом у женщин в

разных возрастных группах он выявлялся со сходной частотой (16,7%, 16,8%, 19,3%, соотв.), а у мужчин отмечалось резкое увеличение его частоты от пожилого к старческому возрасту – от 3 чел (5,5%) до 16 чел (31,4%), $p=0,000$.

Нефросклероз одинаково часто регистрировался у женщин (189 чел., 58,9%) и у мужчин (66 чел., 55,9%) ($p>0,05$). Однако у обоих полов отмечается достоверное и резкое нарастание его частоты после 60 лет: у женщин с 33,3% до 60,4% ($p=0,022$), у мужчин – с 16,7% до 60,4% ($p=0,004$).

В развитие нефросклероза вносил вклад атеросклероз почечных артерий - $r=0,392, p=0,0000, RR_{\text{нефросклероза при атеросклерозе почечных артерий}} 2,03$ 95% CI (1,87-2,03), а также АГ - $r=0,264, p=0,0000, RR_{\text{нефросклероза при АГ}} 2,85$ 95% CI (1,71-5,25). В свою очередь, нефросклероз ассоциировался с ИБС – $r=0,264, p=0,0000$ ($RR_{\text{ИБС при нефросклерозе}} 1.28$ 95% CI(1,17-1,40)), с ЦВБ – $r=0,189, p=0,00007$ ($RR_{\text{ЦВБ при нефросклерозе}} 1.46$, 95% CI(1,19-1,80)), причем поправка на возраст несколько уменьшала, но не ликвидировала указанные связи.

3.1.2 Анализ сочетаемости заболеваний и риска различных осложнений

Для изучения частоты встречаемости пар заболеваний и статистической оценки взаимовлияния нозологий в паре, были выделены заболевания, регистрировавшиеся в $\geq 3\%$ случаев (23 нозологические единицы), закодированы и в дальнейшем попарно проанализированы.

1. АГ
2. ХИБС
3. ИМ
4. ХЦВБ
5. ИИ
6. ГИ
7. ХОБЛ
8. Ожирение
9. ЖКБ
10. ХП
11. ЦП (неалкогольного генеза)

- 12.ЗН
- 13.ЗПС
- 14.ИМВП
- 15.МКБ
- 16.ИБК
- 17.Ампутации в анамнезе (по причине СДС)
- 18.СДС
- 19.ОЦЖ
- 20.Аденома/гиперплазия надпочечника(ов)
- 21.ПОДС
- 22.НК
- 23.ХПН

В таблицах 3.1.2.1 и 3.1.2.2 представлены частоты встречаемости пар заболеваний у женщин и мужчин, соответственно.

Таблица 3.1.2.1 Частота встречаемости пар заболеваний у женщин с СД 2

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
1	abc	227	62	96	65	17	68	104	65	10	14	39	31	24	13	14	13	17	24	11	14	166	70
	%	70,7	19,3	29,9	20,2	5,3	21,2	32,4	20,2	3,1	4,4	12,1	9,6	7,5	4,0	4,4	4,0	5,3	7,5	3,4	4,4	51,7	21,8
2		abc	41	89	52	13	54	82	58	11	8	36	29	20	11	13	13	14	21	9	12	143	62
		%	12,8	27,7	16,2	4,0	16,8	25,5	18,1	3,4	2,5	11,2	9,0	6,2	3,4	4,0	4,0	4,4	6,5	2,8	3,7	44,5	19,3
3			abc	25	10	0	13	23	11	1	1	3	9	1	0	0	4	3	4	1	1	41	9
			%	7,8	3,1	0	4,0	7,2	3,4	0,3	0,3	0,9	2,8	0,3	0	0	1,2	0,9	1,2	0,3	0,3	12,8	2,8
4				abc	22	1	23	33	24	3	1	12	12	9	5	4	4	9	8	1	5	64	33
				%	6,8	0,3	7,2	10,3	7,5	0,9	0,3	3,7	3,7	2,8	1,5	1,2	1,2	2,8	2,5	0,3	1,5	19,9	10,3
5					abc	0	13	16	16	2	1	1	3	4	2	2	4	2	4	2	4	38	10
					%	0	4,0	5,0	5,0	0,6	0,3	0,3	0,9	1,2	0,6	0,6	1,2	0,6	1,2	0,6	1,2	11,8	3,1
6						abc	5	7	3	0	0	1	2	2	2	0	0	0	1	0	2	6	1
						%	1,5	2,2	0,3	0	0	0,3	0,6	0,6	0,6	0	0	0	0,3	0	0,6	1,9	0,3
7							abc	30	9	4	3	10	6	3	3	3	0	3	8	4	3	53	16
							%	9,3	2,8	1,2	0,9	3,1	1,9	0,9	0,9	0,9	0	0,9	2,5	1,2	0,9	16,5	4,9
8								abc	21	3	6	15	17	12	7	4	2	7	13	5	7	69	23
								%	6,5	0,9	1,9	4,7	5,3	3,7	2,2	1,2	0,6	2,2	4,0	1,5	2,2	21,5	7,2
9									abc	5	4	9	10	5	2	2	4	2	4	5	5	36	14
									%	1,5	1,2	2,8	3,1	1,5	0,6	0,6	1,2	0,6	1,2	1,5	1,5	11,2	4,4
10										abc	2	2	2	2	0	1	1	0	0	2	1	6	6
										%	0,6	0,6	0,6	0,6	0	0,3	0,3	0	0	0,6	0,3	1,9	1,9
11											abc	5	3	0	0	0	0	1	0	1	1	5	2
											%	1,5	0,9	0	0	0	0	0,3	0	0,3	0,3	1,5	0,6
12												abc	2	1	2	2	1	2	5	1	2	13	9
												%	0,6	0,3	0,6	0,6	0,3	0,6	1,5	0,3	0,6	4,0	2,8
13													abc	3	2	3	2	2	6	4	7	17	8
													%	0,9	0,6	0,9	0,6	0,6	1,9	1,2	2,2	5,3	2,5
14														abc	8	0	4	1	1	2	3	13	17
														%	2,5	0	1,2	0,3	0,3	0,6	0,9	4,0	5,3
15															abc	1	1	1	0	0	1	5	7
															%	0,3	0,3	0,3	0	0	0,3	1,5	2,2
16																abc	0	2	1	0	1	7	3
																%	0	0,6	0,3	0	0,3	2,2	0,9
17																	abc	1	1	0	0	10	8
																	%	0,3	0,3	0	0	3,1	2,5
18																		abc	2	1	1	15	4
																		%	0,6	0,3	0,3	4,7	1,2
19																			abc	3	2	15	5
																			%	0,9	0,6	4,7	1,5
20																				abc	2	7	5
																				%	0,6	2,2	1,5
21																					abc	8	5
																					%	2,5	1,5
22																						abc	43
																						%	13,4

Наиболее часто у мужчин и женщин имело место сочетание АГ с острыми и хроническими формами ИБС и ЦВБ, НК, ХОБЛ, у женщин также - с ожирением и ЖКБ, у мужчин – с ЗПС (таб.3.1.2.3). Комбинации АГ-ХЦВБ (RR м:ж=1,42, p=0,016), АГ-ХОБЛ (RR м:ж=1,60, p=0,008) и АГ-ЗПС (RR м:ж=4,12, p<0,001) достоверно чаще регистрировались у мужчин, АГ-ожирение (RR ж:м=2,94, p<0,001) и АГ-ЖКБ (RR ж:м=1,99, p=0,016) – у женщин, а АГ-НК – одинаково часто в обеих группах (p>0,05). В среднем у каждого 10 пациента имела место пара ИМ-НК или ИИ-НК (p ж:м>0,05). Примерно у трети всех больных, независимо от пола (RRж:м=1), ХИБС сочеталась с ХЦВБ.

Почти в половине случаев без достоверных гендерных различий выявлялось сочетание ХИБС-НК. У женщин достоверно чаще, чем у мужчин, ХИБС сочеталась с ожирением (RRж:м=2,32,p=0,001), или с ЖКБ (RRж:м=1,78,p=0,028), и реже - с ЗПС (RR м:ж=4,13,p=0,000) и ХОБЛ (RR м:ж=1,81, p=0,002). Сочетания ХИБС-ЗН, ХИБС-ИИ и ХОБЛ-НК выявлялись умеренно часто независимо от пола.

Фактически у каждого пятого больного (21,2%) ХЦВБ сочеталось с НК (p ж:м>0,05). Комбинация ХЦВБ-ожирение встречалась у 38 чел (8,65%) в целом. Сочетание ХЦВБ-ЗПС (RR м:ж=6,35, p=0,000) и ХЦВБ-ХОБЛ (RR м:ж=2,37, p=0,004) были в большей степени присущи мужчинам, равно как и пары ХОБЛ-ЗПС (RR м:ж=9,07, p<0,001) и ХОБЛ-ИИ (RR м:ж=3,35, p=0,001).

У женщин НК чаще сочеталась с ожирением (RR ж:м=3,17, p<0,001), у мужчин – с ЗПС (RR м:ж=4,64, p<0,001).

Наиболее часто ХПН сочеталась с АГ, ХИБС, несколько реже - с НК. Пара ЗПС-ХПН встречалась главным образом и достоверно чаще у мужчин (RR м:ж=4,08, p=0,001).

В среднем комбинация АГ-ИМВП была выявлена у 36 больных (8,2%), а сочетание АГ-ЗН – у 55 человек (12,5%), без гендерных различий.

Таблица 3.1.2.3 Сочетания болезней у мужчин и женщин с СД 2, относительные риски встречаемости пар заболеваний

Пары заболеваний	женщины		мужчины		p	RR	95% CI
	абс	%	абс	%			
АГ-ХИБС	227	70,7	87	73,7	-	1	-
АГ-НК	166	51,7	56	47,4	-	1	-
ХИБС-НК	143	44,5	54	45,7	-	1	-
АГ-ХЦВБ	96	29,9	50	42,4	0,016	1,42	1,06-1,86
АГ-ЗПС	31	9,6	47	39,8	0,000	4,12	2,71-6,28
ХИБС-ЗПС	29	9,0	44	37,3	0,000	4,13	2,66-6,42
ХИБС-ХЦВБ	89	27,7	43	36,4	-	1	-
АГ-ХОБЛ	68	21,2	40	33,9	0,008	1,60	1,12-2,43
АГ-Ожирение	104	32,4	13	11,0	0,000	2,94	1,71-5,34
ХИБС-ХОБЛ	54	16,8	36	30,5	0,002	1,81	1,22-2,65
ХИБС-Ожирение	82	25,5	13	11,0	0,001	2,32	1,33-4,25
ХЦВБ-НК	64	19,9	29	24,6	-	1	-
ЗПС-НК	17	5,3	29	24,6	0,000	4,64	2,57-8,51
ХЦВБ-ЗПС	12	3,7	28	23,7	0,000	6,35	3,23-12,86
АГ-ХПН	70	21,8	24	20,3	-	1	-
Ожирение-НК	69	21,5	8	6,8	0,000	3,17	1,55-7,00
ХОБЛ-НК	53	16,5	25	21,2	-	1	-
АГ-ИИ	65	20,2	24	20,3	-	1	-
АГ-ЖКБ	65	20,2	12	10,2	0,016	1,99	1,10-3,79
АГ-ИМ	62	19,3	20	16,9	-	1	-
ХИБС-ХПН	62	19,3	19	16,1	-	1	-
ХИБС-ИИ	52	16,2	22	18,6	-	1	-
ХИБС-ЖКБ	58	18,1	12	10,2	0,028	1,78	0,97-3,41*
ХЦВБ-ХОБЛ	23	7,2	20	16,9	0,004	2,37	1,29-4,31
ХОБЛ-ЗПС	6	1,9	20	16,9	0,000	9,07	3,56-24,85
АГ-ЗН	39	12,1	16	13,6	-	1	-
ХИБС-ЗН	36	11,2	16	13,6	-	1	-
ХОБЛ-ИИ	13	4,0	16	13,6	0,001	3,35	1,57-7,19
НК-ХПН	43	13,4	11	9,3	-	1	-
ИМ-НК	41	12,8	10	8,5	-	1	-
ИИ-НК	38	11,8	12	10,2	-	1	-
ЖКБ-НК	36	11,1	8	6,8	-	1	-
ХЦВБ-ожирение	33	10,3	5	4,2	-	1	-
АГ-ИМВП	24	7,5	12	10,2	-	1	-
ЗПС-ХПН	8	2,5	12	10,1	0,001	4,08	1,59-10,72

Примечание: *см.примечание к таблице 3.1.1.2

Таким образом, ключевые позиции в формировании полиморбидности занимали АГ, острые и хронические формы ИБС и ЦВБ, НК, ХОБЛ, ХПН, ЗН, ожирение, ЖКБ, ИМВП и в особенности у мужчин – ЗПС.

Для оценки характера взаимовлияния заболеваний в парах, наряду с установлением статистической связанности, был изучен показатель отношение шансов (OR), демонстрирующий во сколько раз частота выявления сочетания конкретных нозологий больше частот их независимого друг от друга существования (таблицы 3.1.2.4 и 3.1.2.5).

Показатель OR более 1 свидетельствовал о синтропных соотношениях между двумя болезнями, менее 1- о дистропных, не отличающийся от 1 - о случайном сочетании болезней.

Таблица 3.1.2.4 **Отношение шансов (OR), женщины с СД 2**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
1		4,37	>1	4,06	>1	-	-	9,77	-	0,13	-	0,20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	11,7	-
2			0,54	3,44	-	-	-	-	-	-	0,29	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2,62	-
3				-	-	-	-	-	-	-	-	0,20	-	0,15	-	-	-	-	-	-	-	1,96	0,45
4					-	0,19	-	-	-	-	0,14	-	-	-	-	-	-	2,63	-	-	-	1,93	1,82
5					<1	-	-	-	-	-	0,06	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,48
6						-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7							-	0,44	-	-	-	-	-	-	-	-	<1	-	-	-	-	3,15	-
8								-	-	-	-	-	2,22	-	-	-	-	-	2,59	-	-	2,11	-
9									-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10										-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11											-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12												-	<1	-	-	-	-	-	-	-	-	0,21	-
13														-	-	-	-	-	3,20	4,82	9,04	-	-
14															20,2	-	5,51	-	-	-	-	-	6,23
15																-	-	-	-	-	-	-	3,2
16																	-	-	-	-	-	-	-
17																		-	-	-	-	-	5,24
18																			-	-	-	7,21	-
19																				-	-	-	-
20																					-	-	-
21																						-	-
22																							-

Примечание: «-» OR не отличается от 1

Таблица 3.1.2.5 Отношение шансов (OR), мужчины с СД 2

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	
1		6,82	-	>1	-	-	-	-	-	0,07	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2			-	-	-	-	-	-	-	0,18	-	-	2,84	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3,56	-
3				-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4					-	-	-	-	-	-	-	-	2,66	-	-	-	-	>1	-	-	-	-	-	3,53
5						-	4,71	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6							-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7								-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8									-	-	-	-	0,19	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9										-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10											-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,10	-
11												-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12													-	4,02	-	-	-	-	-	-	-	-	0,31	-
13														-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14															17,17	-	-	-	-	-	-	-	-	7,33
15																-	-	-	-	-	-	-	-	-
16																	-	-	-	-	-	-	-	-
17																		-	-	-	-	-	-	-
18																			-	-	-	>1	-	-
19																				-	-	-	-	-
20																					-	-	-	-
21																						-	-	-
22																							-	-

Примечание: «-» OR не отличается от 1

В целом большинство пар образовано случайным сочетанием заболеваний. Среди комбинаций нозологий, частота выявления которых составила более 10% (таб.3.1.2.3), также преобладали нейтропии, но четверть была представлена сочетаниями болезней с синтропным характером взаимовлияния. Среди пар, зарегистрированных в $\leq 5\%$ случаев, в равной степени имели место дистропии и синтропии.

Таблица 3.1.2.6 Синдромный и дистропный характер взаимовлияний при сочетанной патологии у больных с СД 2 в зависимости от пола

Все, n 439 OR, 95%CI, p	Женщины, n321 OR, 95%CI, p	Мужчины, n118 OR, 95%CI, p
АГ-ХИБС Ж: 4,37 [2,02-9,49], p<0,001 М: 6,82 [1,84-26,06], p=0,002	АГ-ОЖИРЕНИЕ 9,77 [2,22-60,06], p<0,001	ХИБС-ЗПС 2,84 [0,96-8,82]*, p=0,042
ХИБС-НК Ж: 2,62 [1,49-4,63], p<0,001 М: 3,56 [1,25-10,5], p=0,007	ХИБС-ХЦВБ 3,44 [1,66-7,31], p<0,001	ХЦВБ-ЗПС 2,66 [1,17-6,09], p=0,014
АГ-ХЦВБ Ж: 4,06 [1,32-13,97], p=0,007 М: >1 [от 2,39], p<0,001	ХЦВБ-НК 1,93 [1,15-3,23], p=0,005	ХОБЛ-ИИ 4,71 [1,65-13,75], p=0,002
ХЦВБ-СДС Ж: 2,63 [0,897-7,780]*, p=0,046 М: >1 [от 1,23], p=0,012 без учета пола: 3,62 [1,38-9,68], p=0,004	АГ-ИИ >1 [от 2,113], p<0,001	ХИБС-ХП 0,18 [0,04-0,87], p=0,020
ХЦВБ-ХПН Ж: 1,82 [1,04-3,19], p=0,018 М: 3,53 [1,25-10,16], p=0,007	АГ-ИМ >1 [от 1,99], p<0,001	НК -ХП 0,10 [0,005-0,85], p=0,012
ИМВП-МКБ Ж: 20,2 [5,61-74,76], p<0,001 М: 17,2 [2,59-123,41], p=0,002	ХОБЛ-НК 3,15 [1,70-5,78], p<0,001	
ИМВП-ХПН Ж: 6,23 [2,55-15,5], p<0,001 М: 7,33 [1,8-30,9], p=0,030	ОЖИРЕНИЕ-НК 2,105 [1,27-3,51], p=0,002	
ИМВП-ЗН М: 4,018 [0,957-16,670]* p=0,038	ИМВП-ампутации в анамнезе 5,51 [1,31-21,77], p=0,017	
Острые ИМВП-ЗН Ж: <1 [0,00-1,015]*, p=0,019	ХПН-ампутации в анамнезе 5,24 [1,49-19,13], p=0,005	
ЗПС-ожирение Ж: 2,22 [1,03-4,83], p=0,033 М: 0,19 [0,03-0,99], p=0,041	ЗПС-ОЩЖ 3,2 [1,04-9,50], p=0,030	
ЗН-НК Ж: 0,21 [0,10-0,42], p=0,002 М: 0,31 [0,096-0,94], p=0,017	ЗПС-гиперплазия/аденома надпочечника 4,82 [1,14-19,13], p=0,028	
АГ-ХП Ж: 0,13 [0,04-0,39], p<0,001 М: 0,07 [0,01-0,38], p=0,001	ЗПС-ПОДС 9,04 [2,69-30,29], p<0,001	
	ОЩЖ-ОЖИРЕНИЕ 2,59 [1,04-6,48], p=0,040	
	АГ-ЗН 0,20 [0,09-0,44], p<0,001	
	ХИБС-ЦП 0,29 [0,09-0,89], p=0,030	
	ХИБС-ЗН 0,493 [0,254-0,961], p=0,021	
	ИМ-ЗН 0,20 [0,05-0,71], p=0,003	
	ИМ-ИМВП 0,15 [0,01-1,05]*, p=0,038	

Таблица 3.1.2.6 (продолжение) **Синтропный и дистропный характер взаимовлияний при сочетанной патологии у больных с СД 2 в зависимости от пола**

Все, n 439 OR, 95%CI, p	Женщины, n321 OR, 95%CI, p	Мужчины, n118 OR, 95%CI, p
	ХЦВБ-ГИ 0,13 [0,01-0,95], p=0,028	
	ХЦВБ-ЦП 0,14 [0,01-1,02]*, p=0,027	
	ИИ-ЗН 0,06 [0,00-0,39], p<0,001	
	ХОБЛ-ЖКБ 0,44 [0,19-0,98], p=0,035	

*- см. примечание к таблице 3.1.2.3.

У женщин выявляются множественные синтропные взаимоотношения между нозологиями, составляющими факторы риска и звенья сердечно-сосудистого континуума (таб.3.1.2.6): АГ комбинируется с ожирением, острыми и хроническими формами ИБС и ЦВБ, НК, а НК – с ХИБС и ХЦВБ. Аналогичное взаимное притягивание выявлено у мужчин в парах АГ-ХИБС, АГ-ХЦВБ, ХЦВБ-НК. По существу, все указанные нозологические формы, взаимосвязь которых обусловлена едиными механизмами развития и почти не уменьшается при поправке на возраст, составляют целый конгломерат болезней. И у мужчин, и у женщин были выявлено синтропное взаимовлияние между ХЦВБ и СДС. У женщин эта связь не была опосредована возрастом, но определялся вклад АГ (с поправкой на АГ: $p=0,074$, $r=0,100$), а у мужчин не только этим фактором (с поправкой на АГ $p=0,011$, $r=0,234$), но вероятно, и фактором курения, оценить вклад которого по материалам исследования не представляется возможным. Также в обеих гендерных группах выявлялась положительная корреляционная связь между ХПН и ХЦВБ (таб.3.1.2.6); как следствие - риск смерти от последствий ОНМК при наличии ХПН увеличивался почти в 3 раза (RR 2,84 95% CI 1.38-5.78).

ЗПС, которые у мужчин были представлены на 96% ДГПЖ, у этой гендерной группы «притягивались» к ХИБС и ХЦВБ. Формирование пар ЗПС-ХИБС и ЗПС-ХЦВБ было обусловлено возрастным фактором ($p=0,042$, $r=0,193$ и

$p=0,014$, $r=0,236$, соотв.; с поправкой на возраст: $p=0,155$, $r=0,132$ и $p=0,027$, $r=0,205$, соотв.), а в случае ЗПС-ХЦВБ, еще и наличием АГ(с поправкой на возраст и АГ: $p=0,040$ $r=0,191$).

Фактор алкогольной интоксикации объяснял в некоторой степени дистропное взаимовлияние в паре ХП-АГ у мужчин и у женщин ($p<0,001$, $r=-0,388$ у мужчин и $p<0,001$, $r=-0,257$ у женщин; с поправкой на алкогольную болезнь (АБ): $p=0,010$, $r=-0,236$ у мужчин и $p=0,018$, $r=-0,132$ у женщин), и в полной мере этот фактор определял не сочетаемость у мужчин ХП с ХИБС ($p=0,008$, $r=-0,242$; с поправкой на АБ - $p=0,157$, $r=-0,132$)и ХП с НК ($p=0,011$, $r=-0,233$; с поправкой на АБ - $p=0,056$, $r=-0,177$).

У женщин ХИБС и ХЦВБ не склонны сочетаться с неалкогольным циррозом печени (ХИБС-ЦП – $p=0,012$, $r=-0,140$, OR 0,29; ХЦВБ-ЦП - $p=0,027$, $r=-0,123$, OR 0,14), при этом возрастной фактор не оказывает значимого влияния на формирование этих отрицательных корреляционных связей (с поправкой на возраст: ХИБС-ЦП - $p=0,015$, $r=-0,136$, ХЦВБ-ЦП - $p=0,031$, $r=-0,120$).

Предсказуемое «взаимное притяжение» было в паре ИМВП-МКБ: у женщин OR 20,2, $p=0,000$; у мужчин OR 17,2, $p=0,002$. Весомый вклад в развитие ХПН у обоих полов вносили ИМВП (RRХПН при ИМВП 3,08 95% CI (2,12-4,06)), что доказывается синтропным характером взаимовлияния между указанными патологическими состояниями.

Сочетание ХОБЛ и ХЦВБ чаще встречалось у мужчин, чем у женщин (23 чел (7,2%) vs. 20 чел (16,9%), $p=0,004$, RR 2,37 95%CI 1,29-4,31), однако нозологии имели нейтральный характер взаимовлияния, в отличие от пары ХОБЛ-ИИ, которая также достоверно чаще регистрировалась у мужчин (16 чел (13,6%) vs. 13 чел (4,0%), $p=0,001$, RR 3,35 95%CI [1,57-7,19]), но при этом заболевания сочетались не случайно ($p=0,002$, $r=0,307$, OR 4,71 95% CI [1,65-13,75]), $p=0,002$). Данная связь не была обусловлена только «накоплением» болезней с возрастом (под контролем возраста $p=0,002$, $r=0,279$), а, вероятно, определялась еще и

курением, оценить вклад которого по материалам исследования не представляется возможным.

У женщин, в отличие от мужчин, неслучайными, но с дистропным взаимовлиянием между нозологиями в парах были сочетания ХОБЛ-ЖКБ ($p=0,035$, $r=-0,121$, OR 0,44 95% CI [0,19-0,98]) и ХЦВБ-ГИ ($p=0,028$, $r=-0,129$, OR 0,1395% CI [0,01-0,95]). Положительная корреляционная связь у женщин имела между ХОБЛ и НК ($r=0,218$, $p<0,001$), причем она не была обусловлена возрастом, АГ, ИБС (споправками $r=0,209$, $p<0,001$). У мужчин достоверной корреляционной связи между ХОБЛ и НК нет. Таким образом, следует полагать, что ХОБЛ у женщин является самостоятельным фактором риска развития НК (RR НК при ХОБЛ 1,57 95% CI [1,26-1,85], $p<0,001$).

ЗН имели дистропные взаимоотношения с НК в обеих гендерных группах. У женщин ЗН были не склонны сочетаться с АГ, ИМ, ИИ, ХИБС, острыми ИМВП (таб.3.1.2.6) даже с поправкой на возраст. У мужчин аналогичные нозологические пары сформированы случайной комбинацией, а ИМВП и ЗН сочетались синтропно, в отличие от женщин, что было главным образом обусловлено большей частотой выявления рака почки у мужчин (9,0% жен. vs. 33,3% муж., $p=0,015$): OR_{в паре ИМВП-рак почки} 11,44 95% CI [1,54-87,93], $p=0,014$.

Взаимовлияние в паре ЗПС-ожирение было различным в зависимости от пола: синтропным – у женщин, и дистропным – у мужчин, и исчезало при внесении поправки на возраст ($p>0,05$ у женщин и мужчин). В результате снижения уровня половых гормонов с возрастом уменьшалась частота ЗПС у женщин, и, напротив, увеличивалась частота ДППЖ у мужчин, при этом, по данным нашего исследования, с возрастом доля лиц с выраженным ожирением в целом уменьшалась. Таким образом, выявленная связь ЗПС-ожирение была обусловлена возрастным фактором. Аналогично возраст определял комбинацию ожирения и ОЩЖ у женщин ($p>0,05$ с внесением поправки на возраст).

Нозологии в парах ЗПС-ОЩЖ, ЗПС-ПОДС и ЗПС-гиперплазия/аденома надпочечника(ов), регистрировавшихся одинаково часто у мужчин и женщин, у

первых сочетались случайно, а у вторых - имели синтропный характер взаимовлияния. В некоторой степени положительная связь ЗПС-ОЦЖ определялась возрастом, чего не было в сочетаниях ЗПС-ПОДС и ЗПС-гиперплазия/аденома надпочечника(ов).

Одинаково редко у обоих полов (4 чел (1,2%) у женщин и 1 чел (0,8%) у мужчин, $p > 0,05$), но неслучайно у женщин встречалось сочетание ИМВП-ампутации в анамнезе (OR 5,51 95%CI [1,31-21,77]; RR ИМВП при ампутации в анамнезе – 4,12 95% CI [1,27-9,46], $p = 0,017$), а также ХПН-ампутации в анамнезе (OR 5,24 95%CI [1,49-19,13]; RR ХПН при ампутации в анамнезе – 2.63 95% CI [1,33-3,78], $p = 0,005$).

Проанализирована взаимосвязь клинически значимых осложнений с различными нозологиями у мужчин и женщин.

Риск развития пневмонии, как осложнения основной патологии, увеличивался у мужчин при наличии АГ (RR 4,71 95% CI(0,87-92,26) $p = 0,035$), ХЦВБ (RR 1,7 95% CI(0,94-3,09) $p = 0,043$), ПОДС (RR 3,48 95% CI(1,032-3,485) $p = 0,027$). У женщин вероятность пневмонии возрастала на фоне АГ (RR 2,02 95% CI(0,98-4,94) $p = 0,026$), ИИ (RR 1,97 95% CI(1,39-2,66) $p = 0,000$), ИМВП (RR 1,88 95% CI(1,16-2,62) $p = 0,009$), при предшествующих ампутациях в анамнезе (RR 2,06 95% CI(1,03-2,87) $p = 0,030$) и на фоне ХПН (RR 1,57 95% CI(1,10-2,18) $p = 0,007$). В обеих гендерных группах пневмония была не склонна сочетаться со ЗН: RR 0,29 95% CI(0,12-0,64) $p < 0,001$ - у женщин и RR 0,27 95% CI(0,046-0,99) $p = 0,020$ - у мужчин. Частота развития пневмонии на фоне перечисленных сопутствующих заболеваний достоверно не различалась у мужчин и женщин.

ТЭЛА у женщин коррелировала с ХИБС (63 чел, 19,6%; RR 1,81 95% CI(0,99-3,51) $p = 0,043$), с ХЦВБ (36 чел, 11,2%; RR 2,09 95% CI(1,38-3,15) $p < 0,001$), с ожирением (33 чел, 10,3%; RR 1,63 95% CI(1,060-2,47) $p = 0,024$), с НК (50 чел, 15,6%; RR 1,85 95% CI(1,18-2,97) $p = 0,003$). У мужчин риск ТЭЛА возрастал на фоне НК (сочетание выявлено у 18 чел, 15,2%; RR 2,40 95% CI(1,04-6,03), $p = 0,019$); отмечалась также тенденция к повышению риска ТЭЛА на фоне ХИБС (23 чел, 19,5%; $p = 0,055$) и ХОБЛ (13 чел, 11,0%; $p = 0,071$), которая,

вероятно, достигнет уровня статистической значимости при увеличении числа наблюдений. У женщин вероятность ТЭЛА при ожирении была выше, чем у мужчин – 33 чел (10,3%) vs. 4 чел (3,4%), соотв., RR 3,03 95% CI(1,07-10,0) p=0,013. И, напротив, у мужчин ХОБЛ чаще осложнялась ТЭЛА, чем у женщин – 13 чел (11,0%) vs. 16 чел (4,9%), соотв., RR 2,21 95% CI(1,028-4,70) p=0,024.

В обеих гендерных группах ОЭЯЖКТ коррелировали с ХЦВБ: 17 чел (5,3%), RR 1,99 95% CI(1,02-3,81) p=0,035 у женщин и 14 чел (11,7%), RR 2,38 95% CI(1,014-5,84) p=0,032 - у мужчин, при этом у последних ХЦВБ осложнялась ОЭЯЖКТ достоверно чаще (RR_{м:ж} 2,24 95% CI(1,073-4,63), p=0,018)). У женщин риск ОЭЯЖКТ также возрастал на фоне ЖКБ (RR 2,56 95% CI(1,31-4,89) p=0,004), нетравматических ампутаций в анамнезе (RR 3,82 95% CI(1,40-7,50) p=0,009) и ХПН (RR 2,69 95% CI(1,39-5,15) p=0,002); у мужчин указанные патологические состояния не влияли на риск ОЭЯЖКТ (RR=1). При этом у мужчин, в сравнении с женщинами, фактором, достоверно повышавшим вероятность ОЭЯЖКТ, явились ЗПС: 15 чел (12,7%), RR 2,91 95% CI(1,21-7,47) p=0,009 vs. 6 чел (1,9%), RR=1, соотв.; RR_{м:ж}=6,80 95% CI(2,55-19,34) p<0,001.

Вероятность ЖКК при ОЭЯЖКТ увеличивалась в 27 раз, независимо от пола: 29 чел (6,6%), RR 27,21 95% CI(12,37-65,05) p<0,001. Риск ЖКК у женщин возрастал на фоне ЗН (RR 3,28 95% CI(1,34-7,77) p=0,006) и ЗПС (RR 3,16 95% CI(1,15-7,85) p=0,019). У мужчин достоверной связи между ЗН и ЖКК выявлено не было (RR=1), однако отмечалась тенденция к повышению риска ЖКК при ЗПС (p=0,07). В целом, ЗПС сочетались с ЖКК у мужчин, чаще, чем у женщин: RR_{м:ж}=4,08 95% CI(1,36-12,70) p=0,006.

Независимо от пола, риск развития ОГМ возрастал при наличии АГ (RR 1,32 95% CI(1,10-1,67) p<0,001), ХЦВБ (RR 1,18 95% CI(1,091-1,242) p<0,001) и при присоединении пневмонии (RR 1,22 95% CI(1,13-1,26) p<0,001). Только у женщин вероятность развития ОГМ увеличивалась при ИМВП (RR 1,21 95% CI(1,016-1,21) p=0,012), что обусловлено, возможно, гнойной интоксикацией на

фоне более тяжелого течения ИМВП у женщин с абсолютным большинством пара/пери-нефритов в сравнении с мужчинами.

3.1.3 Оценка клинико-лабораторных данных

Были проанализированы доступные по материалам истории болезни клинические и лабораторные данные. Результаты проведены в таблице 3.1.3.1.

Таблица 3.1.3.1 Клинико-лабораторные данные

Показатель, единицы измерения	Жен		Муж		Муж+Жен		p Ж:М
	N	M±B или Me [25;75]	N	M±B или Me [25;75]	N	M±B или Me [25;75]	
АДсист. мм.рт.ст.	174	140,0 [120,0;160,0]	59	130,0 [120,0;140,0]	233	140,0 [120,0;160,0]	>0,05
АДдиаст. мм.рт.ст.	174	80,0 [70,0;92,5]	59	80,0 [75,0;90,0]	233	80,0 [70,0;90,0]	>0,05
ЧСС, уд.в мин	170	93,7±26,4	60	94,1±20,6	230	93,8±24,9	>0,05
НВ, г/л	231	118,7±26,8	89	122,2±32,2	320	119,7±28,4	>0,05
НТ, %	187	35,5±7,5	72	35,8±8,4	259	35,6±7,7	>0,05
K ⁺ , ммоль/л	209	4,4±0,9	73	4,4±0,8	282	4,4±0,9	>0,05
КРисх мкмоль/л	166	179,0 [136,5;254,0]	57	177,0 [139,5;232,0]	223	178,0 [139,0;250,0]	>0,05
КРдин. мкмоль/л	156	192,5 [148,0;286,0]	51	229,0 [166,0;400,0]	207	200,0 [152,0;313,0]	>0,05
МОЧисх. ммоль/л	298	10,0 [7,0;16,1]	105	9,4 [5,95;15,55]	403	10,0 [6,8;16,0]	>0,05
МОЧдин. ммоль/л	207	16,0 [11,2;24,9]	64	16,5 [11,725;29,5]	271	16,0 [11,5;25,5]	>0,05
АСТ ЕД/л	201	32,00 [22,00;69,00]	78	29,00 [20,00;55,00]	279	31,00 [21,00;66,00]	>0,05
АЛТ ЕД/л	206	27,50 [18,00;51,25]	78	26,00 [16,00;35,00]	284	27,00 [17,00;49,75]	>0,05
ОБ г/л	201	67,0±9,6	84	66,8±11,2	285	66,7±10,1	>0,05
ОХС ммоль/л	56	4,9±2,1	27	4,1±1,4	83	4,7±1,9	>0,05
ТАГ ммоль/л	28	1,4[1,1;1,8]	9	1,2[0,89;1,32]	37	1,4 [1,05;1,8]	0,054
ГЛКп/п ммоль/л	245	10,6 [7,4;15,6]	98	9,4 [6,57;12,77]	343	10,2 [7,3;14,7]	0,038
Протромбин,%	83	63,00 [55,00;78,00]	31	65,00 [52,00;75,00]	114	64,00 [54,75;76,50]	>0,05
Тромбиновое время, сек	74	20,00 [18,0;24,00]	28	20,00 [18,00;21,75]	102	20,00 [18,00;24,00]	>0,05
МНО	81	1,28 [1,11;1,50]	30	1,28 [1,17;1,50]	111	1,28 [1,14;1,49]	>0,05
АЧТВ, сек	73	33,00 [29,50;37,00]	29	32,00 [28,00;41,00]	102	33,00 [29,00;38,00]	>0,05
Фибриноген, г/л	67	4,50±1,9	26	4,63±2,17	93	4,20[3,30;5,90]	>0,05

Полученные характеристики уровней систолического и диастолического АД приближаются к целевым; половина мужчин и до половины женщин при поступлении имели АД $\leq 130-140/80$ мм рт ст., и четверть госпитализированных - АД $\leq 120/70$ мм рт ст. Однако, учитывая приведенные ранее данные о том, что до 90% больных в анамнезе имели артериальную гипертензию, мы склонны оценивать полученные значения АД при поступлении как тенденцию к гипотонии.

Средняя ЧСС у мужчин и женщин в пределах нормальных значений; тахикардия (ЧСС >100) имела место у трети (33,3%) мужчин и почти у четверти (24,1%) женщин.

Полученные характеристики уровней гемоглобина и гематокрита свидетельствуют о том, что более половины умерших имели их снижение ниже нормальных значений.

Показатели креатинина крови демонстрируют то, что исходно азотемию имели больше 75% больных, и в динамике этот процент увеличивался почти до 95.

Гипопротеинемия регистрировалась примерно 25% наблюдений.

Данные о состоянии системы гемостаза были доступны примерно по четверти больных, мужчины и женщины не различались между собой. Отмечается выраженная тенденция к гипокоагуляции на фоне гиперфибриногенемии, что могло быть обусловлено частым применением прямых антикоагулянтов на фоне ОИМ, острых нарушений мозгового кровообращения, наличием острых инфекционно-воспалительных процессов; в некоторых случаях, вероятно, поражением печени, а также развивавшимися тромбозами/ТЭЛА.

Согласно полученным средним значениям ОХС, его уровень превышал целевой ($<4,5$ ммоль/л) примерно в половине случаев. Различия в уровне триглицеридов крови между мужчинами и женщинами в целом немного не достигают статистической значимости ($p=0,054$), но в пожилом возрасте являются

достоверными: 1,10 [0,90;1,31] vs. 1,35 [1,70;1,91] ммоль/л у мужчин и женщин, соотв., $p=0,012$.

Не менее 50% представителей обоих полов имели декомпенсацию углеводного обмена на момент госпитализации, значения гликемии при этом у женщин в целом были несколько выше, чем у мужчин, особенно в возрасте ≥ 60 лет: 10,65 [7,55;15,10] vs. 9,30 [6,60;12,50] ммоль/л, соотв., $p=0,028$.

3.2 Клинико-патологоанатомическое исследование группы больных с СД 2 и полиморбидностью

3.2.1 Возрастной и гендерный состав, причины смерти, сопутствующая патология, осложнения.

Сочетание 3-х и более патологических состояний одновременно, т.е. полиморбидность, имела место у 430 из 439 умерших больных (97,9%); в остальных 9 случаях (2,1%) СД 2 сочетался только с одной нозологией. Полиморбидность одинаково часто регистрировалась в 3-х возрастных группах. (рис.3.2.1.1)

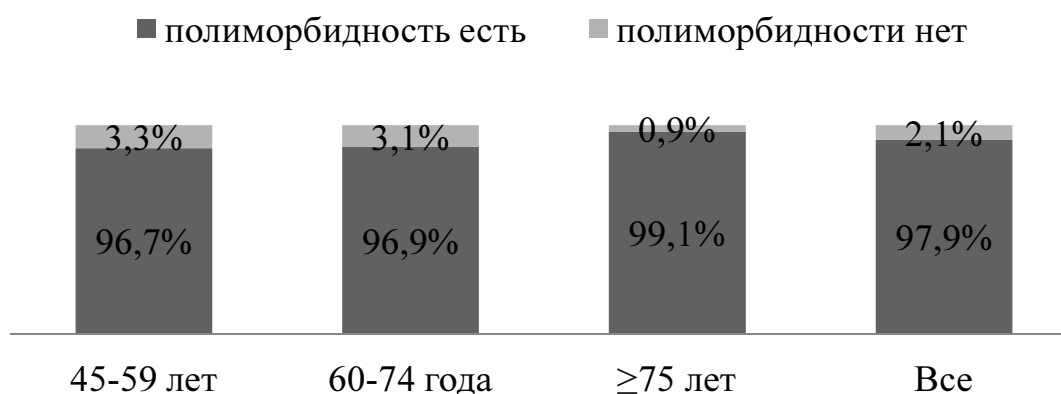


Рис. 3.2.1.1 Частота полиморбидности у больных с СД 2 в зависимости от возраста

Женщин было больше, чем мужчин, как среди больных с полиморбидностью - 315 чел (73,2%) vs. 115 чел (26,8%), так и без нее – 6 чел (66,7%) vs. 3 чел (33,3%).

Больные с полипатией были старше: $74,14 \pm 8,58$ vs. $68,22 \pm 10,12$ лет ($p=0,042$).

Для количественной оценки степени тяжести полипатии введен индекс полиморбидности (ИП) - количество заболеваний, существующих одновременно у одного человека (таблица 3.2.1.1).

Таблица 3.2.1.1 **Индекс полиморбидности у мужчин и женщин с СД 2**

Индекс полиморбидности (ИП)	Женщины		Мужчины	
	N	%	N	%
2	6	1,9	3	2,5
3	21	6,5	3	2,5
4	42	13,1	16	13,6
5	79	24,6	22	18,6
6	79	24,6	29	24,6
7	46	14,3	22	18,6
8	29	9,0	13	11,0
9	12	3,7	8	6,8
10	7	2,2	2	1,7
Всего	321	100	118	100
Среднее значение ИП (M±б)	5,74±1,67		6,04±1,70	
p	0,504			

Большая часть больных (более 85%) имела сочетание от 4 до 8 патологий, ИП в среднем (без учета пола и возраста) составил $5,82 \pm 1,68$. Средние значения ИП по полу и возрасту представлены в таблице 3.2.1.2.

Таблица 3.2.1.2 **Индекс полиморбидности у больных с СД 2: возрастные и гендерные различия**

Пол	45 – 59 лет		60-74 года		≥ 75 лет		Все		p
Индекс полиморбидности									
	ИП (M±б)	N чел	ИП (M±б)	N чел	ИП (M±б)	N чел	ИП (M±б)	N чел	
Жен	5,22±1,48	18	5,79±1,79	137	*5,76±1,58	166	5,74±1,67	321	*0,000 †0,000
Муж	5,83±1,99	12	5,49±1,61	55	*6,69±1,53	51	6,04±1,70	118	
	*мужчины и женщины ≥75 лет † мужчины 60-74 и ≥75 лет								

ИП достоверно не менялся по возрастным группам у женщин и в среднем составил $5,74 \pm 1,67$. После 75 лет у мужчин шло накопление заболеваний по сравнению с пожилым возрастом: $ИП 6,69 \pm 1,53$ vs. $5,49 \pm 1,61$ ($p < 0,001$). В старшей

возрастной группе ($p < 0,001$), женщины и мужчины достоверно различались по ИП: у мужчин количество сочетающихся нозологий было больше. Динамика ИП по полу и возрасту представлена на рис.3.2.1.2.

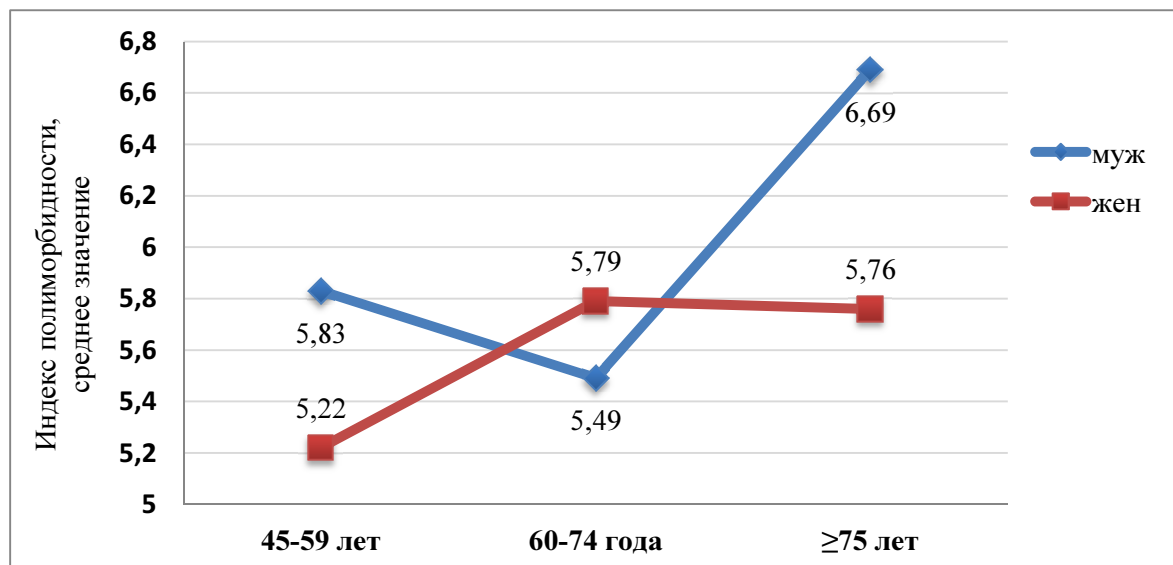


Рис.3.2.1.2 Динамика ИП у больных СД 2 типа по полу и возрасту

Структура заболеваемости больных с полиморбидностью (рис 3.2.1.3) и без приведена в таблице 3.2.1.3.

У больных с полиморбидностью наиболее часто регистрировалась АГ ($\geq 90\%$ случаев).

ИБС имела место более, чем у 80% больных: хроническая форма ИБС (ДКС или ПИКС) зарегистрирована у 78,1% пациентов, а ИМ в среднем у 19,1%.

ЦВБ выявлена у половины женщин (50,5%) и почти у 2/3 мужчин (61,7%). Различия обусловлены большей частотой ХЦВБ у мужчин (43,5% vs. 31,7%, соотв.), $p=0,017$. Частота развития инсультов не имела гендерных различий.

ЗДС имели место у 23,5% женщин и 40,0% мужчин ($p=0,001$), что было обусловлено достоверно большей частотой ХОБЛ у мужчин в сравнении с женщинами - 38,3% vs. 22,9%, соотв., $p=0,002$.

Ожирение было у 33,7% женщин и у 12,8% мужчин ($p=0,000$).

ЗПС чаще выявляли у мужчин. Основной вклад вносила ДППЖ (41,7%).

ЖКБ была у 21,9% женщин и у 11,3% мужчин ($p=0,008$). Значительно реже регистрировали ХП, ЦП, болезни кишечника и грыжи.

Одинаково часто у мужчин и женщин выявлялись ЗН - 16,2 и 16,5% случаев.

Несколько реже диагностировались патология нервной системы и ЗМС. В ЗМС основной вклад вносили ИМВП – 9,1%. В 92,6% случаев (25 из 27) это был гнойный пиелонефрит в форме апостематозного нефрита или пионефроза, а у почти трети больных (8 чел., 29,6%) еще и осложнившийся пери- и/или паранефритом. Морфологические признаки ХПН имелись в среднем у 24,2% больных.

Другие нозологические формы, представленные в таблице 3.2.1.3, встречались реже, но и здесь по отдельным категориям имелись гендерные отличия: ЯБЖ, ЯБ12пк и АБ достоверно чаще выявлялись у мужчин, а ОЦЖ – у женщин.

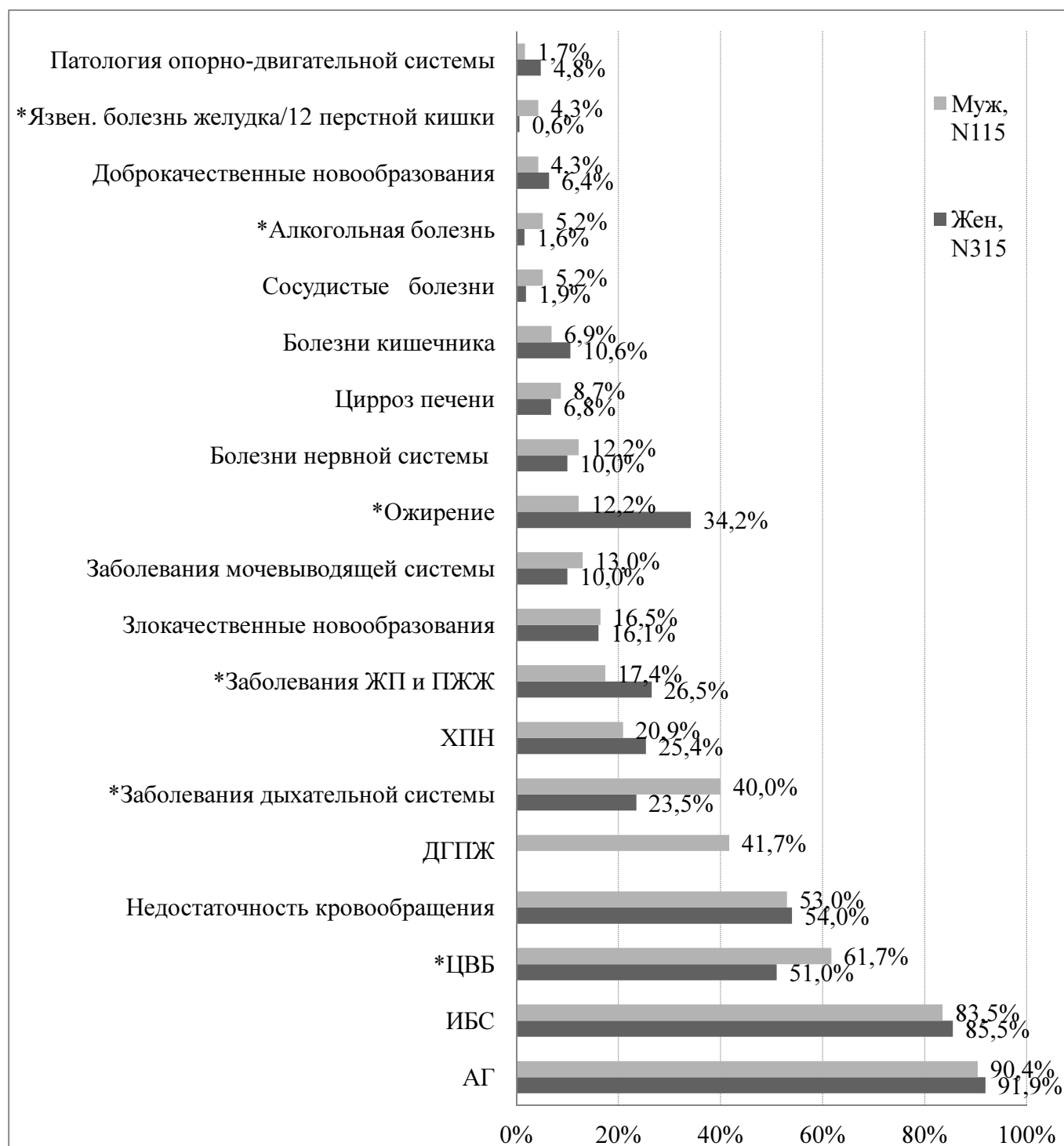
В старшей возрастной группе, где гендерные различия по ИП были высоко достоверны, лидирующие позиции сохраняются за теми же нозологическими формами, что и в целом. АГ, ИБС, в том числе ХИБС, выявляются у подавляющего большинства больных. Мужчины продолжали опережать по частоте ЦВБ, ЗДС, ЗПС. Также у мужчин старческого возраста достоверно чаще, чем у женщин, регистрировались хронические ИМВП (6 чел., 11,8 vs. 4 чел., 2,4%, соотв.), $p=0,013$.

Таблица 3.2.1.3 Нозологии у больных с СД 2: с полипатией и без нее

Заболевание	Сполипатией						Без полипатии		p	*p
	Женщины		Мужчины		Все		N9	%		
	N315	%	N115	%	N430	%				
СД 2	315	100	115	100	430	100	9	100	-	-
АГ	285	90,5	104	90,4	389	90,5	0	0	-	0,000
ИБС	265	84,1	96	83,5	361	83,9	1	11,1	-	0,000
ХИБС	244	77,5	92	80,0	336	78,1	1	11,1	-	0,000
ИМ	62	19,7	20	17,4	82	19,1	1	11,1	-	-
ЦВБ	159	50,5	71	61,7	230	53,5	0	0	0,024	0,001
ХЦВБ	100	31,7	50	43,5	150	34,9	0	0	0,017	0,022
ОЦВБ	82	26,0	33	28,7	115	26,7	0	0	-	-
НК	170	54,0	61	53,0	231	53,7	0	0	-	0,001
ЗДС	74	23,5	46	40,0	120	27,9	0	0	0,001	0,055
ХОБЛ	72	22,9	44	38,3	116	27,0	0	0	0,001	-
Пневмония	3	1,0	4	3,5	7	1,6	0	0	-	-
Ожирение	106	33,7	14	12,2	120	27,9	0	0	0,000	-
Заболевания ЖП и ПЖЖ:	82	26,0	20	17,4	102	23,7	1	11,1	0,039	-
-ЖКБ	69	21,9	13	11,3	82	19,1	1	11,1	0,008	-
-ХП	18	5,7	9	7,8	27	6,3	0	0	-	-
ЦП	21	6,7	10	8,7	31	7,2	0	0	-	-
ЯБЖ, ЯБ12пк	2	0,6	5	4,3	7	1,6	0	0	0,017	-
ЗН	51	16,2	19	16,5	70	16,3	7	77,8	-	0,000
ЗПС	34	10,8	50	43,5	84	19,5	0	0	0,000	-
ЗМС:	33	10,5	15	13,0	48	11,2	0	0	-	-
-ИМВП	27	8,6	12	10,4	39	9,1	0	0	-	-
ИМВП острые	22	7,0	5	4,3	27	6,3	0	0	-	-
ИМВП хронические	8	2,5	7	6,1	15	3,5	0	0	-	-
-МКБ	14	4,4	7	6,1	21	4,9	0	0	-	-
ХПН	80	25,4	24	20,9	104	24,2	0	0	-	-
БК (в т.ч.сосудистые), грыжи	33	10,5	8	6,9	41	9,5	0	0	-	-
Болезни нервной системы (болезнь Паркинсона, нейропатия)	31	9,8	14	12,2	55	12,8	0	0	-	-
СДС	17	5,4	5	4,3	22	5,1	0	0	-	-
АБ	5	1,6	6	5,2	11	2,5	0	0	0,047	-
ОЩЖ	24	7,6	1	0,9	25	5,8	0	0	0,003	-
ДН	20	6,3	5	4,3	25	5,8	0	0	-	-
ПОДС	15	4,8	2	1,7	17	3,9	0	0	-	-
ЗС, кроме ТЭЛА	6	1,9	6	5,2	12	2,8	0	0	-	-
НКБС	3	1,0	3	2,6	6	1,4	0	0	-	-

p - между женщинами и мужчинами с полиморбидностью
*p - между больными с полиморбидностью и без

У больных без полипатии не были зарегистрированы АГ, ХОБЛ, ЗПС, ожирение, ХПН; они достоверно реже страдали от ХИБС, ХЦВБ, НК(таблица 3.2.1.3). При этом частота выявления ЗН превышала таковую у лиц с полиморбидностью почти в 5 раз – 77,8% vs.16,3%, $p=0,000$.



Примечание: * - $p<0,05$ между мужчинами и женщинами

Рис 3.2.1.3. Структура заболеваемости у пациентов с СД 2 при полиморбидности

Лидирующей причиной смерти у мужчин и женщин с полиморбидностью, как в целом, так и в старшей возрастной группе была ХИБС. У мужчин она приводила к летальному исходу достоверно чаще: 38,3% vs. 26,7%, $p=0,014$, а также достоверно чаще, чем у женщин, была представлена крупноочаговой формой поражения миокарда: 33,9% vs. 19,0%, $p=0,001$.

ИМ приводил к смерти в 19,1% случаев. В старческом возрасте у женщин ОИМ становился причиной летального исхода несколько чаще, чем у мужчин: 39 чел., 23,9% vs. 6 чел., 11,8%, $p=0,044$.

От ОЦВБ умирало в среднем чуть больше четверти больных, от ХЦВБ - в среднем до 9,1% пациентов.

ЗН приводили к смерти примерно в 14% случаев, опережая, таким образом, смертность от ХЦВБ.

От заболеваний пищеварительной системы, объединивших обострение ЖКБ, ХП, ЯБЖ, ЯБ12пк, неалкогольный ЦП, ИБК, СБ и дивертикулит, в среднем умирало 12,3% больных. Среди указанных нозологических форм лидировали ИБК, ЖКБ и ЦП.

Другие заболевания приводили к летальному исходу значительно реже. ЗМС в целом приводили к смерти в среднем примерно в 4,6% случаев; в подавляющем большинстве это были ИМВП.

Смертность от ЗДС, включавших пневмонию и обострение ХОБЛ, составила примерно 3,5%.

В среднем 2,3% больных умерло от АБ.

НКЗС, ЗС, СДС, нефросклероз приводили к смерти в менее чем 2% случаев.

Заболевания, приводившие к летальному исходу смерти крайне редко (менее чем в 1%) случаев, были объединены под рубрикой «другие причины».

Причины смерти больных СД 2 с полипатией и без нее представлены в таблице 3.2.1.4.

Таблица 3.2.1.4 Причины смерти больных с полиморбидностью и без

Заболевание	С полиморбидностью						Без полиморбидности		p	*p
	Женщины		Мужчины		Все		N9	%		
	N315	%	N115	%	N430	%				
ХИБС	84	26,7	44	38,3	128	29,8	0	0	0,014	0,043
ККС	60	19,0	39	33,9	99	23,0	0	0	0,001	-
ДКС	24	7,6	5	4,3	29	6,7	0	0	-	-
ИМ	62	19,7	20	17,4	82	19,1	1	11,1	-	-
ОЦВБ	82	26,0	33	28,7	115	26,7	0	0	-	-
ХЦВБ	24	7,6	15	13,0	39	9,1	0	0	-	-
ЗН	45	14,3	16	13,9	61	14,2	7	77,8	-	<0,001
Заболевания пищеварительной системы:	41	13,0	12	10,4	53	12,3	1	11,1	-	-
-ЖКБ, обострение	9	2,9	2	1,7	11	2,6	1	11,1	-	-
-ЦП неалкогольный	7	2,2	2	1,7	9	2,1	0	0	-	-
-ХП, обострение	3	1,0	2	1,7	5	1,2	0	0	-	-
-ЯБЖ/ЯБ12пк	1	0,3	2	1,7	3	0,7	0	0	-	-
-ИБК	15	4,8	4	3,5	19	4,4	0	0	-	-
-СБ	1	0,3	1	0,9	2	0,5	0	0	-	-
-дивертикулит	2	0,6	0	0	2	0,5	0	0	-	-
ЗМС	17	5,4	3	2,6	20	4,6	0	0	-	-
ЗДС	9	2,9	6	5,2	15	3,5	0	0	-	-
АБ	6	1,9	4	3,5	10	2,3	0	0	-	-
НКЗС	3	0,9	3	2,6	6	1,4	0	0	-	-
ЗС (аневризма аорты, ТЭЛА)-	2	0,6	1	0,9	3	0,7	0	0	-	-
Нефросклероз	4	1,3	1	0,9	5	1,2	0	0	-	-
СДС (гангрена стопы)	2	0,6	1	0,9	3	0,7	0	0	-	-
Другие причины	9	2,9	3	2,6	12	2,8	0	0	-	-

p - между женщинами и мужчинами с полиморбидностью
*p - между больными с полиморбидностью и без

У больных без полипатии к летальному исходу привели главным образом ЗН, в этой группе рак молочной железы выявлялся достоверно чаще: 2 чел (40,0%) и 2 чел (4,4%) соотв., $p=0,045$. Лишь в 2-х случаях у больных без полипатии причинами смерти стали ИМ и обострение ЖКБ. Таким образом, отсутствие полиморбидности положительно коррелировало со смертью от ЗН ($r=-0,249$, $p<0,001$).

У больных с полиморбидностью два конкурирующих заболевания становились причиной летального исхода у 21,7% женщин и 40,0% мужчин

($p=0,0001$). Данные гендерные различия в количественной структуре основного диагноза прослеживаются и по возрастным категориям: биказуальный диагноз имел место у 20,0% женщин и 37,90% мужчин 45-74 лет ($p=0,007$), и у 23,4% женщин и 42,1% мужчин ($p=0,006$) 75 лети старше (рис 3.2.1.4). У всех без полипатии причиной смерти становилось одно заболевание, однако указанные различия с группой полиморбидности не достигли уровня статистической значимости ($p=0,057$).

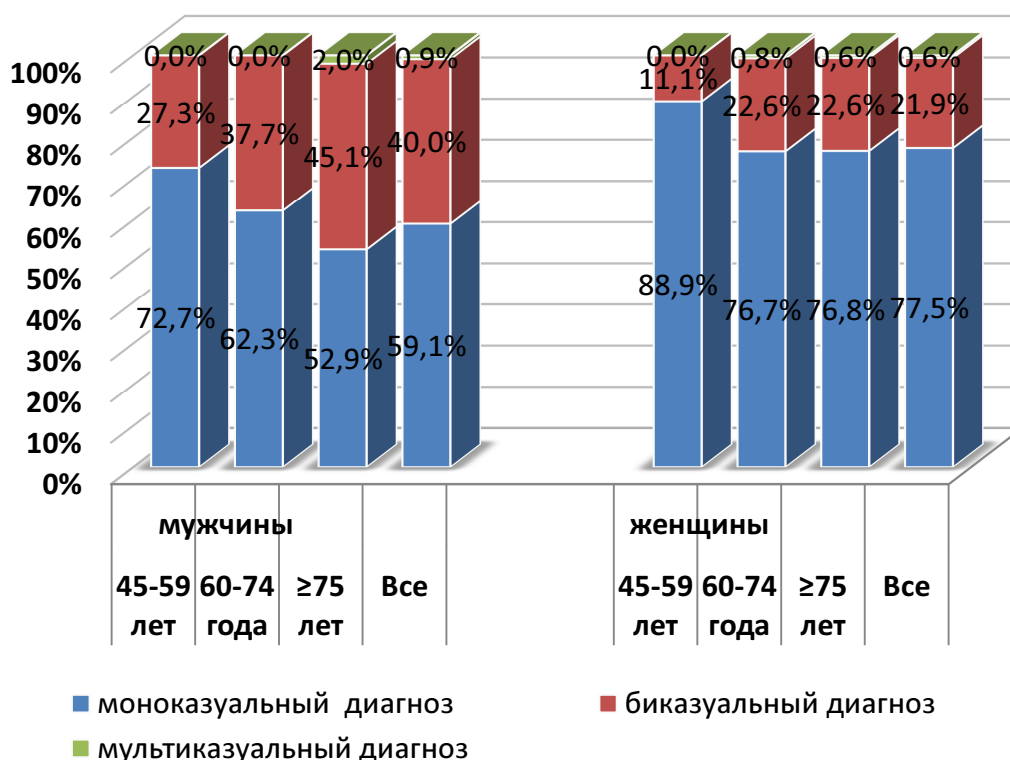


Рис 3.2.1.4 Структура основного диагноза у больных с СД 2 и полипатией

Проанализированы осложнения, развивавшиеся у больных с СД 2 и полипатией. С целью систематизации они были объединены в следующие группы:

1.Нарушения ритма и проводимости: мерцательная аритмия, фибрилляция желудочков, АВ-блок.

2.Гемодинамические: острая аневризма левого желудочка, гемотампонада перикарда, кардиогенный шок.

3.Инфекционно-воспалительные: перитонит, сепсис, флегмона/абсцессы внутренних органов.

4. Пневмония/острый бронхит как осложнение основного заболевания.
5. Тромбоэмболия легочной артерии или ее ветвей.
6. Острые эрозии/язвы желудка или кишечника (ОЭЯЖКТ)
7. Желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК)
8. Отек легких
9. Отек головного мозга

Подавляющее большинство больных с полиморбидностью (более 90%) имело 1-4 осложнений из различных групп, и более половины – 2 или 3 (таб. 3.2.1.5). В целом, и у мужчин, в частности, после 60 лет число осложнений достоверно увеличивалось. Больные без полипатии имели меньше осложнений ($p < 0,001$): 44,4 % больных не имело их совсем и столько же (44,4%) – 1 или 2 осложнения.

Таблица 3.2.1.5 Количество осложнений у больных СД 2

пол	С полипатией, N 430			p	Без полипатии, N 9	*p
	45-59 лет	≥60 лет	Все возрастные группы			
	M±б				M±б	
Муж	2,00±1,09	2,81±1,18	2,73±1,19	0,032	**	-
Жен	2,22±0,94	2,68±1,12	2,65±1,11	0,093	**	-
Муж и жен	2,14±0,99	2,71±1,14	2,67±1,13	0,009	1,00±1,12	<0,001

p – различия по возрастным группам

*p - различия между лицами с полиморбидностью и без нее

** для оценки недостаточное количество наблюдений

В таблице 3.2.1.6 приведены данные по частоте различных осложнений у лиц с полиморбидностью.

Наиболее частым нарушением ритма была МА, после 75 лет она развивалась у 49,7% больных vs. 38,1% в среднем и пожилом возрасте ($p=0,013$). Особенно указанная тенденция была характерна для женщин: 39,1% vs. 52,4% ($p=0,012$).

Все случаи ФЖ, полной АВ-блокады, гемодинамических осложнений, имели место только при ИМ (82 чел.). Течение инфаркта миокарда осложнялось фибрилляцией желудочков в среднем в 17,1% случаев, однако частота развития указанного осложнения обратно коррелировала с возрастом ($r=-0,275$, $p=0,013$) и достоверно снижалась после 75 лет: 27,0% vs. 8,9%, $p=0,030$, до и после 75 лет, соответственно. Фактически у каждого 4-го больного (26,8%) с ИМ и полиморбидностью развивалось то или иное гемодинамическое осложнение. Достоверных гендерных различий выявлено не было.

Приведенные инфекционно-воспалительные осложнения в средней возрастной группе зарегистрированы не были, а в старческом возрасте развивались достоверно реже, чем в пожилом: 5,1% vs. 12,9%, $p=0,004$.

Течение болезни осложнялось пневмонией или острым бронхитом достоверно чаще после 60 лет: 6,9% vs. 33,7%, $p=0,0011$.

ТЭЛА развивалась примерно у четверти больных, независимо от пола и возраста.

Острые эрозии/язвы желудка или кишечника возникали у 19,1% (22 чел.) мужчин и 11,4% (36 чел.) женщин, $p=0,031$. Аналогичная тенденция большей частоты ЖКК у мужчин (12,2%, 14 чел. vs. 7,0%, 22 чел.) приближается к статистически достоверной ($p=0,067$).

ОГМ развивался более чем у 80% больных.

ОЛ становился фатальным осложнением в среднем у 44,2% пациентов, при этом у мужчин частота его развития увеличивалась после 60 лет (18,2% vs. 50,9%, $p=0,037$), а у женщин, напротив, имелась тенденция к ее снижению после 75 лет (47,7% vs. 38,4%, $p=0,06$), не достигшая однако статистической значимости.

Таблица 3.2.1.6 Частота осложнений у больных СД 2 и полиморбидностью

Осложнение	45-59 лет		60-74г		≥75 лет		Все		p
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	
Нарушения ритма и проводимости:	10	34,5	81	43,5	111	51,6	202	47,0	0,030
МА	7	24,1	76	40,9	107	49,8	190	44,2	0,013
ФЖ*	3	42,9	7	23,3	4	8,9	14	17,1	0,020
АВ-блокада полная*	1	14,3	1	3,3	1	2,2	3	3,6	-
Гемодинамические осложнения:*	3	42,9	6	20,0	13	28,9	22	26,8	-
Кардиогенный шок*	2	28,6	2	6,7	4	8,9	8	9,8	-
Острая аневризма ЛЖ*	1	14,3	2	6,7	2	4,4	5	6,1	-
Гемотампонада*	0	0	2	6,7	8	17,8	10	12,2	-
Инфекционно-воспалительные осложнения	0	0	24	12,9	11	5,1	35	8,1	0,004
Пневмония/острый бронхит	2	6,9	56	30,1	79	36,7	135	31,8	0,0011
ТЭЛА	7	24,1	44	23,7	48	22,3	99	23,0	-
ОЭЯ ЖКТ	2	6,9	24	12,9	32	14,9	58	13,5	-
ЖКК	1	3,4	18	9,7	17	7,9	36	8,4	-
ОЛ	12	41,4	87	46,8	91	42,3	190	44,2	-
ОГМ	25	86,2	160	86,0	185	86,0	370	86,0	-

Примечание: * частота развития осложнений при ИМ.

По частоте выявления различных осложнений лица с полиморбидностью и без не различались за исключением ОГМ: 370 чел (86,0%) и 1 чел. (11,1%), $p=0,00000$, соответственно. Поправка на АГ, возраст, ИБС, ЦВБ, ХОБЛ, ЗН и ряд других факторов, несколько снижая, все же значительно не уменьшала положительную корреляцию ОГМ с полиморбидностью: $r=0,293$, $p<0,001$ vs. $r=0,242$, $p<0,001$, до и после внесения указанных поправок, соответственно. Следовательно, полипатия является самостоятельным фактором риска развития ОГМ.

3.2.2 Анализ клинико-лабораторных данных.

У больных без полиморбидности значения НТ и НВ были достоверно ниже, чем у лиц ее наличием: $29,9 \pm 8,97$ % vs. $35,78 \pm 7,64$ % ($p=0,025$) и $101,50 \pm 31,73$ г/л vs. $120,39 \pm 28,06$ г/л ($p=0,023$), соответственно. Уровни НВ и НТ при этом коррелировали положительно ($p=0,025$, $r=0,733$). Достоверных связей между уровнями НВ, НТ, креатинина крови, наличием нефросклероза выявлено не было. Отсюда, полагаем, что данная тенденция к анемии в первой группе была обусловлена главным образом высокой частотой выявления там ЗН ($p=0,007$, $r=-0,731$).

Лица с полиморбидностью и без различались по уровню гликемии на момент госпитализации ($p=0,035$): $10,20$ [7,30; 14,4] ммоль/л и $16,15$ [7,57; 18,65] ммоль/л, соответственно; и не имели различий по частоте развития гипогликемических состояний во время госпитализации.

3.3 Анализ расхождений клинического и патологоанатомического диагнозов

На предыдущем этапе исследования выявлена высокая частота полиморбидности у больных с СД 2, что могло повлиять на точность прижизненной диагностики, и как следствие, корректность проводимой фармакотерапии, в связи с чем на текущем этапе проанализированы клинический и патологоанатомический диагнозы на предмет расхождений в рубрике основного заболевания (первоначальная причина смерти).

Было установлено, что индекс полиморбидности коррелировал с частотой расхождений клинического и патологоанатомического диагнозов: $r=0,160$, $p=0,001$. Процент расхождений был вдвое выше в категории больных с ИП $\geq 5,0$ ($p=0,0002$) (рис.3.3.1), которая составляла фактически две трети изучаемой группы (348 из 439 человек, 79,3%).

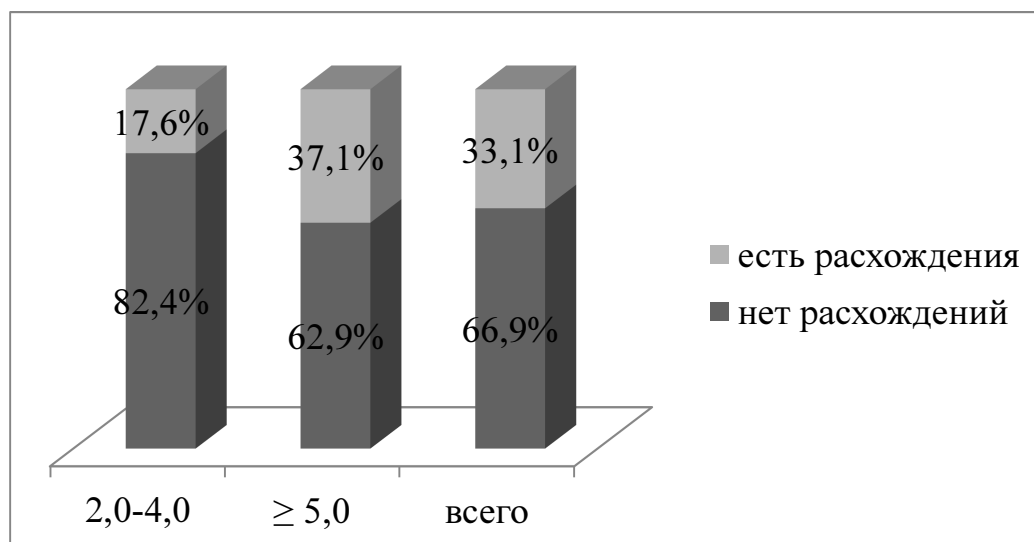


Рисунок 3.3.1 Частота расхождений клинического и патологоанатомического диагнозов у больных с СД 2 в зависимости от индекса полиморбидности.

Частота расхождений - как гипо-, так и гипердиагностики, в целом и по отдельным нозологиям, - не имели различий в зависимости от времени, проведенного больным в стационаре до развития летального исхода ($p > 0,05$): в целом расхождения выявлены в трети случаев (145 чел., 33,0%), при этом в 64,2% (111 случаев) имела место гипердиагностика, а в 31,8% (55 случаев) - основное заболевание(я) не было распознано (таб.3.3.1).

Таблица 3.3.1 Расхождения клинического и патологоанатомического диагнозов в зависимости от времени летального исхода у больных с СД 2

Расхождение диагноза (число больных):	Летальный исход на сутки:										p
	1-е		2-7-е		8-14-е		≥14-е		всего		
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	
Нет	170	69,7	64	63,4	38	63,4	22	64,7	294	67,0	-
Есть	74	30,3	37	36,6	22	36,6	12	35,3	145	33,0	-
1.Гипердиагностика (число случаев)	58	64,4	29	67,4	15	57,7	9	64,3	111	64,2	-
-ИМ	31	53,4	19	65,5	7	46,7	2	22,2	59	53,1	-
-ИИ	14	24,1	6	20,7	3	20,0	4	44,4	27	24,3	-
-ХИБС	4	6,9	0	0	0	0	0	0	4	3,6	-
-ЗН	5	8,6	3	10,3	3	20,0	1	11,1	12	10,8	-
-ИБК	3	5,2	1	3,4	1	6,7	1	11,1	6	5,4	-
-ЗДС	1	1,7	0	0	1	6,7	1	11,1	3	2,7	-
2.Диагноз ИИ вместо ГИ	5	5,6	1	2,4	1	3,8	0	0	7	4,0	-
3.Нераспознано (число случаев)	27	30,0	13	30,2	10	38,5	5	35,7	55	31,8	-
-ИМ	4	14,8	1	7,7	3	30,0	1	20,0	9	16,4	-
-ИИ	1	3,7	3	23,1	1	10,0	0	0	5	9,1	-
-ЗН	10	37,0	6	46,1	3	30,0	0	0	19	34,5	-
-ИМВП	5	18,5	0	0	1	10,0	2	40,0	8	14,5	-
-ИБК	2	7,4	0	0	1	10,0	0	0	3	5,4	-
-Заболевания ЖКТ (ЖКБ, ЯБЖи12пк, ХП, ЦП)	2	7,4	2	15,4	1	10,0	1	20,0	6	10,9	-
-Другое*	3	11,1	1	7,7	0	0	1	20,0	5	9,1	-
Все расхождения (число случаев)	90	100,0	43	100,0	26	100,0	14	100,0	173	100,0	-

*Примечание: нераспознанные единичные случаи ЗДС, расслаивающей аневризмы аорты, алкогольной болезни, ПИКС

Отмечалась тенденция к уменьшению гипердиагностики ИМ при увеличении продолжительности госпитализации ≥ 14 суток: 57 случаев (55,9%) vs. 2 случая (22,2%), $p=0,055$, не достигшая однако статистической значимости. Гендерных различий не было за исключением бóльшего числа случаев гипердиагностики ЗН у мужчин: 7 чел. (5,9%) vs. 5 чел. (1,6%), $p=0,019$.

При сравнительном анализе ведущих причин смерти (ХИБС, ИМ, ИИ, ЗН) было выявлено, что частота регистрации ХИБС и ЗН по данным клинического и патологоанатомического диагнозов не различается. Однако частота ИМ и ИИ по клиническим данным достоверно выше (таб.3.3.2). Таким образом, почти каждый

второй ИМ (59 случаев гипердиагностики из 133 выставленных в диагнозе) и каждый четвертый ИИ (27 случаев гипердиагностики из 111 выставленных в диагнозе), зафиксированные в клиническом диагнозе, таковыми не являются.

Таблица 3.3.2 Ведущие причины смерти у больных с СД 2: частота по данным клинического и патологоанатомического диагнозов

Диагноз	Клинический		Патологоанатомический		p	RR 95%CI
	абс	%	абс	%		
ХИБС	130	29,6	129	29,3	>0,05	-
ИМ	133	30,3	83	18,9	<0,001	1,60 (1,25-2,06)
ИИ	111	25,3	89	20,3	0,045	1,25 (0,97-1,61)*
ЗН	61	13,9	68	15,5	>0,05	-

*- см. примечание к таблице 3.1.2.3.

В случае со ЗН имеет место нераспознавание (19 чел.) и гипердиагностика (12 чел.). Сочетаясь, две эти формы расхождений, количественно сближают частоты зарегистрированных ЗН по клиническим данным и результатам аутопсий. Однако при этом неопределенно разнится качественный состав групп, представленных в клиническом и патологоанатомическом диагнозах.

У больных с прижизненной гипердиагностикой ИМ и ИИ наиболее часто фактической причиной смерти становилась декомпенсация хронических форм соответствующей кардио- и/или цереброваскулярной патологии, в случае с ошибочно диагностированным ЗН – еще и патология гепатобилиарной системы или ИБК (таб.3.3.3).

Таблица 3.3.3 Фактические причины смерти больных с СД 2 в случаях гипердиагностики инфаркта миокарда, ишемического инсульта, злокачественного новообразования

Гипер-диагностика		Фактические причины смерти								
		ХИБС	ИМ	ХЦВБ	ОЦВБ	ЗН	ИБК	Заболевания ЖКТ	ЗМС	Другие причины
ИМ (59)	N	32	-	6	16	6	4	3	3	6
	%	54,2		10,2	27,1	10,2	6,8	5,1	5,1	10,2
ИИ (27)	N	7	3	16	-	5	-	1	-	1
	%	25,9	11,1	59,2		18,5		3,7		3,7
ЗН (12)	N	5	-	2	-	-	3	3	-	3
	%	41,6		16,7			25,0	25,0		25,0

У 52 больных из 439 (11,8%) причина(ы) смерти была установлена неверно. Наиболее часто не распознавались ЗН (19 случаев, 34,5%), ИМ (9 случаев, 16,4%), ИМВП (8 случаев, 14,5%) и заболевания ЖКТ (6 случаев, 10,9%) (таб. 3.3.1). Доля нераспознанных случаев среди всех летальных была наибольшей при ИМВП (8 чел. из 18, 44,4%), несколько меньше при ЗН (19 чел. из 68, 27,9%) и заболеваниях ЖКТ (6 чел. из 35, 17,1%). Таким образом, почти каждый второй случай ИМВП, каждый четвертый - ЗН, почти каждый 6-ый – заболевания ЖКТ, и 10-ый - ИМ и ИБК, приведший к летальному исходу, не был распознан. Достоверных различий между мужчинами и женщинами по всем нераспознанным случаям выявлено не было, однако все летальные исходы, причиной которых были не выявленные заболевания ЖКТ, имели место исключительно у женщин (6 чел., 24,0% vs.0% , $p>0,05$). Реже всего нераспознанным оставался ИИ (5,6%) (таб.3.3.4).

Таблица 3.3.4 Расхождения клинического и патологоанатомического диагнозов в зависимости от пола у больных с СД 2

Основное заболевание (причина смерти):		женщины		мужчины		всего		p
		абс	%	абс	%	абс	%	
ИМ	всего	62	100,0	21	100,0	83	100,0	-
	нераспознано	6	9,7	3	14,3	9	10,8	-
ИИ	всего	65	100,0	24	100,0	89	100,0	-
	нераспознано	2	3,1	3	12,5	5	5,6	-
ЗН	всего	50	100,0	18	100,0	68	100,0	-
	нераспознано	15	30,0	4	22,2	19	27,9	-
ИМВП	всего	16	100,0	2	100,0	18	100,0	-
	нераспознано	6	37,5	2	100,0	8	44,4	-
ИБК	всего	15	100,0	4	100,0	19	100,0	-
	нераспознано	2	13,3	1	25,0	3	10,5	-
Заболевания ЖКТ	всего	25	100,0	10	100,0	35	100,0	-
	нераспознано	6	24,0	0	0	6	17,1	-

Для всех случаев расхождения диагнозов проанализированы категории и причины диагностической ошибки. Выявлено, что в большинстве ситуаций (43 чел., 82,7%) имела место II категория, т.е. правильный диагноз в данном лечебном учреждении был возможен, однако диагностическая ошибка существенно не повлияла на исход заболевания. Значительно реже заболевание не могло быть распознано по объективным причинам (5 чел., 9,6%), что, при этом, также уже не

влияло на исход (I категория). И в 4 случаях (7,7%) определена III категория расхождения: правильный диагноз был возможен, но диагностическая ошибка обусловила неверную тактику ведения больного и сыграла ведущую роль в развитии летального исхода. Все случаи III категории имели место при острых инфекционно-воспалительных заболеваниях почек, ЖКТ и ИБК; причины расхождения были субъективными: недоучет клинических данных и отсутствие своевременного и достаточного по объему обследования (таб.3.3.5.).

Таблица 3.3.5. Категории и причины расхождения диагнозов у больных с СД 2

Категория расхождения	Заболевание, N (%)						Всего
	ЗН	ИМВП	Заболевания ЖКТ	ИМ	ИИ	ИБК	
I	3 (15,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (33,3)	5 (9,6)
II	16 (84,2)	7 (87,5)	4 (66,7)	9 (100,0)	5 (100,0)	1 (33,3)	43 (82,7)
III	0 (0)	1 (12,5)	2 (33,3)	0 (0)	0 (0)	1 (33,3)	4 (7,7)
Причины расхождения:							
Объективные	12 (63,2)	3 (37,5)	1 (16,7)	1 (11,1)	3 (60,0)	1 (33,3)	22 (42,3)
Субъективные	7 (36,8)	5 (62,5)	5 (83,3)	8 (88,9)	2 (40,0)	2 (66,7)	30 (57,4)

В целом расхождения были обусловлены объективными причинами в 42,3% случаев: кратковременность пребывания и тяжесть состояния больного, трудность диагностики в рамках данного медицинского учреждения; и субъективными причинами в 57,4% случаев: недоучет/переоценка данных анамнеза, клинической картины, лабораторно-инструментальных методов обследования, заключений консультантов, недостаточное обследование больного. Однако в ситуациях со ЗН и ИИ преобладали все же объективные сложности в распознавании причины смерти: 63,2% и 60,0%, соответственно. Напротив, субъективные причины доминировали при ИМВП, ИМ, ИБК и заболеваниях ЖКТ: 62,5%, 88,9%, 66,7% и 83,3%, соответственно. В среднем примерно в четверти случаев (14 чел., 26,9%) диагностическая ошибка была обусловлена недостаточным обследованием больного, и почти в трети случаев (30,8%, 15 чел.) – недоучетом клинических данных и результатов дополнительных методов исследования, а также трудностями трактовки и/или неинформативными результатами инструментальных обследований. Приведенные причины нередко

сочетались: недоучет клинической картины и результатов базовых лабораторно-инструментальных исследований (общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, ЭКГ) приводил к недостаточности/несвоевременности дальнейшей диагностики. В ситуациях с недостаточным обследованием больных чаще всего не было проведено УЗИ органов брюшной полости и почек, которое было способно сыграть важную роль для уточнения диагноза. При этом, в случаях с недоучетом/переоценкой данных дополнительных методов обследования, у 4 пациентов из 15 (26,7%) именно результаты выполненных УЗИ были неинформативными. Из всех нераспознанных ИМ только у одного больного была болевая форма (11,2%), у других пациентов ИМ не давал четкой клинической картины в силу нарушения сознания (сочетание с ОЦВБ) (4 чел., 44,4%) или проявлялся атипично (кашлем, одышкой, нарастанием отеочного синдрома и слабости) (4 чел., 44,4%). У 5-и больных из 9 (55,6%) с невыявленным ИМ на ЭКГ имела место блокада левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) неизвестной давности, создававшая трудности при трактовке ЭКГ. Достоверных гендерных различий по всем категориям и причинам расхождений выявлено не было.

Определено, что в ситуациях, когда летальный исход развивался на 1 сутки госпитализации, имевшиеся расхождения клинического и патологоанатомического диагнозов (нераспознавание) относились в абсолютном большинстве к I или II категории и были обусловлены преимущественно объективными причинами (таб.3.3.6). При более длительном пребывании больного в стационаре начинали доминировать субъективные причины ошибочной диагностики (80,0% vs. 20,0%, $p=0,0019$), что в 4-х случаях сыграло роль в развитии летального исхода.

Таблица 3.3.6 Категории и причины расхождений диагнозов у больных с СД 2 в зависимости от времени летального исхода

Летальный исход	Категория расхождения, число случаев (%)			Причины расхождения, число случаев (%)	
	I	II	III	объективные	субъективные
на 1-е сутки	5 (18,5)	22 (81,5)	0 (0)	17 (63,0)	10 (37,0)
после 1 суток	0 (0)	21 (84,0)	4 (16,0)	5 (20,0)	20 (80,0)
p	-	-	0,047	-	0,0019

3.4 Сравнительная оценка клинических и патологоанатомических данных умерших и выживших пациентов с СД 2 и инфарктом миокарда

Отобрана методом «случай-контроль» и проанализирована медицинская документация по пациентам с СД 2 в анамнезе, госпитализированным и проходившим стационарное лечение в ГКБ №50 г. Москвы по поводу ИМ в 2009г. В анализ не включались случаи ИМ в рамках би-/мультикаузального диагноза, при которых имелось несколько конкурирующих/сочетанных заболеваний.

3.4.1. Возрастной и гендерный состав, сопутствующая патология, осложнения.

Критериям включения соответствовали 133 пациента: 115 (86,5%) больных выжило и 18 (13,5%) – умерло за период госпитализации. Выжившие и умершие пациенты не различались по полу: 2 (11,1%) мужчин и 16 (88,9%) женщин среди умерших, 26 (22,6%) мужчин и 89 (77,4%) женщин - среди выживших ($p > 0,05$). А также не различались по возрасту: $73,28 \pm 11,19$ лет и $73,41 \pm 9,31$ лет, умершим и выжившим, соответственно ($p > 0,05$).

Длительность госпитализации у пациентов с благоприятным исходом была достоверно выше: 18,00 [16,00;21,00] дней vs. 2,00[1,00;6,25]дней, $p < 0,001$.

У 19 человек из группы выживших определить размер очага поражения миокарда и локализацию не представлялось возможным по различным объективным причинам: установленный электрокардиостимулятор, наличие на ЭКГ признаков БЛНПГ или развитие ИМ в зоне рубцов. У умерших пациентов в подавляющем большинстве случаев имело место обширное поражение миокарда:

17 чел.(94,4%) крупноочаговая форма и 1 чел.(5,6%) – мелкоочаговая форма, в отличие от выживших больных, у которых мелкоочаговая форма - 60 чел (62,5%) - преобладала над крупноочаговой - 36 чел.(37,5%). Различия между группами высоко достоверны ($p < 0,001$).

Таблица 3.4.1.1 Сопутствующая патология и осложнения у умерших и выживших больных с ИМ и СД 2

Заболевание/осложнение	умер		выжил		p
	абс	%	абс	%	
АГ	18	100,0	115	100,0	-
Кардиосклероз (мелкоочаговый/ПИКС)	13	72,2	67	58,3	-
Недостаточность кровообращения	13	72,2	35	30,4	0,001
Ожирение	8	44,4	35	30,4	-
ХОБЛ	3	16,7	24	20,9	-
ЖКБ	3	16,7	13	11,3	-
ЦП	1	5,6	0	0	-
ХП	0	0	5	4,3	-
ЯБЖи12пк	0	0	10	8,7	-
МКБ	0	0	8	7,0	-
ИМВП	0	0	7	6,1	-
Ампутации в анамнезе	2	11,1	0	0	0,017
Пневмония	3	16,7	7	6,1	-
ТЭЛА	1	5,6	4	3,5	-
Фибрилляция предсердий	6	33,3	35	30,4	-
Фибрилляция желудочков	5	27,8	0	0	0,000
Полный АВ-блок	2	11,1	1	0,9	0,048
Острая аневризма ЛЖ	1	5,6	1	0,9	-
Гемотампонада	3	16,7	0	0	0,002
Кардиогенный шок/острая ЛЖ-недостаточность	1	5,6	7	6,1	-

Согласно данным, представленным в таблице 3.4.1.1., пациенты изучаемых групп достоверно не различались по сопутствующей патологии. Исключение составляет лишь более отягощенный анамнез у умершим по ампутациям нижних конечностей по причине СДС: 2 чел (11,1%vs.0%, $p=0,017$) и большая частота в этой же группе хронической недостаточности кровообращения (72,2% vs.30,4%,

$p=0,001$). Достоверно чаще были сопряжены с летальным исходом такие осложнения, как полный АВ-блок, гемотампонада и фибрилляция желудочков.

3.4.2. Оценка клинико-лабораторных данных и проводимой терапии.

Больные достоверно не различались по уровням НВ, НТ, АСТ, АЛТ, КФК, ЛДГ, калия и общего белка крови, а также ЧСС и протеинурии в ОАМ при поступлении ($p>0,05$). Однако для больных, умерших от ИМ, при поступлении были характерны более низкие цифры АДс и АДд, и, напротив, более высокие показатели креатинина, мочевины и гликемии. Нормальные средние значения АДс и АДд у лиц с летальным исходом при наличии у 100% из них АГ в анамнезе свидетельствует о тенденции к гипотонии (таб.3.4.2.1.).

Таблица 3.4.2.1. Клинико-лабораторные данные больных с СД 2 и ИМ

Показатель, единицы измерения	умер		выжил		p
	N	M±B	N	M±B	
АДс, мм.рт.ст.	18	112,50±38,78	115	147,90±30,64	<0,001
АДд, мм.рт.ст.	18	67,78±26,02	115	84,23±15,24	<0,001
ЧСС, уд.в мин	17	89,24±25,13	115	86,50±20,56	-
НВ, г/л	18	121,83±18,37	115	130,03±17,19	-
НТ, %	18	34,86±5,03	115	36,82±4,94	-
ОБ г/л	17	68,00±7,55	113	69,15±6,08	-
К ⁺ , ммоль/л	17	4,59±0,85	112	4,53±0,63	-
КР, мкмоль/л	10	274,10±205,38	44	163,64±54,37	0,002
МОЧ, ммоль/л	17	14,85±10,49	114	8,64±3,89	<0,001
ГЛКп/п ммоль/л	18	12,20±4,63	115	8,39±2,16	<0,001
АСТ ЕД/л*	16	29,00[20,50;47,75]	112	24,00[18,00;36,00]	-
АЛТ ЕД/л*	17	27,00[17,00;42,50]	115	23,00[17,00;38,00]	-
КФК ЕД/л*	15	118,00[83,00;195,00]	98	102,00[66,50;173,50]	-
ЛДГ ЕД/л*	16	584,00[388,00;857,00]	112	481,00[395,50;581,50]	-
Протеинурия в ОАМ исх., г.*	14	0,25[0,00;0,30]	115	0,1[0,00;0,30]	-

Примечание: *использовались непараметрические тесты с критерием Манна-Уитни, данные приведены в виде медианы и 25 и 75 перцентилей.

Сравнительный анализ показателей липидного профиля, системы гемостаза, уровней Т-тропонина, креатинфосфокиназы МВ (КФК-МВ) не мог быть проведен по причине отсутствия данной информации в медицинской документации у подавляющего большинства больных.

Проанализирована терапия, проводившаяся пациентам в отделении кардиологической реанимации, после поступления в стационар (таб.3.4.2.2).

Таблица 3.4.2.2. Терапия, проводившаяся больным с ИМ и СД 2 в отделении кардиологической реанимации

Группа препаратов/метод лечения	умер		выжил		p
	абс.	%	абс.	%	
Тромболизис	1	5,6	5	4,3	-
ИАПФ	10	55,6	99	87,6	0,003
БАБ	3	16,7	62	54,9	0,002
Аспирин	12	66,7	108	95,6	0,001
Статины	7	38,9	79	69,9	0,012
Антикоагулянты	13	72,2	106	93,8	0,012
Нитраты	10	55,6	103	91,2	0,001
Дигоксин	6	33,3	22	19,5	-
Амиодарон	1	5,6	2	1,8	-
Антагонисты кальция	2	11,1	34	30,1	-
Морфин	10	55,6	36	31,9	0,048
Антисекреторы	12	66,7	103	91,2	0,010

Изучить сопутствующую терапию, получаемую пациентами до госпитализации, не представилось возможным в связи с дефицитом необходимой информации в медицинской документации. При анализе терапии, проводимой больным после их госпитализации в отделение кардиологической реанимации, было выявлено, что пациентам, исход заболевания (ИМ) у которых впоследствии оказался неблагоприятным, достоверно реже назначались ИАПФ, β -адреноблокаторы, аспирин, статины, антикоагулянты (гепарин, низкомолекулярные гепарины), нитраты и антисекреторные препараты (Омепразол, Ранитидин и др.). Это, вероятно, было обусловлено такими факторами как артериальная гипотензия при поступлении, наличием нарушений

сердечной проводимости и явлениями сердечной недостаточности, ограничивавшим показания к ряду групп препаратов, а также кратковременностью пребывания в стационаре (по причине летального исхода). Тромболизис был выполнен всего 6 пациентам из 133 (4,5%) без достоверных различий в группах с благоприятным и неблагоприятным исходом.

Пациенты указанных групп достоверно не различались по исходной (до госпитализации) сахароснижающей терапии (ССТ): в целом 28 чел (21,05%) получали диетотерапию, 75 чел (56,4%) – пероральные сахароснижающие препараты (ПССП), 22 чел (16,5%) – инсулинотерапию и 8 чел (6,5%) – комбинацию инсулина с ПССП. При этом у умерших и выживших не было выявлено статистически достоверных различий по частоте назначения разных представителей класса ПСМ – глибенкламид, гликлазид МВ, глимепирид ($p=0,378$). Сахароснижающая терапия, проводимая в отделении кардиологической реанимации, также не влияла на конечный исход заболевания: из общего числа пациентов у 52 чел (39,7%) – диетотерапия, 74 чел (56,5%) – инсулинотерапия, 3 чел (2,3%) – ПССП, 2 чел (1,5%) – комбинация инсулина с ПССП. Согласно данным медицинской документации, у больных обеих групп при поступлении и за период пребывания в стационаре гипогликемий зафиксировано не было.

3.4.3 Прогнозирование исхода (ранний прогноз (при поступлении) внутрибольничной летальности) при СД 2 и инфаркте миокарда

Исходно при корреляционном анализе были выделены факторы, достоверно связанные с выживаемостью больных с СД 2 и ИМ. В последующем выявленные факторы были учтены в ходе многофакторного анализа по методу линейной регрессии: наиболее значимые из них вошли в выстроенную модель прогноза летальности при ИМ у больных с СД 2 (таб.3.4.3.1.). При анализе связи неблагоприятного исхода у больных с СД 2 и ИМ с уровнем гликемии при поступлении было выявлено, что летальность достоверно больше при гликемии $>8,0$ ммоль/л (8,23% vs. 22,9%, $p=0,018$) и положительно коррелирует с дальнейшим ростом гликемии ($r=0,545$, $p<0,001$). Однако существенное

прогностическое значение в рамках моделирования имеет «cut-off» на уровне 11,0 ммоль/л, меньше которого летальность составляет до 7,3%, а при $\geq 11,0$ ммоль/л – резко возрастает до 41,7% ($p=0,0001$). В связи с установленным фактом для повышения качества прогноза на подготовительном этапе произведена ручная линеаризация переменной «гликемия при поступлении». В результате обработки была получена новая переменная «гликемия при поступлении₁», способная принимать два значения: «0» - если уровень глюкозы составил $< 11,0$ ммоль/л, и «1» - если гликемия была $\geq 11,0$ ммоль/л.

Таблица 3.4.3.1 Модель прогноза летальности при ИМ у больных с СД 2

Модель	Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты	t	p
	B	Std. Error	Beta		
1 Константа	1,0363	0,1053		9,8369	0,0000
Обширность поражения миокарда	-0,1607	0,0232	-0,4283	-6,9239	0,0000
Гликемия при поступлении ₁	-0,1793	0,0536	-0,2065	-3,3440	0,0011
АД систолическое	0,0019	0,0006	0,1944	3,2149	0,0017
Мочевина крови при поступлении	-0,0118	0,0038	-0,1947	-3,1281	0,0022
Нарушение проводимости (по ЭКГ)	-0,1353	0,0446	-0,1813	-3,0359	0,0029
НК (хроническая)	-0,1217	0,0429	-0,1745	-2,8395	0,0053

В представленной модели мочевины крови задавалась в ммоль/л, АД систолическое - в мм.рт.ст.; гликемия при поступлении₁ вносилась как «0» если была $< 11,0$ и «1» - если была $\geq 11,0$ ммоль/л; обширность поражения миокарда: «0» если определить обширность поражения не представляется возможным по объективным причинам, «1» - если мелкоочаговый ИМ, «2» - если крупноочаговый ИМ и «3» - если трансмуральный ИМ. Недостаточность кровообращения (застойная/хроническая сердечная недостаточность) задавалась

как «0» при отсутствии ее признаков, и как «1» - при их наличии. Под нарушениями сердечной проводимости (не фатальные) понимали постоянное/преходящее нарушение проведения через АВ-соединение I-Пст., нарушение проведения по ножкам и ветвям пучка Гиса, выявляемые на ЭКГ исходно при поступлении («1») или развивавшиеся в динамике («2»); отсутствие указанных изменений на ЭКГ обозначалось как «0».

В соответствии с таблицей 3.4.3.1 формула для расчета прогноза выглядит следующим образом: **ПРОГНОЗ**=1,0363+(-0,1607*обширность поражения миокарда)+(-0,1793*гликемия при поступлении11)+(0,0019*АД систолическое) + (-0,0118*мочевина крови при поступлении)+(-0,1353*нарушения проводимости)+(-0,1217*НК).

Например, возьмем воображаемого пациента с СД 2, у которого развился крупноочаговый ИМ («2») без нарушений проводимости («0») и без признаков НК («0»); при этом мочевина крови исходно 9,2 ммоль/л, гликемия при поступлении 13,7 ммоль/л («1»), АД систолическое при поступлении 150 мм рт ст. Прогноз для данного пациента составит: $1,0363+(-0,1607*2)+(-0,1793*1)+(0,0019*150)+(-0,0118*9,2)+(-0,1353*0)+(-0,1217*0)=0,716$.

Полученную величину прогноза можно перевести в вероятность летального исхода в соответствии с таблицей 3.4.3.2., согласно которой вероятность смерти этого виртуального пациента составит 11,11%.

Таблица 3.4.3.2 Соотношение величины прогноза с вероятностью летального исхода у больных с СД 2 и ИМ

Величина прогноза	Исход			Летальность
	умер	выжил	всего	
< 0,4	10	0	10	100,00%
≥0,4 но <0,6	2	3	5	40,00%
≥0,6 но <0,9	5	40	45	11,11%
≥0,9	0	71	71	0,00%

Различающая способность данной методики прогнозирования показана на рисунке 3.4.3.1. Площадь покрытия составляет 0,974, что характеризует методику

как весьма качественную. Доля случаев, в которых данная модель прогнозирования позволяет сделать достаточно категоричный вывод относительно исхода (эффективность методики), составила 96,2% (126 случаев из 131), при этом доля случаев, в которых вывод касательно исхода был сделан безошибочно (надежность методики), также составила примерно 96,2% (126 больных из 131).

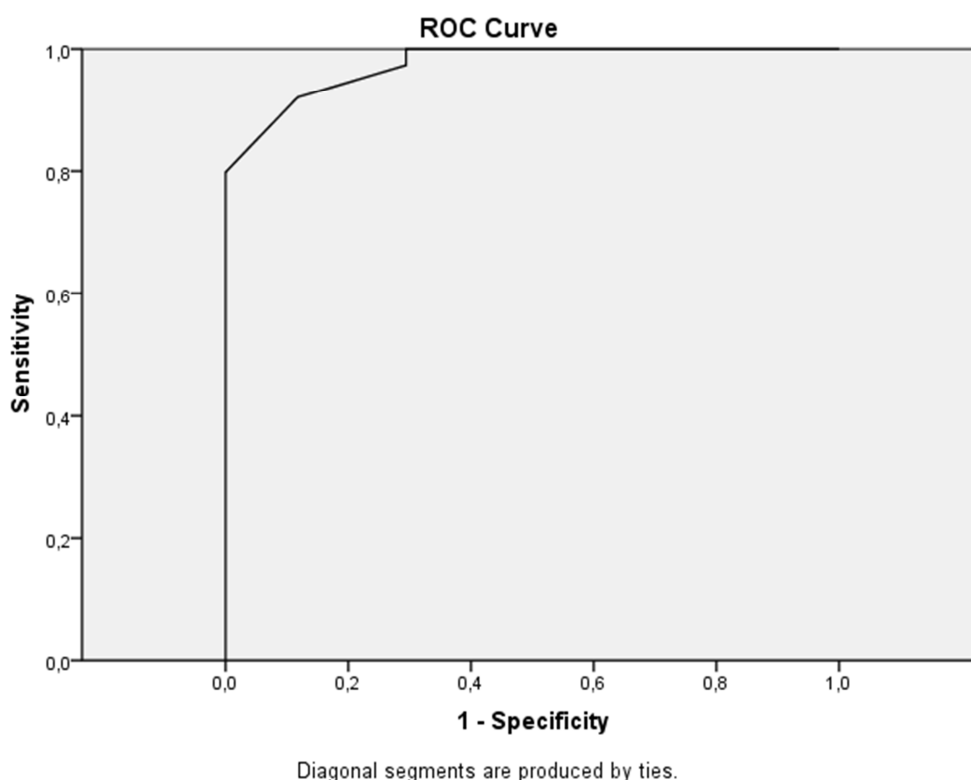


Рис.3.4.3.1 ROC-кривая соотношения чувствительность/специфичность модели прогнозирования летальности больных с СД 2 и ИМ

В заключении этой главы следует отметить, что на предыдущих этапах исследования (глава 3.3) было обнаружено большое количество расхождений между клиническим и патологоанатомическим диагнозом «инфаркт миокарда», что, к сожалению, затрудняет однозначную интерпретацию полученных статистических результатов по факторам, влияющим на выживаемость больных с ИМ и СД 2.

3.4.4 Выживаемость больных с ИМ и СД 2

Нами выявлены и проанализированы факторы, влияющие на выживаемость пациентов с ИМ и СД 2. Таковыми стали гликемия при поступлении и

обширность поражения миокарда. Установлено, при гликемии во время поступления в стационар $\geq 11,0$ ммоль/л выживаемость в целом сокращается более чем на 40%, а при гликемии $< 11,0$ ммоль/л – примерно на 10%. (рис.3.4.4.1) Таким образом, выраженная гипергликемия – фактор, резко (около 4-х раз) увеличивающий вероятность летального исхода у больных с ИМ и СД 2. При анализе критических временных периодов выявлено, что значительное снижение выживаемости пациентов с гликемией $\geq 11,0$ ммоль/л отмечается в 1-ю и 2-ю неделю госпитализации, при этом у пациентов с гликемией $< 11,0$ ммоль/л – в 1-ю и 3-ю недели, соответственно.

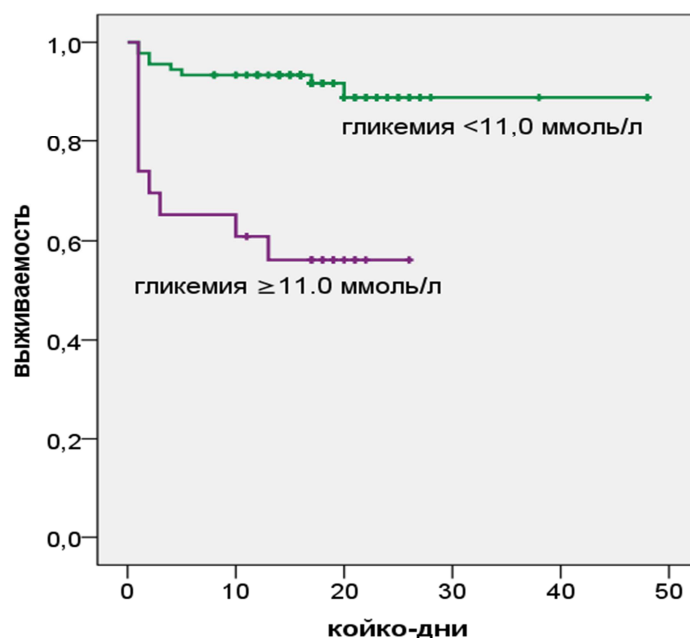


Рис.3.4.4.1 График выживаемости больных с СД 2 и ИМ в зависимости от уровня гликемии при поступлении.

Ожидаемо исключительно важное значение для выживаемости имела обширность очага поражения (рис.3.4.4.2). В целом выживаемость больных с трансмуральным ИМ была более чем в 3 раза ниже, чем при крупноочаговом (примерно в 3,4 раза) и мелкоочаговом (примерно в 3,9 раза) поражении.

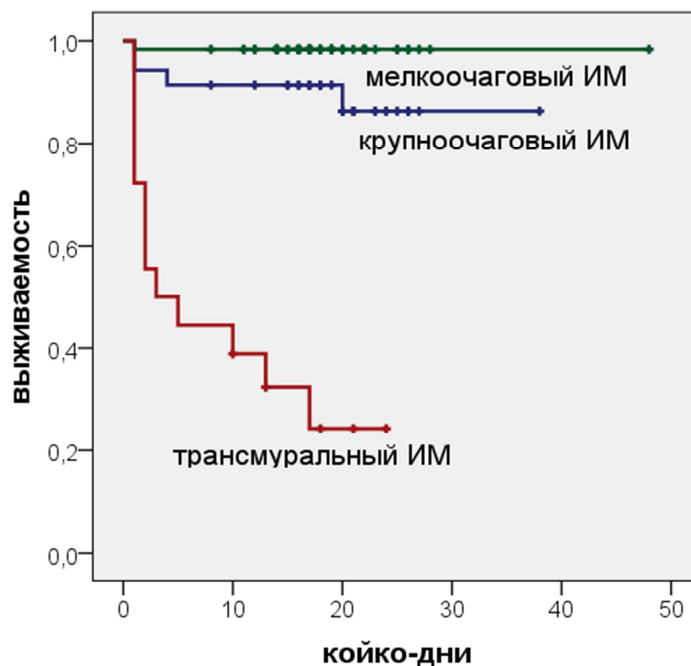


Рис.3.4.4.2 График выживаемости больных с СД 2 в зависимости от обширности поражения миокарда

При многофакторном анализе выживаемости с учетом гликемии при поступлении и обширности поражения миокарда, связь риска летального исхода с обширностью поражения миокарда достоверна с $p < 0,001$, а с уровнем гликемии при поступлении (ниже или выше 11,0 ммоль/л) – достоверна с $p = 0,012$, т.е. достоверность статистической связи снижается. При анализе силы связи для однофакторной модели прогноза исхода по гликемии при поступлении $e^B = 6,775$, а для многофакторной модели (с включением фактора обширности поражения миокарда) - $e^B = 3,468$, т.е. сила связи летального исхода с уровнем гликемии при поступлении снизилась в 2 раза. Это связано с тем, что у пациентов с уровнем гликемии при поступлении $\geq 11,0$ ммоль/л чаще встречалось обширное поражение миокарда. Тем не менее, статистически достоверный значимый вклад выраженной гипергликемии при поступлении ($\geq 11,0$ ммоль/л) в снижение выживаемости больных с ИМ и СД 2 все же сохраняется даже с поправками на обширность поражения миокарда. Главным образом, это касается мелкоочаговой и трансмуральной форм, при которых выживаемость в условиях гликемии $\geq 11,0$

ммоль/л снижается примерно на 10 и более 400%, соответственно.(таб.3.4.4.1, рис.3.4.4.3 и 3.4.4.4). Т.е. даже при трансмуральном ИМ выживаемость может достигать примерно 45% при исходной гликемии <11,0 ммоль/л, и напротив, снижаться на 10% даже при мелкоочаговом ИМ, - если исходно гликемия $\geq 11,0$ ммоль/л.

Таб.3.4.4.1 Выживаемость больных с СД 2 и ИМ в зависимости от обширности поражения миокарда и уровня гликемии при поступлении.

Обширность поражения миокарда	Гликемия при поступлении <11,0 ммоль/л		Гликемия при поступлении $\geq 11,0$ ммоль/л		p
	Критические периоды времени снижения выживаемости	Суммарная выживаемость	Критические периоды времени снижения выживаемости	Суммарная выживаемость	
Мелкоочаговый ИМ	-	100%	С 1-й недели без последующего нарастания	Около 90%	0,016
Крупноочаговый ИМ	1-я неделя 3-я неделя	Около 87%	Равномерное снижение выживаемости	Около 83-85%	0,709
Трансмуральный ИМ	1-я неделя 3-я неделя	Около 45%	Довольно равномерное снижение, немного более выраженное в 1-ю и 2-ю недели	Стремится к 0%	0,008

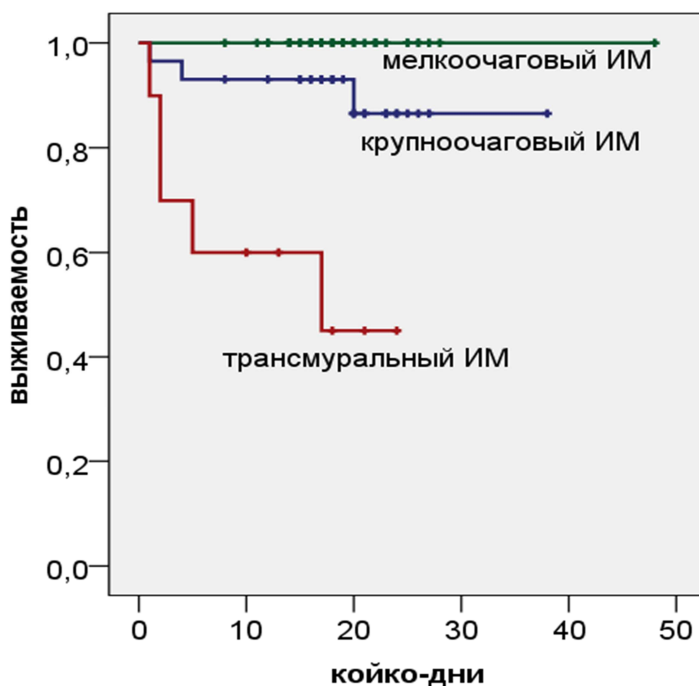


Рис.3.4.4.3 График выживаемости больных с СД 2 и ИМ в зависимости от обширности поражения миокарда при гликемии при поступлении <11,0 ммоль/л

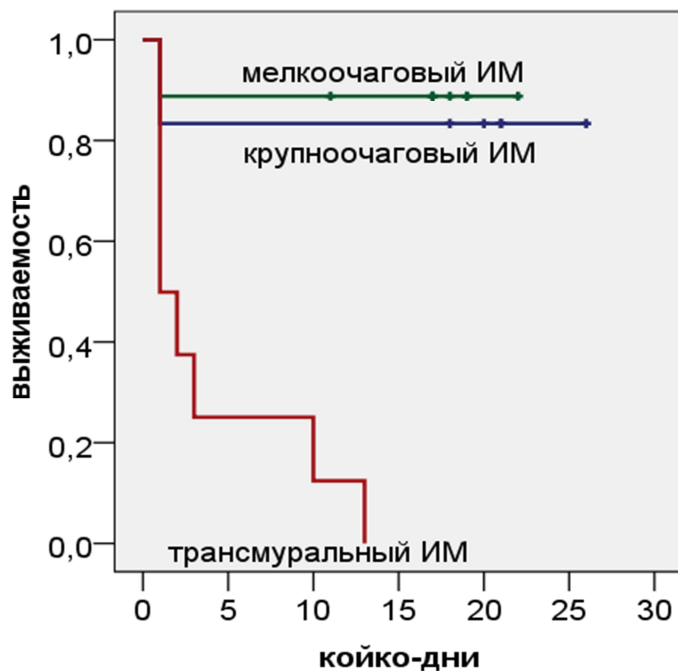


Рис.3.4.4.4 График выживаемости больных с СД 2 и ИМ в зависимости от обширности поражения миокарда при гликемии при поступлении $\geq 11,0$ ммоль/л

Выявленные критические периоды времени для выживаемости, которые более четко обозначились при гликемии $<11,0$ ммоль/л, вероятно, связаны с особенностями течения собственно обширных ИМ, а именно риском возникновения осложнений в указанные хронологические отрезки. При этом более выраженное в целом, но равномерное снижение выживаемости на протяжении всего острого периода ИМ у лиц с исходной гликемией $\geq 11,0$ ммоль/л, по всей вероятности, свидетельствует о дополнительном неблагоприятном влиянии декомпенсации углеводного обмена на закономерности течения острого и подострого периодов инфаркта миокарда.

Глава 4. Обсуждение результатов

Сахарный диабет чрезвычайно распространен. Общая и нозо-специфическая смертность при диабете выше, чем в популяции. В многочисленных исследованиях изучена связь СД с распространенностью и рисками смерти от ССЗ. С нарастающей частотой в работах анализируется связь СД со ЗН. Несмотря на доказанную неблагоприятную роль диабета в развитии и течении инфекционно-воспалительных процессов, их структура, частота встречаемости разных форм и вклад в причины смерти требуют уточнения. Еще менее изученным являются сочетания СД с заболеваниями ЖКТ, выходящими за рамки автономной нейропатии, и ХОБЛ. Принимая во внимание множественность и разнообразие проблем, окружающих СД 2, эти люди уже давно не являются пациентами только врачей-эндокринологов. Современный пациент с СД 2 это не просто больной с гипергликемией, это человек с широким спектром проблем, осложненных хронической гипергликемией. Вектор научной и практической мысли все более смещается от целесообразности достижения нормогликемии при любых обстоятельствах к необходимости оценивать и контролировать сопутствующую патологию, способную стать определяющей прогноза у таких больных.

Главной задачей нашего исследования стало изучение причин смерти, сопутствующей патологии и осложнений при СД 2 на основании клинικο-морфологических данных, которые были последовательно проанализированы на 4-х этапах работы.

Ограничением настоящего исследования была невозможность оценки распространённости патологии органа зрения, в частности, ретинопатии, и психических заболеваний. Также, мы полагаем, имел место недоучет патологии опорно-двигательной системы (суставы, позвоночник) и щитовидной железы. Вышеперечисленное обусловлено тем, что данные нозологические группы не вносят весомый вклад в смертность больных и не являются традиционным предметом морфологического исследования. Принимая во внимание специфику

работы многопрофильного стационара, происходил и недоучет распространённости избыточной массы тела и ожирения: мы полагаем, основанием для фиксации в протоколе вскрытия «ожирения» было наличие его у пациента только в выраженной степени (2-3 ст./морбидное), что не требовало для постановки диагноза оценки антропометрических данных.

Материалом для исследования послужили протоколы аутопсий и истории болезни 439 больных с СД 2 в анамнезе, умершие в ГКБ № 50 г.Москвы за период 2006-2009гг. На I этапе работы изучены причины смерти, сопутствующая патология, осложнения, а также сочетаемость и характер взаимовлияния заболеваний у всех умерших больных с СД 2 в анамнезе. На II этапе проведена оценка частоты встречаемости и структуры полиморбидности у больных с СД 2, выполнен сравнительный анализ подгрупп с полипатией и без нее. Выявленная на данном этапе высокая распространённость полиморбидности, которая способна затруднять прижизненную диагностику и выбор верной тактики ведения, обусловила проведение следующего, III этапа работы, - анализа расхождений клинического и патологоанатомического диагнозов. Один из вариантов оптимизации ведения больных с СД 2 был предложен на IV этапе исследования: на основании результатов сравнения умерших и выживших пациентов с основным диагнозом «инфаркт миокарда» и СД 2 в анамнезе (133 чел.) для категории больных с указанным сочетанием нозологий (ИМ+СД 2) был построен прогноз внутрибольничной летальности. На всех этапах работы анализировались возрастные и гендерные особенности по сравниваемым подгруппам.

Из 439 больных с СД 2 в анамнезе было 118 мужчин (26,9 %) от 46 до 92 лет и 321 женщина (73,1%) от 50 до 94 лет. Мужчины были моложе женщин - $72,03 \pm 9,80$ лет vs. $74,75 \pm 8,06$ лет ($p=0,003$). Средний возраст умершего больного с СД 2 составил $74,02 \pm 8,64$, что приближается к данным о продолжительности жизни больных с СД 2 в РФ за 2010г - 72,6 лет (2). Для последующего сравнительного анализа больные были разделены на подгруппы среднего (45-59

лет) - №1, пожилого (60-74 года) - №2 и старшего (≥ 75 лет) - №3 возраста. В группу №1 вошло 30 человек, №2 – 192 человека, №3 – 217 человек.

Во всех возрастных группах диабету наиболее часто сопутствовали острые и хронические формы кардио- и церебро-васкулярной патологии: АГ – 389 чел (88,6%); ИБС – 362 чел. (82,5%), где ХИБС – 337 чел (76,8%) и ИМ – 83 чел (18,9%); ЦВБ – 230 чел. (52,4%), где ХЦВБ – 150 чел (34,2%) и ОЦВБ – 115 чел (26,2%); одномоментное сочетание ИБС и ЦВБ – 205 чел (46,7%) и НК – 231 чел (52,6%). Таким образом, по результатам нашего исследования более 80% больных СД 2 имели АГ и ИБС, и фактически каждый второй – ЦВБ (52,4%) и НК (52,6%) или одновременное сочетание ИБС с ЦВБ (46,7%). У мужчин достоверно чаще, чем у женщин, в миокарде выявлялись крупноочаговые изменения (59,3% vs. 38,6%, $p=0,000$). Распространенность ХИБС и сочетания ИБС с ЦВБ у женщин значительно возрастала с 60 лет, а у мужчин – с 75 лет.

Заболевания дыхательной системы были зарегистрированы у 58,5% мужчин и 46,1% женщин ($p=0,014$), при этом ХОБЛ выявлена у 22,4% женщин и 37,3% мужчин ($p=0,002$), а пневмония, которая являлась осложнением основного заболевания в 95,2% случаев, была диагностирована фактически у каждого 3-го больного (в среднем в 33,3%, p м:ж $>0,05$).

Из заболеваний ЖКТ были выявлены: ЖКБ – в среднем 18,9% больных, при этом вдвое чаще у женщин ($p=0,006$); цирроз печени – у 7,1% больных; ХП – у 6,2%; язвенная болезнь желудка/12пк – 1,6%, при этом ОЭЯЖКТ – у 13,2% больных. Частота регистрации ЯБЖ12пк и ОЭЯЖКТ была достоверно больше у мужчин. Распространенность ЖКБ увеличивалась с возрастом, особенно значимо после 75 лет. Частота ЦП, напротив, снижалась после 75 лет, что, вероятно, обусловлено фактором алкогольной болезни, вклад которого также достоверно снижается с возрастом.

ЗН были выявлены у 76 больных (17,3%). Наиболее частыми локализациями были: кишечник/желудок – 31,3%, почка/мочевой пузырь – 15,8%, легкие – 10,5%, ПЖЖ – 9,2% и матка – 9,1%. При этом рак почки достоверно чаще выявлялся у

мужчин (33,3% vs. 9,0% , p м:ж=0,015) и в 8 случаях (72,7%) не являлся причиной смерти, а был диагностической находкой на секции.

Какое либо ЗМС имело место в среднем у каждого 10-го больного (10,9%), при этом МКБ была у 4,8% пациентов, ИМВП – у 8,9%. В подавляющем большинстве случаев ИМВП (92,0%) имел место апостематозный нефрит или пионефроз, у 6 больных (26,1%) кроме того осложнившийся пери- и/или паранефритом. В пожилом возрасте отмечалась тенденция к более частому развитию ИМВП у женщин (11,7% vs.3,6%, p ж:м=0,066), а уже в старшей возрастной группе ИМВП преобладали у мужчин (17,6%vs.6,0%, p м:ж=0,015), что по всей вероятности, обусловлено отмечающейся тенденцией (p =0,056) к росту распространенности ДГПЖ у мужчин после 75 лет (32,8%vs.49,0%). При этом у женщин миома матки выявлялась в старческом возрасте реже, чем прежде (12,2%vs.6,0%, p =0,039). Морфологические признаки ХПН имелись почти у каждого 4-го больного (23,7%) без достоверных различий по полу и возрасту.

Ожирение зарегистрировано у 120 чел (27,3%), что существенно ниже данных, приведенных в литературе (70-90%) [6, 220, 53, 24].

В 9,6% случаев имели место трофические язвы/гангрена стопы и/или перенесенная нетравматическая ампутация.

В 3,4% случаев (15 чел.), независимо от пола, имелась аденома/гиперплазия надпочечника (ов), впервые выявленная на секции, т.е. инсиденталомы. В этой ситуации наши данные не расходятся с литературными, свидетельствующими о средней частоте выявления инсиденталом надпочечников при аутопсиях 2,3% без достоверных различий между мужчинами и женщинами.[149]

В целом 77,0% (338чел.) больных умерло от кардио- и цереброваскулярных заболеваний: к смерти фактически у половины пациентов (48,1%) привела та или иная форма ИБС, а у трети больных (35,1%) – ЦВБ. Детально среди причин смерти лидировали ХИБС – 29,4%, ИИ -20,3%, ИМ – 18,9%, ЗН – 15,3%, заболевания ЖКТ – 12,3% (наиболее часто ИБК, ЖКБ, неалкогольный ЦП). Реже к летальному

исходу приводили ППОНМК - 7,3%, ГИ – 5,9%, ЗМС – 4,5% (наиболее часто ИМВП), ЗДС – 3,4%. Другие нозологические формы становились причиной смерти менее чем в 3,0% случаев. Летальных исходов, обусловленных острыми осложнениями сахарного диабета, зарегистрировано не было. (рис.4.1).

В каждом четвертом случае (26,9%) летальный исход был обусловлен сочетанной патологией. Наиболее частыми комбинациями конкурирующих заболеваний были ХИБС-ХЦВБ, ИИ-ИМ и ХИБС-ИИ. При этом пара ИИ-ИМ регистрировалась в 3,2% независимо от пола, а две другие комбинации достоверно чаще выявлялись у мужчин.

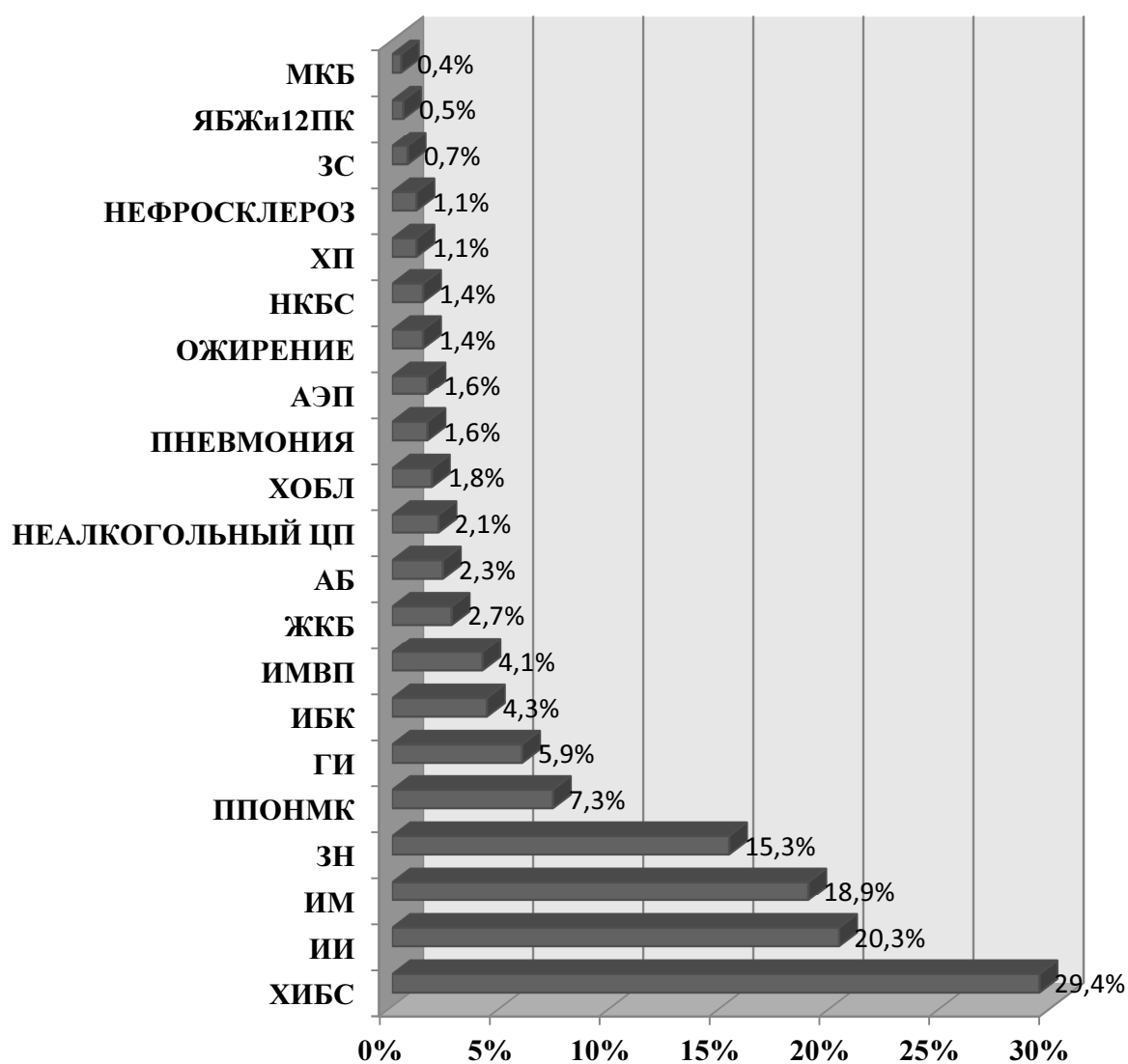


Рис.4.1 Причины смерти больных с СД 2

Наши результаты демонстрируют более высокие цифры распространённости кардио- и церебро-васкулярной патологии у больных с СД 2 и смертности от этих причин, в сравнении с данными литературы, согласно которым признаки ХИБС по клиническим и морфологическим данным имеются лишь у 44,2-50,2% и 43-62% больных, соотв. [46, 35, 4], признаки ЦВБ – у 34,4% [46], НК – у 10-15% [101, 177], а смертность варьирует от ИБС в пределах 13,5-43% [192, 197, 214, 4], от ЦВБ – 9,9-23,0 % [192, 197, 214, 82, 29]. Однако, частота фатальных инсультов и ИМ, в целом, не расходится с данными других работ. Отсюда, мы полагаем имеет место недоучет вклада хронических форм ИБС и ЦВБ в смертность больных с СД 2. Распространённость ХОБЛ по нашим данным выше, чем у Elliot M. W.(2-16%). И, хотя непосредственной причиной летального исхода ХОБЛ становилась реже, чем в исследовании Roberto de Marco и соавт. (1,8%vs.5,3%, $p=0,001$), но в настоящей работе было выявлено, что у женщин ХОБЛ повышает риск развития НК (RR 3,15), а у мужчин - ИИ (RR 4,71). Наши результаты в целом согласуются с данными других исследователей относительно смертности и наиболее частых форм ЗН. Полученные результаты подтверждают высокую распространенность ЖКБ, ЗМС, ДГПЖ у больных СД 2, однако сопоставить наши данные с литературными относительно вклада этих нозологий в смертность таких пациентов, не представляется возможным в силу отсутствия в литературе необходимой информации. Цирроз печени в нашем исследовании реже становился причиной смерти, в сравнении с данными литературы.

Объективные трудности вызывает также сравнительная оценка инфекционной патологии, что обусловлено отсутствием единого перечня нозологий, включаемых в данную группу в разных исследованиях. В нашем исследовании случаев туберкулеза, вирусного гепатита, паразитарной и ВИЧ-инфекции зарегистрировано не было. К категории «инфекционно-воспалительной патологии» мы относили ИМВП, пневмонии, инфекционный эндокардит, трофические язвы/гангрену стопы/флегмону мягких тканей, менингоэнцефалит, сепсис. Согласно полученным данным, то ли иное инфекционно-воспалительное

заболевание имело место у 180 пациентов (41,0%): у 31 человека оно стало причиной летального исхода, а у 162 – являлось сопутствующим или осложняло течение основного заболевания. При этом к смерти чаще приводили ИМВП – 18 человек из 31 (58,1%), а фатальным осложнением становились преимущественно пневмонии – 138 человек из 162 (85,1%). Таким образом, в целом разные инфекционно-воспалительные заболевания становились непосредственной причиной летального исхода в 7,1% (31 чел.) случаев, что ниже соответствующих показателей в литературе [210, 225, 104, 218, 187]. Такое различие может быть обусловлено обстоятельством, приведенным выше, а также тем, что результаты 4-х из 6 исследований относятся к 50-70-м годам 20 века и не дифференцированы по типам СД, а 2-е работы, датируемые началом 21 века, были выполнены на популяциях развивающихся стран (Тайланд, Индия).

Наши результаты свидетельствуют о большей частоте ТЭЛА среди больных с СД 2 (22,8%), чем данные Т.N. Gibson и соавт., а также NorhammarA. и соавт. (10% и 7,1%, соотв.) [210, 29].

Мы сравнили наши результаты по причинам смерти больных с СД 2 с данными МОСГОСТАТА [25] о причинах смерти всех стационарных пациентов ЛПУ г.Москвы за 2007-2009гг, которым проводилось вскрытие (78955чел.) (таблица 4.1).

Таблица 4.1. Причины смерти стационарных пациентов ЛПУ г.Москвы по результатам аутопсий

Заболевание/ группа	Все стационарные больные, 2007-2009гг, 78955чел.		Больные с СД 2, 2006-2009гг, 439 чел.		p	RR 95%CI
	абс.	%	абс.	%		
Болезни системы кровообращения	45586	57,7	338	77,0	<0,001	1,33 (1,26-1,40)
ИБС	20007	25,3	211	48,1	<0,001	1,89 (1,71-2,09)
ИМ	10739	13,6	83	18,9	0,001	1,39 (1,13-1,69)
ЦВБ	20084	25,4	154	35,1	<0,001	1,38 (1,20-1,56)
ИИ	11725	14,8	89	20,3	0,001	1,36 (1,12-1,65)
ГИ	4971	6,3	26	5,9	-	-
ЗН	10240	13,0	67	15,3	-	-
Пневмония (основное заболевание)	1740	2,2	7	1,6	-	-
ХОБЛ	1264	1,6	8	1,8	-	-
ЯБЖи12пк	938	1,2	3	0,6	-	-
Цирроз печени неалкогольный	1565	2,0	9	2,0	-	-
ИБК	1287	1,6	19	4,3	<0,001	2,65 (1,65-4,19)
ЖКБ, холецистит	469	0,59	12	2,7	<0,001	4,60 (2,48-8,25)
Хронический панкреатит	104	0,13	5	1,14	<0,001	8,65 (3,12-21,78)
Пиелонефрит	1034	1,3	18	4,1	<0,001	3,13 (1,92-5,00)

Наряду с ожидаемо повышенным риском смерти от болезней системы кровообращения, у больных с СД 2 выявляется также повышение в несколько раз риска смерти от ИБК, ЖКБ, хронического панкреатита и пиелонефрита. Не отмечено достоверных различий между группами по частоте ЗН в целом и по отдельным формам. Течение основного заболевания у пациентов с СД 2 также

значительно чаще осложняется развитием пневмонии, ТЭЛА, ЖКК и перитонитом (таблица 4.2).

Таблица 4.2 **Ведущие осложнения у больных ЛПУ г.Москвы по результатам аутопсий**

Осложнение	Все стационарные больные, 2008-2009гг, 54519чел.		Больные с СД 2, 2006-2009гг, 439 чел.		p	RR 95%CI
	абс.	%	абс.	%		
Пневмония	4023	7,37	138	31,4	<0,001	4,26 (3,67-4,9)
ТЭЛА	3481	6,38	100	22,8	0,000	3,53(2,93-4,21)
ЖКК	2801	5,14	36	8,20	0,005	1,59(1,14-2,19)
Перитонит	1462	2,68	28	6,37	<0,001	2,38(1,62-3,44)

В рамках исследования изучены частоты сочетания различных нозологических форм. Наиболее часто в формировании различных пар принимали участие АГ, острые и хронические формы ИБС и ЦВБ, НК, ХОБЛ, ХПН, ЗН, ожирение, ЖКБ, ИМВП и в особенности у мужчин – ЗПС, что обусловлено высокой распространенностью каждой из перечисленных нозологических единиц в отдельности. Для оценки характера взаимовлияния заболеваний в парах был введен показатель отношение шансов (OR): склонность/тенденция к совместному развитию 2-х заболеваний (OR>1) определяется как синтропия, неслучайно редкое или почти невозможное сочетание (OR<1) – как дистропия, случайное сочетание (OR=1) – как нейтропия. В имеющихся к настоящему моменту исследованиях отсутствуют сведения о вариантах и характере сочетания отдельных нозологий, т.е. синтропиях, дистропиях и нейтропиях, у больных с СД 2. В нашей работе большинство пар было образовано случайным сочетанием заболеваний. Среди комбинаций нозологий, частота выявления которых составила более 10%, также преобладали нейтропии, но четверть была представлена сочетаниями болезней с синтропным характером взаимовлияния. Для ряда комбинаций синтропный характер взаимовлияния объясняется уже давно изученными общими патогенетическими путями. Примером тому послужила склонность к сочетанию в разных вариантах АГ, ИБС, ЦВБ, НК, ожирения. Указанные нозологические формы в совокупности представляют

целый конгломерат болезней сердечно-сосудистого континуума, объединенный не возрастным фактором, а едиными механизмами развития – инсулинорезистентность/гиперинсулинемия, хроническая гипергликемия, ускоренный и распространенный атерогенез. В обеих гендерных группах синтропное взаимовлияние установлено также между ХЦВБ и СДС (без учета пола $OR=3.62$, 95% CI (1,38-9,68), $p=0,004$), опосредованное на клиническом уровне через АГ, а на более глубоком, морфологическом уровне, вероятно, через выраженную микро- и макроангиопатию. У мужчин, нельзя исключить неблагоприятный вклад курения, что не представляется возможным оценить в рамках настоящего исследования. Возрастной фактор и наличие АГ также отчасти определяли склонность к сочетанию ХПН-ХЦВБ у мужчин и женщин ($OR_{жен}=1,82$, $OR_{муж}=3,53$; $OR_{без\ учета\ пола}=2,06$, 95% CI (1,28-3,32), $p=0,001$). Риск смерти от ППОНМК на фоне ХПН увеличивался без учета пола в 2,84 раза. По отдельным парам характер взаимовлияния нозологий различался в женской и мужской группах. Так, в обеих гендерных группах закономерным было «взаимное притяжение» МКБ и ИМВП, при этом ИМВП вносили существенный вклад в развитие ХПН ($RR_{ХПН\ при\ ИМВП} 3,08$ 95% CI (2,12-4,06)). Однако, у женщин также риск ИМВП увеличивался при наличии ампутаций в анамнезе ($RR 4,12$ 95% CI (1,27-9,46), $p=0,017$); у мужчин же $OR_{ИМВП-ампутации\ в\ анамнезе}=1$. У женщин ХОБЛ являлась самостоятельным фактором риска НК ($RR_{НК\ при\ ХОБЛ} 1,57$ 95% CI (1,26-1,85), $p<0,001$), сохраняющимся даже после поправок на возраст, АГ, ИБС, и при этом неслучайно редко сочеталась с ЖКБ ($OR 0,44$, $p=0,035$) и нейтрально с ИИ ($OR=1$, $p>0,05$). У мужчин же сочетания ХОБЛ-НК и ХОБЛ-ЖКБ были сформированы случайно ($OR=1$), а ХОБЛ и ИИ - связаны синтропно ($OR 4,71$, $p=0,002$). Данная связь не была обусловлена только возрастным фактором, но, мы полагаем, определялась еще и вкладом курения, что не представляется возможным оценить по материалам исследования.

ЗПС у мужчин были склонны сочетаться с хроническими формами ИБС ($OR 2,84$), ЦВБ ($OR 2,66$), у женщин – с ОЦЖ ($OR 3,2$), ПОДС ($9,04$) и

гиперплазией/аденомой надпочечника (ов) (OR 4,82). Синтропии ЗПС-ХИБС и ЗПС-ХЦВБ у мужчин, согласно результатам корреляционного анализа с внесением соответствующих поправок, были объединены возрастом и наличием АГ; у женщин «взаимное притяжение» ЗПС-ОЩЖ также было опосредовано возрастом. Взаимовлияние в паре ЗПС-ожирение было противоположным в различных гендерных группах: синтропным – у женщин (OR 2,22), и дистропным – у мужчин (OR 0,19), но в равной мере исчезало при внесении поправки на возраст ($p > 0,05$). Мы полагаем, и это согласуется с результатами исследования, что в результате снижения уровня половых гормонов с возрастом уменьшалась частота ЗПС у женщин, и, напротив, увеличивалась частота ДППЖ у мужчин, при этом по мере старения доля лиц с выраженным ожирением в целом уменьшалась.

У женщин «взаимно отталкивающимися» были сочетания ХИБС/ХЦВБ с неалкогольным циррозом печени, АГ-ХП, а также ЗН-НК. У мужчин аналогичные взаимоотношения были в парах ХП-АГ, ХП-ХИБС, ХП-НК. Дистропный характер взаимовлияния в сочетаниях ХП с АГ, ХИБС, НК был опосредован хронической алкогольной интоксикацией: на фоне АБ увеличивалась частота ХП и снижалась, наряду с сокращением продолжительности жизни, – АГ, ХИБС, НК.

Сопутствующая патология повышала риск развития различных осложнений. В обеих гендерных группах АГ становилась фактором риска пневмонии, ОГМ; НК – фактором риска ТЭЛА; ХЦВБ повышала вероятность ОЭЯЖКТ и ОГМ. Имелись и половые различия во влиянии сопутствующей патологии на риск развития осложнений. Так, у женщин ИМВП были склонны сочетаться с пневмонией и повышать вероятность ОГМ; нетравматические ампутации в анамнезе и ХПН – увеличивали риски пневмонии и ОЭЯЖКТ, а ЗН и ЗПС – риск ЖКК; ХИБС, ХЦВБ, НК и ожирение положительно коррелировали с ТЭЛА. У мужчин ХЦВБ синтропно соотносилась с пневмонией, ОЭЯЖКТ; а ЗПС – с ОЭЯЖКТ. Все вышеописанное подчеркивает неблагоприятное значение

полиморбидности и определяет важность учета сопутствующей патологии для оценки прогноза и выбора верной лечебно-диагностической тактики.

Литературные данные о полипатии у больных с СД 2 фрагментарны. В нашей работе полиморбидность, т.е. сочетание 3-х и более патологических состояний одновременно, у больных с СД 2 была выявлена почти в 98% случаев, причем частота ее регистрации достоверно не нарастала с возрастом (в нашей работе – от средней возрастной группы к старшей), а была неизменно высокой во все периоды: более 85% больных имело одновременно от 4 до 8 патологий, в среднем ИП составил $5,82 \pm 1,68$. У женщин среднее число хронических заболеваний достоверно не менялось с возрастом, а у мужчин отмечалось их «накопление» к старческому возрасту, в связи с чем в возрастной группе ≥ 75 лет ИП у мужчин был выше, чем у женщин: $6,69 \pm 1,53$ vs. $5,76 \pm 1,58$, $p < 0,001$. В сравнении с данными Versnel N. и соавт. (2011), John D. и соавт. (2006), в нашей работе более 90%, а не 40% пациентов с СД 2, имеют одновременно ≥ 3 патологий. [129, 217] Согласно результатам Вёрткина А. Л. (2009), Петрик Е.А. (2011) и Пузырева В.П. 2006, сочетанность болезней была выше у женщин, чем у мужчин. [48, 9, 46]. В нашей же работе не выявлено достоверных гендерных различий по ИП за исключением старшей возрастной группы, где количество хронических патологий было больше у мужчин. Наиболее часто в формировании полиморбидности принимали участие АГ ($\geq 90,5\%$), ИБС ($\geq 83,9\%$), ЦВБ (53,5%), НК (53,7%), ХОБЛ (27,0%), ожирение (27,9%), ЖКБ (19,1%), ЗН (16,3%), ХПН (24,2%), ИМВП (9,1%), и у мужчин, - ДГПЖ (43,5%). Структура и частота причин смерти таких больных значимо не отличается от всей описанной выше категории пациентов с СД 2, поскольку лица с полипатией составляют ее подавляющее большинство: ХИБС (30,1%), ОЦВБ (27,1%), ИМ (19,3%), ЗН (14,1%), заболевания пищеварительной системы (12,5%), ХЦВБ (8,9%), ЗМС (4,2%). Пациенты без полиморбидности были моложе - $68,22 \pm 10,12$ vs. $74,14 \pm 8,58$ лет ($p = 0,042$), при этом сахарному диабету сопутствовали ИБС (11,1%), ЖКБ (11,1%) и ЗН (77,8%), которые и стали причиной летального исхода. Таким образом,

наиболее часто развитие и прогрессирование опухолевого процесса способствовало сокращению продолжительности жизни и времени для развития сопряженных с диабетом осложнений, и, как следствие, полипатии.

Тяжесть состояния больного и прогноз при полиморбидности нередко определялись в том числе и наличием 2-х конкурирующих заболеваний: так, причиной летального исхода у 21,7% женщин и 40,0% мужчин стали две одновременно сочетающиеся нозологии ($p=0,0001$).

При анализе осложнений (нарушения ритма и проводимости; гемодинамические осложнения; инфекционно-воспалительные осложнения; пневмония; ТЭЛА; ОЭЯЖКТ; ЖКК; ОЛ; ОГМ) было выявлено, что полипатия увеличивала их число, и, согласно нашим данным, являлась самостоятельным фактором риска (с учетом внесения поправок на возраст, сопутствующие АГ, ИБС, ЦВБ, ХОБЛ, ЗН) развития ОГМ.

При анализе клинико-лабораторных данных, доступных по материалам исследования, были выявлены склонность к гипотонии и тахикардии, тенденция к анемии, гипопротеинемии, гиперхолестеринемии. Несмотря на то, что ХПН была зарегистрирована примерно в четверти случаев (23,7%), на момент госпитализации лабораторные данные за азотемию имели место в 75% случаев. Отмечена также выраженная тенденция к гипокоагуляции на фоне гиперфибриногенемии, что могло быть обусловлено частым применением прямых антикоагулянтов на фоне ОИМ и острых нарушений мозгового кровообращения, наличием острых инфекционно-воспалительных процессов; в некоторых случаях, вероятно, поражением печени, а также развивавшимися тромбозами/ТЭЛА. Не менее половины больных при поступлении имели гликемию $\geq 10,0$ ммоль/л (10,2 [7,3;14,7]). Все выше перечисленное, вероятно, является отражением нарастающей сердечно-сосудистой и почечной недостаточности на фоне декомпенсации хронической кардио- и цереброваскулярной патологии, развития острых форм ИБС, ЦВБ и ИМВП, прогрессирования СД. Достоверно более низкие значения НВ и НТ у лиц без полиморбидности - $101,50 \pm 31,73$ г/л

vs. $120,39 \pm 28,06$ г/л ($p=0,023$) и $29,9 \pm 8,97$ % vs. $35,78 \pm 7,64$ % ($p=0,025$), -при отсутствии связи анемии с функцией почек и нефросклерозом и учитывая высокую частоту ЗН у этой группы больных, позволяет также предположить, что данная тенденция была обусловлена проявлением выраженной опухолевой интоксикации ($p=0,007$, $r=-0,731$).

В настоящей работе проведена оценка выраженности атеросклеротического процесса в крупных артериях у лиц с СД 2. Гемодинамически значимый ($>50\%$) стеноз по меньшей мере одной церебральной артерии имели 63 из 117 больных с СД 2 (53,8%) без гендерных различий. Выраженность стеноза церебральных артерий коррелирует со смертью от последствий ОНМК ($r=0,218$, $p=0,018$), что, возможно, обусловлено прогностически неблагоприятным влиянием ухудшенного церебрального кровотока на функциональный резерв структур мозга на фоне уже имеющихся зон его поражения.

Согласно данным 194 протоколов аутопсий, у мужчин достоверно чаще, чем у женщин, отмечался гемодинамически значимый стеноз ($>75\%$) по крайней мере одной коронарной артерии: 16 чел.(27,6%) vs. 19 чел.(14,0%), $p=0,022$. Выраженность стеноза коронарных артерий коррелировала со смертью от ИМ ($r=0,340$, $p<0,001$), а также с наличием крупноочаговых изменений в миокарде - $r=0,233$, $p=0,001$ и развитием НК - $r=0,202$, $p=0,005$. Однако, важно и то, что 2/3 (66,2%) случаев фатальных ИМ развилось при гемодинамически незначимом стенозе (до 75%) при этом процент стеноза венечных артерий не определял обширность очага некроза при ИМ ($p=0,174$) - так 33 случая (63,4%) крупноочагового/трансмурального поражения миокарда имело место при стенозе до 75%. Наши результаты согласуются с данными Aronson Doron и соавт.(1997) и экспертов ВНОК (2011). Таким образом, приведенные результаты еще раз убедительно доказывают необходимость у данной категории больных акцентировать внимание не только на выраженности атеросклеротического процесса в коронарных артериях, но и на коррекции протромботического,

провоспалительного состояний, повышении устойчивости миокардиоцитов к ишемии.

По нашим данным кальциноз коронарных артерий определялся у 189 из 298 больных (63,5%), что несколько ниже результата А.Н. Кокова и соавт.(2011г), - 80% лиц с СД 2 $60,8 \pm 5,9$ лет. Это может быть обусловлено различием чувствительности использовавшихся методик диагностики: морфологическое исследование макропрепарата и спиральная компьютерная томография, соответственно. В нашей работе вероятность выявления кальциноза коронарных артерий коррелировала со степенью их стеноза ($r=0,192$, $p=0,006$), а также увеличивалась на фоне ХПН (RR 1,23 95% CI(1,006-1,442) $p=0,021$), что в последнем случае объясняется развивающимися нарушениями фосфорно-кальциевого обмена. Примечательно также то, что наличие кальциноза коронарных артерий у лиц с исходным уровнем гликемии $\leq 9,0$ ммоль/л было тесно ассоциировано с повышением риска ИМ не менее чем на 25% вне зависимости от выраженности стеноза. Эти данные в определенной степени перекликаются с результатами работы Peter D.Reaven и соавт.(2009г), в которой авторы выявили, что даже при удовлетворительных показателях гликемии выраженный коронарный кальциноз не позволяет добиться значимого снижения частоты сердечно-сосудистых событий.

Морфологически подтвержденный атеросклероз почечных артерий имел место в 77 из 362 наблюдений (21,3%), что почти совпадает с данными Гордеева А.В.(2002) – 78 из 327 случаев (23,8%), полученными аналогичным методом. Нефросклероз, вероятность которого возрастала на фоне атеросклероза почечных артерий (RR 2,03) и АГ (RR 2,85), был выявлен у 255 больных (58,15) и в свою очередь повышал риск ИБС в среднем на 28% (RR 1,28 95% CI 1,17-1,40) и ЦВБ - на 46% (RR 1.46 95% CI 1,19-1,80).

В нашей работе было установлено, что полиморбидность повышала частоту расхождений клинического и патологоанатомического диагнозов: процент расхождений увеличивался вдвое при увеличении числа сочетающихся

хронических нозологий (ИП) ≥ 5 ($p=0,0002$). В целом расхождения выявлены в трети случаев (145 чел., 33,0%), из которых в 64,2% (111 случаев) имела место гипердиагностика. Наиболее частой была гипердиагностика ИМ и ИИ: практически каждый 2-ой ИМ и каждый 4-ый ИИ, выставленный в клиническом диагнозе, таковым не являлся, а фактическими причинами смерти при этом в большинстве случаев ($>50\%$) становились декомпенсированные хронические формы соответствующей кардио- и/или цереброваскулярной патологии. У 52 больных из 439 (11,8%) причина(ы) смерти была установлена неверно. При оценке доли нераспознанных случаев среди всех летальных по отдельным нозологиям выявлено, что почти каждый второй случай ИМВП (пиелонефрита), каждый третий - ЗН, почти каждый 6-ый – заболевания ЖКТ, и 10-ый - ИМ и ИБК, не был распознан. Наши результаты оказались сопоставимы ($p>0,05$) с данными МОСГОРСТАТА за 2007-2009гг касательно частоты нераспознавания по всем приведенным заболеваниям за исключением пиелонефрита. Относительный риск прижизненной гиподиагностики инфекционно-воспалительного поражения почек при СД 2 оказался почти в 2 раза выше (RR 1,96 95%CI (0,975-3,07), $p=0,036$), чем в общей популяции. При детальном анализе было установлено, что, хотя в ряде ситуаций клиническая картина заболевания была стертой, в большинстве случаев (62,5%) имели место субъективные причины ошибочной диагностики, в числе которых недооценка данных лабораторных методов исследования (клинических анализов крови и мочи), неинформативная картина УЗИ и недостаточное обследование. Таким образом, клиницистам необходимо принимать во внимание высокие риски развития ИМВП и возможность «смазанного» течения у лиц с СД 2, и более внимательно относиться к результатам лабораторно-инструментальных методов обследования, проводить дополнительные/повторные анализы/диагностические процедуры в сомнительных или спорных ситуациях.

Приведенные данные отчетливо демонстрируют сложности в прижизненной диагностике, возникающие при полиморбидности, и потенциальную степень

ошибочности статистических данных о причинах смерти, особенно ИМ и ИИ – занимающих ведущие позиции, полученных без морфологического подтверждения. Отсюда, очевиден неопределимый вклад аутопсии, как «беспристрастного судьи» и инструмента обучения, в процесс установления «истины», накопления опыта сложных клинических ситуаций с перспективой его последующего плодотворного использования.

На последнем этапе работы проведен сравнительный анализ подгрупп выживших и умерших больных с монокаузальным диагнозом «инфаркт миокарда» на фоне СД 2, проходивших стационарное лечение в ГКБ №50 в 2009г. Подгруппы достоверно не различались по половому составу и возрасту, а также принципиально - по сопутствующей патологии, за исключением большей частоты встречаемости НК (72,2%vs.30,4%, $p=0,001$) и нетравматических ампутаций нижних конечностей в анамнезе (11,1%vs.0, $p=0,017$) у умерших. Последнее, вероятно, являлось отражением мультифокального поражения сосудистого русла атеросклеротическим процессом. Этой же подгруппе кроме того были присущи ($p<0,05$) тенденция к гипотонии, более высокие показатели азотемии и гликемии при поступлении, а также достоверно чаще ($p<0,001$) более обширное поражение миокарда и больший риск таких фатальных осложнений, как АВ-блок III ст., фибрилляция желудочков и гемотампонада перикарда. В целом частота развития кардиогенного шока, гемотампонады, ОЛ и фибрилляции желудочков у больных с СД 2 и ИМ по нашим данным значительно ниже представленной в работе Рудаковой Л.Е. и соавт. (2011г). Таким образом, исходно различное по тяжести состояние пациентов с СД 2 и ИМ, вероятно, определило и проводимую терапию: лица, исход заболевания у которых впоследствии оказался неблагоприятным, достоверно реже получали ИАПФ, БАБ, аспирин, статины, антикоагулянты, нитраты и антисекреторные препараты, и чаще – морфин и дигоксин ($p<0,05$). По сахароснижающей терапии подгруппы не различались; гипогликемий за период госпитализации зафиксировано не было.

По итогам корреляционного многофакторного анализа установлено, что факторами, оказывавшими значимое влияние на исход заболевания (ИМ), стали наличие/отсутствие хронической недостаточности кровообращения, наличие/отсутствие нарушений проводимости (по ЭКГ), обширность поражения миокарда, уровень АД систолического, мочевины и гликемии при поступлении. На основании полученных результатов выстроена модель и выведена формула расчета прогноза летальности при ИМ у больных с СД 2: $\text{ПРОГНОЗ} = 1,0363 + (-0,1607 * \text{обширность поражения миокарда}) + (-0,1793 * \text{гликемия при поступлении}) + (0,0019 * \text{АД систолическое}) + (-0,0118 * \text{мочевина крови при поступлении}) + (-0,1353 * \text{нарушения проводимости}) + (-0,1217 * \text{НК})$. Разработанная методика прогнозирования может быть охарактеризована как весьма качественная на основании данных соотношения чувствительность/специфичность (ROC-кривая). Эффективность и надежность методики составили 96,2%.

Из всех факторов, проявивших свое значимое влияние на прогноз летальности, обширность поражения миокарда, наличие НК и уровень АД систолического по существу являются предикторами и маркерами функциональных компенсаторных возможностей интактного миокарда. Наличие СД как такового обуславливает высокие риски наличия диабетической кардиомиопатии, диастолической дисфункции ЛЖ, и при прогрессировании процесса, - НК, что в сочетании с большой площадью поражения определяет низкую остаточную функцию левого желудочка и, следовательно, неблагоприятный прогноз выживаемости после ИМ. Нарушения проводимости сердца, регистрируемые исходно, являются, вероятно, отражением предсуществующего кардиосклероза (на фоне ИБС) и/или кардиомиопатии. Отсюда понятен вклад данного фактора также в снижение компенсаторных возможностей непораженного инфарктом миокарда и негативное влияние на прогноз.

Результаты нашей работы подтвердили, что уровень глюкозы крови в остром периоде инфаркта (на момент поступления) миокарда является

независимым предиктором неблагоприятного прогноза на госпитальном этапе. Повышенная летальность (8,23% vs. 22,9%, $p=0,018$) ассоциировалась с гликемией при поступлении $>8,0$ ммоль/л, положительно коррелировала с дальнейшим ростом гликемии ($r=0,545$, $p<0,001$) и резко увеличивалась при уровне глюкозы крови $\geq 11,0$ ммоль/л (до 41,7%, $p=0,0001$). При гликемии $\geq 11,0$ ммоль/л значимо возрастала частота таких осложнений как фибрилляция желудочков (0,9% vs. 16,7%, $p=0,0037$; $RR_{ФЖ}$ при гликемии $\geq 11,0=18,17$, 95% CI (2,011-425,632) и отек легких (6,4% vs. 25,0%, $p=0,013$; $RR_{ОЛ}$ при гликемии $\geq 11,0=3,89$, 95% CI (1,23-11,8)). Хотя на данный момент общепринятый целевой диапазон гликемии у больных с острым коронарным синдромом окончательно не определен, анализ полученных нами данных позволяет выделить две значимые пороговые величины гликемии при поступлении – 8 ммоль/л и 11 ммоль/л, за верхними рамками которых возрастает риск осложнений и внутрибольничная летальность. Данные значения приближаются к цифрам, которые приняты обоснованными целевыми для большинства больных по результатам клинических исследований: гликемия в течение суток 6,5-7,8 ммоль/л с допустимым периодическим повышением до 10,0 ммоль/л. [2, 45, 152]. Таким образом, гипергликемия при поступлении в стационар у больных с сочетанием ИМ и СД 2 ассоциируется с фатальными осложнениями, возникающими в основном в остром периоде ИМ, а также утяжеляет последующее течение ИМ в остром и подостром периоде [68, 45]. Существенный вклад такого фактора как азот мочевины крови в выстроенную нами прогностическую модель исхода еще раз доказывает, что почечная дисфункция ассоциируется с увеличением риска смерти при остром коронарном синдроме [11, 58, 45].

Выживаемость больных с ИМ и СД 2 была существенно зависима от обширности поражения миокарда ($p<0,001$) и гликемии при поступлении ($p=0,012$), и имела тенденцию к ступенчатому снижению при исходной гликемии $<11,0$ ммоль/л и более выраженному, но почти равномерному в течение всей госпитализации снижению, – при гликемии $\geq 11,0$ ммоль/л. Закономерно,

выживаемость, была хуже при крупноочаговых и трансмуральных ИМ, однако при этом она была все же достоверно ниже в группе больных с гликемией при поступлении $\geq 11,0$ ммоль/л ($p=0,008$). Аналогичные различия в выживаемости в зависимости от степени выраженности нарушений углеводного обмена были выявлены и при мелкоочаговых формах ИМ: при гликемии $\geq 11,0$ ммоль/л отмечалось снижение выживаемости на 10% ($p=0,016$). Отметим, что до настоящего времени не существует единого мнения о том, какую роль гипергликемия играет в развитии неблагоприятных исходов, в том числе инфаркта миокарда. Вносит ли она свой вклад в развитие нежелательных исходов посредством активации ряда патологических процессов (оксидативный стресс, протромботическое состояние, эндотелиальная дисфункция) или же представляет собой лишь маркер состояния высокого риска, отражая физиологический ответ организма на тяжелый системный «стресс»? [153, 66, 85]. Результаты нашей работы позволяют заключить, что гипергликемия при поступлении объединяет в себе обе эти «роли», являясь как отражением большей тяжести состояния, так и предиктором неблагоприятного прогноза выживаемости и исхода. Принимая во внимание то, что при гипергликемии выживаемость снижается на протяжении всего периода госпитализации, начиная с 1-й недели, необходимы контроль и адекватная коррекция нарушений углеводного обмена с момента поступления и в течение всей госпитализации. Известно, что гипогликемия при поступлении и в период госпитализации, является фактором риска осложнений и неблагоприятного исхода при сердечно-сосудистых заболеваниях [64, 180]. Однако в нашей работе гипогликемий у изучаемой группы больных зарегистрировано не было, в связи с чем проверить данный факт не представляется возможным.

В своей работе Панова Е.И. (2009) среди факторов, ассоциированных с неблагоприятным исходом у больных с ИМ и диабетом, выделяет пожилой возраст, длительный (>10 лет) коронарный анамнез, а также наличие диабетической нефропатии II-III стадий и гипергликемии при госпитализации [45]. Deborah Chyun и соавт.(2002) в своем исследовании выявили ухудшение

прогноза при существовании следующих условий: пожилой возраст, предшествующая НК, атеросклеротическое поражение периферических артерий, сниженное АД систолическое, неопределенная локализация очага поражения миокарда и другие. [91] Возраст не стал значимым прогностическим фактором в нашей работе, вероятно, в связи с тем, что выборка была почти на 90% представлена лицами пожилого и старческого возраста. При этом, так или иначе, проявилась роль почти всех остальных факторов из вышеперечисленных.

Объективный взгляд на совокупность выделенных нами значимых факторов прогноза подводит к серьёзному практическому заключению: на этапе уже развившегося ИМ клиницист не в состоянии коренным образом повлиять на большую часть из них. Хроническая НК, нарушение сердечной проводимости, азотемия в таком случае предстают перед практическим врачом как данность, при которой порой лечебные усилия вынужденно сводятся лишь к поддержанию жизненно важных функции в условиях сниженных компенсаторных возможностей интактного миокарда и наличия нефропатии. Нередко подобные ситуации влекут также обоснованные ограничения применения ряда прогностически важных при ИМ групп лекарственных препаратов. Потенциально модифицируемыми остаются 2 позиции – размер очага поражения миокарда и уровень гликемии. Обширность некроза может быть уменьшена при своевременном проведении тромболизиса. Этому, однако, зачастую противостоит множество факторов: атипичное течение ИМ и низкая медицинская культура населения, приводящие к поздней госпитализации, а также наличие других противопоказаний к тромболизису (помимо сроков проведения) у пациентов старшего возраста и/или отсутствие возможностей к его проведению в условиях конкретного лечебного учреждения. Отсюда ясно, что реальные возможности влиять на обсуждаемый фактор весьма ограничены, а в распоряжении клинициста остаются буквально гликемический контроль и мониторинг/поддержание жизненно-важных функций с расчетом на выносливость адаптивных систем организма. Таким образом, напрашивается вывод, что ощутимо «улучшать»

прогноз исхода ИМ при СД 2 можно лишь предупреждая его (ИМ) развитие посредством профилактики возникновения, его своевременной диагностики и рационального лечения сахарного диабета.

Выводы:

1. Сахарному диабету 2 типа присуща высокая (97,9%) частота полиморбидности во всех возрастных группах. Индекс полиморбидности у женщин составил $5,74 \pm 1,67$, у мужчин - $6,04 \pm 1,70$ заболеваний. Полипатия повышала риск осложнений и расхождений клинического и патологоанатомического диагнозов. Наиболее часто сахарному диабету 2 типа сопутствовали: артериальная гипертензия (88,6%), ишемическая болезнь сердца (82,5%), цереброваскулярная болезнь (52,4%), недостаточность кровообращения (52,6%), ожирение (27,3%), хроническая обструктивная болезнь легких (26,4%), заболевания желудочно-кишечного тракта (31,8%), злокачественные новообразования (17,3%) и инфекции мочевыводящей системы (8,9%). Какое-либо инфекционно-воспалительное заболевание имело место в 41,0% случаев.
2. Причинами смерти больных с СД 2 наиболее часто становятся ишемическая болезнь сердца (48,1%), церебро-васкулярная болезнь (35,1%), злокачественные новообразования (15,3%), заболевания желудочно-кишечного тракта (12,3%), заболевания мочевыводящей системы (4,5%), заболевания дыхательной системы (3,4%). Каждый четвертый летальный исход обусловлен конкурирующими заболеваниями.
3. При СД 2 достоверно чаще, чем в популяции, развиваются осложнения: пневмония 33,3% (RR 4,26), ТЭЛА 22,8% (RR 3,53), желудочно-кишечные кровотечения 8,2% (RR 1,59).
4. У трети больных (33,0%) было то или иное расхождение клинического и патологоанатомического диагнозов, в 82,7% случаев не повлиявшее на исход. Отмечена высокая частота прижизненной гипердиагностики инфаркта миокарда (44,4%) и ишемического инсульта (24,3%). В 44,4% прижизненно нераспознанной причиной смерти становился пиелонефрит, что в 2/3 случаев было обусловлено субъективными причинами.
5. В прогнозе исхода инфаркта миокарда на фоне СД 2 значимую роль играют хроническая недостаточность кровообращения, нарушения сердечной

проводимости, обширность поражения миокарда, уровень систолического АД, мочевины и гликемии при поступлении. Гипергликемия при поступлении $\geq 11,0$ ммоль/л является независимым предиктором неблагоприятного прогноза выживаемости.

Практическая рекомендация:

Наряду с гликемическим контролем, интенсивным воздействием на модифицируемые факторы сердечно-сосудистого риска, при СД 2 необходимо активно выявлять сочетанную, в том числе инфекционно-воспалительную, патологию с целью своевременной и рациональной ее коррекции.

Список принятых сокращений:

CI – 95% доверительный интервал

HT - гематокрит

Hb – гемоглобин

OR – отношение шансов

RR – относительный риск

АБ – алкогольная болезнь

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АЭП – атеросклеротическая энцефалопатия

ББУ - бессимптомная бактериурия

ГИ – геморрагический инсульт

ГЛК п/п – гликемия при поступлении

ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы

ДКС – диффузный кардиосклероз

ЖКБ – желчно-каменная болезнь

ЖКК – желудочно-кишечной кровотечение

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЗМС - заболевания мочевыводящей системы

ЗН – злокачественные новообразования

ЗПС – заболевания половой системы

ИБК – ишемическая болезнь кишечника

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИИ – ишемический инсульт

ИМ – инфаркт миокарда

ИМВП – инфекционно-воспалительные поражения мочевыводящих путей

ИП – индекс полиморбидности

ИР - инсулинорезистентность

К+ - уровень калия крови

ККС – крупноочаговый кардиосклероз

КР дин. – уровень креатинина крови в динамике

КР исх. – уровень креатинина крови при поступлении

ЛЖ – левый желудочек сердца

МКБ – мочекаменная болезнь

МОЧ дин. - уровень мочевины крови при поступлении

МОЧ исх. - уровень мочевины крови при поступлении

НЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

НК – недостаточность кровообращения

ОБ – общий белок

ОГМ – отек головного мозга

ОЛ – отек легких

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОХС – общий холестерин

ОЦВБ – острая форма цереброваскулярной болезни

ОЩЖ – образования щитовидной железы узловые

ОЭЯЖКТ – острые эрозивно-язвенные изменения ЖКТ

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз

ПОДС – патология опорно-двигательной системы

ППОИМК – последствия перенесенных острых нарушений мозгового кровообращения

ПС – причина смерти

ПССП – пероральные сахароснижающие препараты

СД - сахарный диабет

СД 2 – сахарный диабет 2 типа

СДС – синдром диабетической стопы

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТАГ - триглицериды

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии/ее ветвей

ФЖ – фибрилляция желудочков

ФП – фибрилляция предсердий

ХАЛЖ – хроническая аневризма левого желудочка

ХИБС – хроническая форма ишемической болезни сердца

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХП – хронический панкреатит

ХПН – хроническая почечная недостаточность

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ХЦВБ – хроническая форма цереброваскулярной болезни

ЦП – цирроз печени

ЯБЖ12пк – язвенная болезнь желудка/12 перстной кишки

Список использованной литературы:

1. Акчурин, Р.С. Сахарный диабет и хирургическое лечение ишемической болезни сердца / Р.С. Акчурин, Э.Е. Власова, К.В. Мершин // «Вестник Российской академии медицинских наук». – 2012. - №1. - С.14-19
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 6-ой выпуск; под. общей редакцией И.И. Дедов, М.В. Шестакова. - М.: «Информполиграф» - 2013. - 120с.
3. Александров, А. А. Ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет: алгоритм диагностики, профилактики и лечения: пособие для врачей /А. А. Александров, С.С. Кухаренко, И.З.Бондаренко, М.Н. Ядрихинская, Т.В. Кравченко, Ю.А. Соляник., Е.Н. Дроздова, А.Л. Кудряшова, О.А. Шацкая; под общ. ред. И.И. Дедова. – М.: Перспектива, 2007. - 24 с.
4. Александров, Ан. А. Сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца: поиски решения / Ан. А. Александров, И.З. Бондаренко, С.С. Кухаренко, М.Н. Ядрихинская, И.И. Мартьянова, Ю.А. Соляник, Е.Н. Дроздова, А.Ю. Майоров // Сахарный диабет. – 2005.- №3, С.34-38
5. Барбараш, О.Л. Прогнозирование сердечно-сосудистых осложнений у больных инфарктом миокарда и сахарным диабетом. Роль CD40-лиганда / О.Л. Барбараш, А.В. Осокина, В.Н. Каретникова, В.В. Кашталап, Е.В. Тавлуева, М.В. Зыков, А.В. Клименкова, О.В. Груздева // Медицина в Кузбассе. – 2010. – № 2. – с. 11–16.
6. Белоусов, Ю.Б. Фармакоэкономическая оценка применения росиглитазона у больных сахарным диабетом типа 2 с повышенной массой тела или ожирением / Ю.Б. Белоусов, К.Ю. Скворцов, Д.Ю. Белоусов, А.С. Бекетов, В.В. Скворцов // Качественная клиническая практика. – 2010. - №2. – С.2-20
7. Берштейн, Л.М. Сахарный диабет у онкологических больных: как это влияет на их лечение и его результаты? [Электронный ресурс] / Л.М. Берштейн, Д.А. Васильев, Е.В. Цырлина, М.П. Бояркина, Н.В. Семенова, В.М. Мерабишвили, Ю.М. Улыбина, Е.В. Братчиков // X РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ

- КОНГРЕСС. – 2006. – Режим доступа:
<http://www.rosoncoweb.ru/library/congress/ru/10/07.php>
8. Вёрткин, А. Л. Коморбидность /А.Л. Вёрткин, А.С. Скотников // Лечащий врач. – 2013. -№8.- С.78-82
 9. Вёрткин, А. Л. Роль хронического аллергического воспаления в патогенезе бронхиальной астмы и его рациональная фармакотерапия у пациентов с полипатией / А. Л. Вёрткин, А.С. Скотников // Лечащий врач. - 2009. - № 4. – с. 61-67
 10. Вовк, Е. И. Желчно каменная болезнь в XXI веке: что нового? [Электронный ресурс] / Е. И. Вовк // Лечащий врач.- 2011. - № 2. – Режим доступа:
<http://www.lvrach.ru/2011/02/15435125/>
 11. Всероссийское научное общество кардиологов. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации [Электронный ресурс] / Всероссийское научное общество кардиологов // Российское кардиологическое общество. – 2011. – Режим доступа:
http://www.scardio.ru/content/images/recommendation/nacionalnye_rekomendacii_po_kardiovaskulyarnoy_profilaktike.pdf
 12. Галстян, Г. Р. Поражения нижних конечностей у больных сахарным диабетом / Г. Р. Галстян // Consilium Medicum. - 2006. - Т. 8. - № 9. - С. 12–18.
 13. Герасимов, А. Н. Медицинская статистика: учебное пособие / А. Н. Герасимов.- М.: Медицинское информационное агентство, 2007. – 475 с.
 14. Гордеев, А.В. Поражение почек у пожилых при сахарном диабете 2 типа: автореферат дисс. д-ра мед.наук: 14.01.29 / Гордеев Андрей Викторович. – М., 2002, - 44 с.
 15. Гржибовский, А. М. Типы данных, проверка распределения и описательная статистика / А. М. Гржибовский // Экология человека – 2008. – №1. – С.52–58.
 16. Дедов, И.И. Проект “Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) по инициации и интенсификации сахароснижающей

- терапии сахарного диабета 2 типа” / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.С. Аметов, М.Б. Анциферов, Г.Р.Галстян, А.Ю. Майоров А.Ю., А.М. Мкртумян, Н.А. Петунина Н.А., О.Ю. Сухарева // Сахарный диабет 2011. - Т. 50. - № 1. - С. 95–105.
17. Дедов, И.И. Сахарный диабет - опаснейший вызов мировому сообществу / И.И. Дедов // «Вестник Российской академии медицинских наук». – 2012. - №1. – С.7-13
18. Дедов, И.И. Диабет как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний / И.И. Дедов // Сердечная недостаточность. – 2003. – № 1. – С. 12–15.
19. Дедов, И.И. Диабетическая нефропатия / И.И. Дедов, М.В. Шестакова. – Москва, 2000. – 241с.
20. Дедов, И.И. Проблемы острого инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом: эхо Мюнхена / И.И. Дедов, Ан.А. Александров // Сахарный диабет. – 2008.- №4.-С.4-10
21. Дедов, И.И. Результаты реализации подпрограммы "Сахарный диабет" Федеральной целевой программы "Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007–2012 годы" / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, Ю.И. Сунцов, В.А. Петеркова, Г.Р. Галстян, А.Ю. Майоров, Т.Л. Кураева, О.Ю. Сухарева // Сахарный диабет. – 2013. – №2S. - С.2-48
22. Дедов, И.И. Сахарный диабет в России: проблемы и решения / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, Ю.И. Сунцов. Москва. - 2008. - 14 стр.
23. Демидова, Т.Ю. Сосудистые осложнения сахарного диабета 2 типа за гранью гликемического контроля / Т.Ю. Демидова // Сахарный диабет. — 2010. — № 3.— С. 111—116.
24. Древаль, А.В. Распространенность сахарного диабета 2 типа и нарушений углеводного обмена среди взрослого населения Московской области / А.В. Древаль, И.В. Мисникова, И.А. Барсуков, Г.В. Пончакова, А.В. Кузнецов // Ожирение и метаболизм. – 2008. - №2.-С.11-16

25. Зайратьянц О.В., Полянко Н.И. Демографические показатели Москвы за последнее столетие. Структура смертности населения. Качество прижизненной диагностики в медицинских учреждениях. Итоги работы патологоанатомической службы взрослой сети лечебно-профилактических учреждений Департамента здравоохранения города Москвы за 2000-2011 гг (в таблицах и графиках) [Электронный ресурс] / О.В. Зайратьянц // Федеральная служба государственной статистики России (Росстата). -2012. – Режим доступа: <http://www.patolog.ru/moscow2000-2011.htm>
26. Зайратьянц, О.В. Приложение №1 / О.В. Зайратьянц // Архив патологии. - 2008.
27. Зайратьянц, О.В. Формулировка и сопоставление клинического и патологоанатомического диагнозов. Справочник / О.В. Зайратьянц, Л.В. Кактурский. – Москва: Медицинское информационное агентство, 2008.-426 с.
28. Зайратьянц, О.В. Формулировка и сопоставление клинического и патологоанатомического диагнозов: методические рекомендации / О.В. Зайратьянц, Л.В. Кактурский, Г.Г. Автандилов. - М.: МАКС-Пресс, 2003. - 45 с.
29. Какорин, С.В. Острое нарушение мозгового кровообращения у больных сахарным диабетом 2 типа / С.В. Какорин, Э.В. Тулякова, К.В. Воронкова, А.М. Мкртумян // Сахарный диабет. – 2013.- №1. - С.63-70
30. Каретникова, В.Н. Маркеры неблагоприятного прогноза у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в сочетании с нарушениями углеводного обмена: автореф.дисс.докт.мед.наук:14.01.05 / Каретникова Виктория Николаевна – Кемерово, 2010. - 47с.
31. Карпов Ю.А. Контроль артериального давления как самая эффективная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа.// Сахарный диабет. -2009.-№2, с. 10-13

32. Кисляк О.А., Мышляева Т.О. Контроль артериального давления и профилактика сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете II типа: результаты исследования ADVANCE // Лечебное дело.-2008.-№1, с.38-46
33. Коков, А.Н. Оценка кальциноза сосудистого русла у больных сахарным диабетом 2 типа / А.Н. Коков, С.Е. Семенов, В.Л. Масенко, А.А. Силонова, О.Л. Барбараш // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – Т.26. - №1. - С.110-113
34. Кособян, Е.П. Современные концепции патогенеза неалкогольной жировой болезни печени / Е.П. Кособян, О.М. Смирнова // Сахарный диабет. - 2010. - № 1. - С.55-64.
35. Кудрякова, С.В. Макрососудистые осложнения при сахарном диабете 2 типа / С.В. Кудрякова, Ю.И. Сунцов // Сахарный диабет. – 2000. - №2. -С.37-42
36. Лейтес, Ю.Г. Гастроэнтерологические осложнения сахарного диабета [Электронный ресурс] / Ю.Г. Лейтес, Г.Р. Галстян, Е.В. Марченко // Consilium Medicum. - 2007. - № 2. – Режим доступа: http://con-med.ru/magazines/gastroenterology/gastroenterology-02-2007/gastroenterologicheskie_oslozhneniya_sakharnogo_diabeta/
37. Литяева, Т.Ю. Хроническая сердечная недостаточность у больных сахарным диабетом 2-го типа: распространенность, особенности диагностики и лечения: автореф. дисс. канд. мед.наук: 14.01.05 / Литяева Татьяна Юрьевна. - Оренбург, 2011, - 107 с.
38. Лифшиц, А.М. Проблема диагноза в настоящее время / А.М. Лифшиц, М.Ю. Амеджанов // Терапевтический архив. - 1980.- № 9.- С.91–97.
39. Любавина Н.А. Влияние сахарного диабета 2 типа на клинику, иммунный ответ и микробиоценоз дыхательных путей у больных обструктивными заболеваниями легких: автореф. дис.канд.мед.наук:14.01.04 / Любавина Наталья Александровна - Нижний Новгород, 2011. - 26 с.

40. Мареев, В.Ю. Влияние тяжести хронической сердечной недостаточности на течение сопутствующего сахарного диабета 2-го типа / В.Ю. Мареев, Ю.Н. Беленков, В.П. Масенко, М.В. Шестакова, Н.А. Бакланова, О.Ю. Нарусов, М.Г. Болотина, Ю.В. Лапина // Тер.арх. – 2009. - №9. – С.52–57.
41. Мареев, В.Ю. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) / В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев, Г.П. Арутюнов, А.В. Коротеев, А.Ш. Ревшвили // Сердечная недостаточность. - 2010. - Т.11. - №1. - С. 3-63.
42. Маслова, О.В. Эпидемиология сахарного диабета и микрососудистых осложнений / О.В. Маслова, Ю.И. Сунцов // Сахарный диабет. — 2011. — № 3. — С. 6—11.
43. Национальное руководство. Эндокринология. / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 1072с.
44. Никулина, Н.Н. Сердечно-сосудистая смертность: анализ качества диагностики и статистического учета причин смерти /Н.Н. Никулина// Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. - Т.7. - № 1. - С. 91-96.
45. Панова, Е.И. Корректируемые и некорректируемые факторы неблагоприятного течения и отдаленных исходов инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа: автореф.дисс.докт.мед.наук:14.00.05 / Панова Елена Ивановна – Нижний Новгород, 2009. - 255с.
46. Петрик, Е.А. Особенности полиморбидности у соматических больных: дисс. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: 14.01.04./ Петрик Елена Александровна. - М., 2011. - 125с.
47. Пузырев, В.П. Генетический взгляд на феномен сочетанной патологии у человека / В.П. Пузырев // Медицинская генетика. — 2008. — № 9. — С. 3—9.
48. Пузырев, В.П. Гены синтропий и сердечно-сосудистый континуум / В.П. Пузырев, О.А. Макеева, М.В. Голубенко // Вестник ВОГиС.- 2006. – Т.10. - №3. – С.479-491

49. Пузырев, В.П. Синтропные гены болезней сердечно-сосудистого континуума / В.П. Пузырев, В.А. Степанов, О.А. Макеева // Медицинская генетика. — 2009. — № 3. — С. 31—38.
50. Рудакова, Л. Е. Особенности течения фатального инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа / Л. Е. Рудакова, Ю.Б. Беляева, Ф.К. Рахматуллов, Л.А. Бондаренко, С.В. Ушакова // Медицинские науки. Клиническая медицина. — 2011.-№ 2 - С.117-127
51. Сунцов, Ю.И. Государственный регистр сахарного диабета: эпидемиологическая характеристика инсулиннезависимого сахарного диабета / Ю.И. Сунцов, И.И. Дедов, С.В. Кудрякова // Сахарный диабет. — 1998. — № 1. — С. 10—13.
52. Сунцов, Ю.И. Эпидемиология сахарного диабета и прогноз его распространенности в Российской Федерации/ Ю.И. Сунцов, Л.Л. Болотская, О.В. Маслова, И.В. Казаков // Сахарный диабет. — 2011. — № 1. — С. 15—18.
53. Суркова, Е.В. Сахарный диабет 2 типа. Национальное руководство. Эндокринология / Е.В. Суркова, А.Ю. Майоров; под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 1072с.
54. Титова, Е.А. Особенности течения и лечения хронической обструктивной болезни легких в сочетании с сахарным диабетом: автореф. дис.докт.мед.наук: 14.00.43/ Титова Елена Александровна — Барнаул, 2009.- 37с.
55. Тюзиков, И.А. Бессимптомная доброкачественная гиперплазия предстательной железы: три стороны одной проблемы / И.А. Тюзиков, С.Ю. Калинин, Л.О. Ворслов, Ю.А. Тишова // РМЖ.- 2013. - № 5 (75). - С. 63—67.
56. Фомин, И.В. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации данные ЭПОХА-ХСН / И.В.

- Фомин, Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев // Сердечная недостаточность.- 2006. - Т.7 – N 3. - С.112-115
57. Хворостинка, В.Н. Заболевания гепатобилиарной системы, ассоциированные с сахарным диабетом / В.Н. Хворостинка, А.А. Янкевич, А.К. Журавлева // Международный эндокринологический журнал. - 2008. -6 (18). – С.72-76
- 58.Шамхалова, М.Ш. Патология почек у больных с сахарным диабетом 2 типа: сосудистые, токсические и гормональные аспекты: автореф. дисс. доктора мед.наук: 14.01.02 / Шамхалова Минара Шамхаловна. – М., 2008. - 48 с.
- 59.Шамхалова, М.Ш. Инфекции мочевых путей у больных сахарным диабетом: диагностика, профилактика, лечение. Методические рекомендации [Электронный ресурс] / М.Ш. Шамхалова, Л.А. Чугунова // Международный эндокринологический журнал. – 2005. - Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/2253>
60. Шестакова, М.В. Инсульт и сахарный диабет 2-го типа. Возможности профилактики / М.В. Шестакова, Л.А. Чугунова, Е.В. Тарасов // Тер.арх. – 2006. - №10. – С.21–26.
61. Шестакова, М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. Руководство по артериальной гипертензии / М.В. Шестакова; под ред. Чазова Е.И., Чазовой И.Е. - М.: Медиа Медика 2005. - С. 415–433.
- 62.Эльштейн, Н.В. Современные терапевтические больные: общие клинические особенности // Русский Медицинский журнал. - 1997. - №6.- с.344-352.
- 63.Ярек-Мартынова, И.Р. Сердечно-сосудистые заболевания у больных сахарным диабетом / И.Р. Ярек-Мартынова, М.В. Шестакова // Правовые вопросы в здравоохранении. - 2010.- № 1.- С.46-50
- 64.Abhinav Goyal, Shamir R. Mehta, Rafael Díaz, Hertz C. Gerstein, Rizwan Afzal, Denis Xavier, Lisheng Liu, Prem Pais, Salim Yusuf Differential Clinical Outcomes Associated With Hypoglycemia and Hyperglycemia in Acute Myocardial Infarction // Circulation. - 2009. – Vol.120. – N. - P.2429-2437

65. American Diabetes Association; National Heart, Lung and Blood Institute; Juvenile Diabetes Foundation International; National Institute of Diabetes and Kidney Disease; American Heart Association. Diabetes mellitus: a major risk factor for cardiovascular disease // *Circulation*. – 1999. – Vol. 100. – P. 1132–1133.
66. Anjan K. Chakrabarti, Priyamvada Singh, Lakshmi Gopalakrishnan, Varun Kumar, Meagan Elizabeth Doherty, Cassandra Abueg, Weici Wang, and C. Michael Gibson Admission Hyperglycemia and Acute Myocardial Infarction: Outcomes and Potential Therapies for Diabetics and Nondiabetics [Электронный ресурс] / Anjan K. Chakrabarti // *Cardiology Research and Practice*. - 2012. – Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/704314>
67. Anton Y. Peleg, Thilak Weeraratna, James S. McCarthy and Timothy M. E. Davis Common infections in diabetes: Pathogenesis, management and relationship to glycaemic control // *Diabetes Metab Res Rev*. – 2007. – Vol.23. - N 3.– P.3-13.
68. Aronson Doron, Elliot J. Rayfield, James H. Chesebro Mechanisms determining course and outcome of diabetic patients who have had acute myocardial infarction // *Ann Intern Med*. – 1997. – Vol.126. – N 4. – P.296-306.
69. Athanasia Papazafiropoulou, Ioannis Daniil, Alexios Sotiropoulos, Eleni Balampani, Anthi Kokolaki, Stavros Bousboulas, Stavroula Konstantopoulou, Eystathios Skliros, Dimitra Petropoulou and Stavros Pappas Prevalence of asymptomatic bacteriuria in type 2 diabetic subjects with and without microalbuminuria [Электронный ресурс]/ Athanasia Papazafiropoulou // *BMC Res Notes*. – 2010. – Режим доступа: <http://www.biomedcentral.com/1756-0500/3/169>
70. Bao C, Yang X, Xu W, Luo H, Xu Z, Su C, Qi X Diabetes mellitus and incidence and mortality of kidney cancer: a meta-analysis // *J Diabetes Complications*. - 2013. – Vol.27. – N 4. – P. 357-64.
71. Barzilay J.I., Kronmal R.A., Bittner V., Eaker E., Evans C., Foster E.D. Coronary artery disease and coronary artery bypass grafting in diabetic patients aged >65

- years (report from the coronary artery surgery study [CASS] registry) // *Am J Cardiol.* – 1994. – Vol.74. – N 4. - P.334—339.
- 72.Beckman J.A., Creager M.A., Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology and management // *J. Am. Med.Assoc.* – 2002. – Vol. 287. – P. 2570–2581
- 73.Bell ET. Carcinoma of the pancreas I. A clinical and pathologic study of 609 necropsied cases. II. The relation of carcinoma of the pancreas to diabetes mellitus // *Am J Pathol.* – 1957. – Vol.33. - N 3. –P.499-523
- 74.Benfield T, Jensen JS, Nordestgaard BG Influence of diabetes and hyperglycaemia on infectious disease hospitalisation and outcome [Электронный ресурс] / Benfield T // *Diabetologia.* – 2013. - Режим доступа: http://www.researchgate.net/publication/6613707_Influence_of_diabetes_and_hyperglycaemia_on_infectious_disease_hospitalisation_and_outcome
- 75.Bonovas S, Filioussi K, Tsantes A. Diabetes mellitus and risk of prostate cancer: a meta-analysis // *Diabetologia.* - 2004. – Vol.47. - N 6. - P.1071–1078.
- 76.Brandle M, Zhou H, Smith BR, Marriott D, Burke R, Tabaei BP, Brown MB, Herman WH The direct medical cost of type 2 diabetes // *Diabetes Care.* – 2003. – Vol.26. - N 8. - P.2300-2304.
- 77.Britt HC, Harrison CM, Miller GC, Knox SA. Prevalence and patterns of multimorbidity in Australia // *Med J Aust.* – 2008. – Vol.189. - N 2. P.72-77.
- 78.Bruce S.G., Riediger N.D., Zacharias J.M., Young T.K. Obesity and obesity-related comorbidities in a Canadian First Nation population // *Prev Chronic Dis.* – 2011.- Vol.8. - N 1.-P. 1-8
- 79.Calvet HM., Yoshikawa TT. Infections in diabetes // *Infect Dis Clin North Am.* - 2001. – Vol.15. - N 2. – P. 407–420.
- 80.Caughey G.E., Ramsay E.N., Vitry A.I., Gilbert A.L., Luszcz M.A., Ryan P., Roughead E.E. Comorbid chronic diseases, discordant impact on mortality in older people: a 14-year longitudinal population study // *J Epidemiol Community Health.* – 2010. - Vol. 64. - N 12. - P.1036-1042

81. Charlson M.E., Pompei P., Ales H.L. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation // *Journal Chronic Disease*. – 1987. – Vol.40. – P.373-383
82. Chen KT, Chen CJ, Fuh MM, Narayan KM. Causes of death and associated factors among patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus in Taipei, Taiwan // *Diabetes Res ClinPract*. – 1999. – Vol.43. – N 2. - P.101-109.
83. Chin-Hsiao Tseng Mortality and Causes of Death in a National Sample of Diabetic Patients in Taiwan // *Diabetes Care*. – 2004. Vol.27. - N 7. – P.1605-1609
84. Choi YJ., Cho YM., Park CK., Jang HC., Park KS., Kim SY., Lee HK. Rapidly increasing diabetes-related mortality with socio-environmental changes in South Korea during the last two decades // *Diabetes Res ClinPract*. – 2006. – Vol.74. – P.295–300.
85. Christina H. Wei and Sheldon E. Litwin Hyperglycemia and Adverse Outcomes in Acute Coronary Syndromes: Is Serum Glucose the Provocateur or Innocent Bystander? // *Diabetes*. – 2014. – Vol.63. – N 7. - P.2209–2212
86. Christopher LL. Morgan, Craig J. Currie, John R. Peters Relationship between Diabetes and Mortality // *Diabetes Care*. – 2000. – Vol.23. – P.1103–1107.
87. Chun Chao, Page John H. Type 2 Diabetes Mellitus and Risk of Non-Hodgkin Lymphoma: A Systematic Review and Meta-Analysis // *American Journal of Epidemiology*. - 2008. - Vol.168. - N 5. - P.471-480.
88. De Groot V., Beckerman H., Lankhorst G.J., Bouter L.M. How to measure comorbidity: a critical review of available methods // *J ClinEpidemiol*. – 2003. – Vol.56. - N 3.- P.221-229
89. De Marco R, Locatelli F, Zoppini G, Verlato G, Bonora E, Muggeo M. Cause-specific mortality in type 2 diabetes. The Verona Diabetes Study // *Diabetes Care*. – 1999. – Vol.22. – P.756–761
90. De Santis A, Attili AF, Ginanni Corradini S, Scafato E, Cantagalli A, De Luca C, Pinto G, Lisi D, Capocaccia L. Gallstones and diabetes: a case-control study in a free-living population sample // *Hepatology*. – 1997. – Vol.25. – N 4. – P. 787–790

91. Deborah Chyun, Viola Vaccarino, Murillo, Jaime Young, Lawrence H, Krumholz, Harlan M Cardiac outcomes after myocardial infarction in elderly patients with diabetes mellitus // American Journal of Critical Care. – 2002. – Vol.11. –N 6. - P.504-519
92. Delamaire M, Maugendre D, Moreno M, Le Goff MC, Allannic H, Genetet B. Impaired leucocyte functions in diabetic patients // Diabet Med. – 1997. – Vol.14. - N 1. – P.29-34.
93. Demir O., Akgul K., Akar Z. Association between severity of lower urinary tract symptoms, erectile dysfunction and metabolic syndrome // Aging Male. - 2009. - N 1.- P.29–34
94. Deyo R.A., Cherkin D.C., Ciol M.A. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases // J ClinEpidemiol. – 1992. – Vol.45. - N 6. – P.613-619
95. Diederichs C, Berger K, Bartels DB. The measurement of multiple chronic diseases - a systematic review on existing multimorbidity indices. // J Gerontol A BiolSci Med Sci. -2011. – Vol.66. - N 3. – P.301-311.
96. Edward F. Tierney, Linda S. Geiss, Michael M. Engelgau, Theodore J. Thompson, Darian Schaubert, Larry A. Shireley, Pamela J. Vukelic, d Stephen L. McDonough Population-Based Estimates of Mortality Associated With Diabetes: Use of a Death Certificate Check Box in North Dakota // Am J Public Health. - 2001. – Vol.91. - N 1. – P.84–92
97. Edward J. Boyko, Stephan D. Fihn, Delia Scholes, Chi-Ling Chen, Esther H. Normand, Patricia Yarbro Diabetes and the Risk of Acute Urinary Tract Infection Among Postmenopausal Women // Diabetes Care. – 2002. – Vol.25. - N 10. – P.1778–1783
98. Edward J. Boyko, Stephan D. Fihn, Delia Scholes, Linn Abraham, Barbara Monsey Risk of Urinary Tract Infection and Asymptomatic Bacteriuria among Diabetic and Nondiabetic Postmenopausal Women // Am J Epidemiol. – 2005. – Vol.161. - N 6. – P.557–564

99. Elbert S. Huang, Qi Zhang, Niren Gandra, Marshall H. Chin, David O. Meltzer
The effect of comorbid illness and functional status on the expected benefits of intensive glucose control in older patients with type 2 diabetes: a decision analysis // *Ann Intern Med.* – 2008. – Vol.149. – N 1. – P.11–19.
100. Elliot M. W. The language of breathlessness. Use of verbal descriptors by patients with cardiopulmonary disease / Elliott MW, Adams L, Cockcroft A, MacRae KD, Murphy K, Guz A // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1991. – Vol.144. – N 4. – P.826 – 832.
101. Fchtenbusch M., Standl E., Otter W., Hummel M. Diabetes mellitus and heart failure // *MMW. Fortschr. Med.* —2007. — Vol.149. – N 37. – P. 41-44.
102. Fortin M, Bravo G, Hudon C, Vanasse A, Lapointe L. Prevalence of multimorbidity among adults seen in family practice // *Ann Fam Med.* – 2005. – Vol.3. – N 3. – P.223-228.
103. Friberg E., Orsini N., Mantzoros C. S, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis [Электронный ресурс] / Friberg E. // *Clinical and Experimental Diabetes and Metabolism.* – 2007. – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17476474>
104. G E Joron, E Laryea, D Jaeger, and L Macdonald Cause of death in 1144 patients with diabetes mellitus: an autopsy study // *CMAJ.* – 1986. – Vol.134. – N 7 – P.759–764.
105. Galkowska H, Olszewski WL, Wojewodzka U, Rosinski G, Karnafel W. Neurogenic factors in the impaired healing of diabetic foot ulcers.// *J Surg Res.* – 2006.- Vol.134. – N 2. – P.252-8.
106. Geerlings SE, Stolk RP, Camps MJ, Netten PM, Hoekstra JB, Bouter KP, Bravenboer B, Collet JT, Jansz AR, Hoepelman AI Asymptomatic bacteriuria may be considered a complication in women with diabetes // *Diabetes Care.* – 2000. – Vol.23.- N 6. – P.744–749
107. Geerlings SE. Urinary tract infections in patients with diabetes mellitus: Epidemiology, pathogenesis and treatment [Электронный ресурс] / Geerlings SE.

- // Pubmed. – 2008. – Режим доступа:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18054467>
108. Ghulam Hussain Baloch, Mukhtiar Hussain Jaffery, Chandra Madhudasa, Bikha Ram Devrajani, Syed Zulfiquar Ali Shah Urinary tract infection. Frequency and pattern in patients with diabetes mellitus // Professional Med J.- 2011.- Vol.18. - N 3. – P.466-469.
109. Gijzen R, Hoeymans N, Schellevis FG, Ruwaard D, Satariano WA, van den Bos GA. Causes and consequences of comorbidity: a review. // J ClinEpidemiol. – 2001. - Vol.54. - N 7. – P.661-674.
110. Goswami R, Bal CS, Tejaswi S, Punjabi GV, Kapil A, Kochupillai N. Prevalence of urinary tract infection and renal scars in patients with diabetes mellitus // Diabetes Res ClinPract. – 2001. – Vol.53. - N 3. – P.181-186.
111. Granger C.B., Califf R.M., Young S., Candela R., Samaha J., Worley S., Kereiakes DJ, Topol EJ. Outcome of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents. The Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) Study Group // J Am Coll Cardiol. – 1993. – Vol.21. – N 4. - P.920—925.
112. Greenfield S, Billimek J, Pellegrini F, Franciosi M, De Berardis G, Nicolucci A, Kaplan SH. Comorbidity affects the relationship between glycemic control and cardiovascular outcomes in diabetes: a cohort study [Электронный ресурс] / Greenfield S // Ann InternMed. - 2009. – N 12. - Режим доступа: http://www.researchgate.net/publication/40686483_Comorbidity_affects_the_relationship_between_glycemic_control_and_cardiovascular_outcomes_in_diabetes_a_cohort_study
113. Grolla D.L., Tob T., Bombardieri C., Wright J.G. The development of a comorbidity index with physical function as the outcome // J ClinEpidemiol. – 2005. – Vol.58. - N 6. - P.595-602
114. Gu K, Cowie CC, Harris MI Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the U.S. population, 1971-1993 [Электронный ресурс] / Gu K

- // Diabetes Care. – 1998. – Режим доступа:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9653609>
115. Haffner S.M., D'Agostino R. Jr., Mykkänen L., Tracy R., Howard B., Rewers M., Selby J, Savage PJ, Saad MF. Insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes. Relationship to cardiovascular risk factors: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. // Diabetes Care. – 1999. -Vol. 22. – N 4. – P. 562-568
116. Hammarsten J, Ньгstedt B. Clinical, anthropometric, metabolic and insulin profile of men with fast annual growth rates of benign prostatic hyperplasia // Blood Press. - 1999. – Vol.8. – N 1. – P.29–36
117. Hashem B. El-Serag, Howard Hampel, Fariba Javadi The Association Between Diabetes and Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review of Epidemiologic Evidence // Clinical Gastroenterology and Hepatology.- 2006.- Vol.4. - N 3. - P.369-380
118. Helen L. Lutgers, Esther G. Gerrits, Wim J. Sluiter, Lielith J. Ubink-Veltmaat, Gijs W. D. Landman, Thera P. Links, Reinold O. B. Gans, Andries J. Smit, Henk J. G. Bilo Life Expectancy in a Large Cohort of Type 2 Diabetes Patients Treated in Primary Care (ZODIAC-10) [Электронный ресурс] / Helen L. Lutgers // PLoS One. – 2009. – Режим доступа:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2729379/>
119. Hsin-Chieh Yeh, Elizabeth A. Platz, Nae-Yuh Wang, Kala Visvanathan, Kathy J. Helzlsouer, and Frederick L. Brancati A Prospective Study of the Associations Between Treated Diabetes and Cancer Outcomes // Diabetes Care. – 2012. - Vol.35. - N 1. – P. 113-118
120. Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de González A, Barzi F, Woodward M Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies // British Journal of Cancer. – 2005. – N 92.- P.2076–2083
121. IDF Diabetes Atlas, 6th edition [Электронный ресурс] - IDF. - 2013. – Режим доступа: https://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf

122. Inge Kirchberger, Christa Meisinger, Margit Heier, Anja-Kerstin Zimmermann, Barbara Thorand, Christine S. Autenrieth, Annette Peters, Karl-Heinz Ladwig, and Angela Döring Patterns of Multimorbidity in the Aged Population. Results from the KORA-Age Study [Электронный ресурс] / Inge Kirchberger // PLoS One. – 2012. – Режим доступа: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0030556>
123. Ingmar Schäfer, Heike Hansen, Gerhard Schön, Susanne Höfels, Attila Altiner, Anne Dahlhaus, Jochen Gensichen, Steffi Riedel-Heller, Siegfried Weyerer, Wolfgang A Blank, Hans-Helmut König, Olaf von dem Knesebeck, Karl Wegscheider, Martin Scherer, Hendrik van den Bussche, and Birgitt Wiese The influence of age, gender and socio-economic status on multimorbidity patterns in primary care. First results from the multicare cohort study [Электронный ресурс] / Ingmar Schäfer // BMC Health Serv Res. – 2012. – Режим доступа: <http://www.biomedcentral.com/1472-6963/12/89>
124. Jackson ML, Neuzil KM, Thompson WW, Shay DK, Yu O, Hanson CA, Jackson LA The burden of community-acquired pneumonia in seniors: results of a population-based study. // Clin Infect Dis. – 2004. – Vol.39. - N 11. – P.1642–1650
125. Janeczko D, Czyzyk A, Kopczyński J. Mortality among patients with diabetes mellitus in Warsaw - a 10-year prospective study // Pol Arch Med Wewn. – 1989. – Vol.81. - N 3. – P.144-155.
126. Janeczko D, Kopczyński J, Lewandowski Z, Janeczko-Sosnowska E, Tuszyńska A Mortality from cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes // Przegl Lek. – 2000. – Vol.57. - N 4. – P.3-7.
127. Jeroen N Struijs, Caroline A Baan, Francois G Schellevis, Gert P Westertand, Geertrudis AM van den Bos Comorbidity in patients with diabetes mellitus: impact on medical health care utilization [Электронный ресурс] / Jeroen N Struijs // BMC Health Services Research. - 2006. – Режим доступа: <http://www.biomedcentral.com/1472-6963/6/84>

128. Jette B. Kornum, Reimar W. Thomsen, Anders Riis, Hans-Henrik Lervang, Henrik C. Schonheyder, Henrik T. Sorensen Diabetes, Glycemic Control, and Risk of Hospitalization With Pneumonia. A population-based case-control study // *Diabetes Care*. – 2008. - Vol.31. - N 8. – P.1541-1545
129. John D. Piette, Eve A. Kerr The Impact of Comorbid Chronic Conditions on *Diabetes Care* // *Diabetes Care*. – 2006. - Vol.29. - N 3. – P.725-731
130. John L Brusch Urinary tract infections in diabetes mellitus [Электронный ресурс] / John L Brusch // *Medscape*. - 2013. - Режим доступа: <http://emedicine.medscape.com/article/2040207-overview>
131. Juliana Casqueiro, Janine Casqueiro and Cresio Alves Infections in patients with diabetes mellitus: A review of pathogenesis // *Indian J Endocrinol Metab*. – 2012. – Vol.16. - N 11. - P.27–36.
132. Kagansky N., Levy S., Knobler H. The Role of Hyperglycemia in Acute Stroke // *Arch Neurol*. – 2001. – Vol.58. - N 8. – P.1209–1212.
133. Kaplan M.H., Feinstein A.R. A critique of methods in reported studies of long-term vascular complications in patients with diabetes mellitus // *Diabetes*. - 1973. – Vol.22 - N 3. – P.160-174
134. Karapanayiotides T1, Piechowski-Jozwiak B, van Melle G, Bogousslavsky J, Devuyst G. Stroke patterns, etiology, and prognosis in patients with diabetes mellitus // *Neurology*. – 2004. – Vol.62. - N 9. – P.1558–1562.
135. Karen N. Barnett, Marion E. T. McMurdo, Simon A. Ogston, Andrew D. Morris, Josie M. M. Evans Mortality in people diagnosed with type 2 diabetes at an older age: a systematic review // *Age Ageing*. – 2006. – Vol.35. - N 5. – P.463-468.
136. Katakura M, Naka M, Kondo T, Nishii N, Komatsu M, Sato Y, Yamauchi K, Hiramatsu K, Ikeda M, Aizawa T, Hashizume K. Prospective analysis of mortality, morbidity, and risk factors in elderly diabetic subjects: Nagano study // *Diabetes Care*. – 2003. – Vol.26. - N 3. – P.638-44.

137. Kjaergaard SC, Hansen HH, Fog L, Bulow I, Christensen PD Inhospital outcome for diabetic patients with acute myocardial infarction in the thrombolytic era // *Scand. Cardiovasc. J.*— 1999.— Vol. 33. - N 3. – P.166–170
138. Lars J Hansen, Niels de Fine Olivarius, Volkert Siersma 16-year excess all-cause mortality of newly diagnosed type 2 diabetic patients: a cohort study [Электронный ресурс]/ Lars J Hansen // *BMC Public Health.* – 2009. – Режим доступа: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/9/400>
139. Larsson S. C., Orsini N., Brismar K., Wolk A Diabetes mellitus and risk of bladder cancer: a meta-analysis [Электронный ресурс] / Larsson S. C. // *Clinical and Experimental Diabetes and Metabolism.* – 2006. – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17021919>
140. Larsson S.C., Mantzoros C.S., Wolk A. Diabetes mellitus and risk of breast cancer: a meta-analysis // *Int J Cancer.* – 2007.- Vol.15. – N 121. – N 4. - P.856-862.
141. Larsson S.C., Orsini N.,WolkA. Diabetes Mellitus and Risk of Colorectal Cancer: A Meta-Analysis // *Oxford Journals Medicine. JNCI J Natl Cancer Inst.*- 2005. –Vol.97. – N 22. – P.1679-1687.
142. Leelawattana R, Rattarasarn C, Lim A, Soonthornpun S, Setasuban W Causes of death, incidence and risk factors of cardiovascular diseases in Thai type 2 diabetic patients: a 5 year follow-up study // *Diabetes Res ClinPract.* - 2003. – Vol.60. - N 3. – P.183-189.
143. Leibson CL, Rocca WA, Hanson VA, Cha R, Kokmen E, O'Brien PC, Palumbo PJ. Risk of dementia among persons with diabetes mellitus: a population-based cohort study // *Am J Epidemiol.*- 1997. –Vol.145. - N 4. – P.301–308.
144. Liam G Glynn, Donal Reddan, John Newell, John Hinde, Sean F Dinneen, Andrew W Murphy Multimorbidity and risk among patients with established cardiovascular disease: a cohort study // *Br J Gen Pract.* – 2008. – Vol.58. - N 552. – P. 488–494.

145. Linn B.S., Linn M.W., Gurel L. Cumulative illness rating scale // J Amer GeriatrSoc. – 1968. – Vol.16. – P.622-626
146. Lippert J, Ritz E, Schwarzbeck A, Schneider P. The rising tide of endstage renal failure from diabetic nephropathy type II – an epidemiological analysis // Nephrol Dial Transplant – 1995. – Vol.10. - N 4. – P.462–467.
147. Litwin M.S., Greenfield S., Elkin E.P., Lubeck D.P., Broering J.M., Kaplan S.H. Assessment of prognosis with the total illness burden index for prostate cancer: aiding clinicians in treatment choice // Cancer. – 2007. – Vol.109. - N 9. – P.1777-1783
148. Lonneke V. van de Poll-Franse, Saskia Houterman, Maryska L.G. Janssen-Heijnen, Marcus W. Dercksen, Jan Willem W. Coebergh and Harm R. Haak Less aggressive treatment and worse overall survival in cancer patients with diabetes: A large population based analysis // International Journal of Cancer. - 2007.- Vol.120. - N 9. – P.1986–1992
149. Luisa Barzon, Nicoletta Sonino, Francesco Fallo, Giorgio Palu` and Marco Boscaro Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas [Электронный ресурс] / Luisa Barzon // European Journal of Endocrinology. – 2003. – Режим доступа: <http://www.eje.org/content/149/4/273.full.pdf>
150. M. Woodward, X. Zhang, F. Barzi, W. Pan, H. Ueshima, A. Rodgers, S. MacMahon The Effects of Diabetes on the Risks of Major Cardiovascular Diseases and Death in the Asia-Pacific Region // Diabetes Care. -2003. - Vol.26. - N 2. – P.360-366
151. Malcolm W Battersby Health reform through coordinated care: SA HealthPlus [Электронный ресурс] / Malcolm W Battersby // BMJ.- 2005. – Режим доступа: <http://www.bmj.com/content/330/7492/662>
152. Malmberg K., Rydén L., Wedel H., Birkeland K., Bootsma A., Dickstein K., Efendic S., Fisher M., Hamsten A., Herlitz J., Hildebrandt P., MacLeod K., Laakso M., Torp-Pedersen C., Waldenström A. for the DIGAMI 2 Investigators. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute

- myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on morbidity and mortality //Eur Heart J. - 2005. – Vol.26. –N 7. - P.650–661.
153. Marco A. López Hernández Hyperglycemia and Diabetes in Myocardial Infarction [Электронный ресурс] / Marco A. López Hernández // INTECH - 2013. - Режим доступа: <http://www.intechopen.com/books/diabetes-mellitus-insights-and-perspectives/hyperglycemia-and-diabetes-in-myocardial-infarction>
154. Marengoni A, Angleman S, Melis R, Mangialasche F, Karp A, Garmen A, Meinow B, Fratiglioni L. Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature // Ageing Res Rev. – 2011. - Vol.10. - N 4. – P. 430-439
155. Mario Bonadio, Silvia Costarelli, Giovanna Morelli, and Tiziana Tartaglia The influence of diabetes mellitus on the spectrum of uropathogens and the antimicrobial resistance in elderly adult patients with urinary tract infection [Электронный ресурс] /Mario Bonadio // BMC Infect Dis. – 2006. – Режим доступа: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/6/54>
156. Marjo Renko, Päivi Tapanainen, Päivi Tossavainen, Tytti Pokka, Matti Uhari Meta-Analysis of the Significance of Asymptomatic Bacteriuria in Diabetes // Diabetes Care. – 2011. – Vol.34.- N 1. – P. 230–235.
157. Mark D. Miller, Adele Towers Manual of Guidelines for Scoring the Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (CIRS-G) [Электронный ресурс] / Mark D. Miller // -1991.-Режим доступа: http://www.anq.ch/fileadmin/redaktion/deutsch/20121211_CIRSG_Manual_E.pdf
158. Martin Fortin, Eric Contant, Catherine Savard, Catherine Hudon, Marie-Eve Poitras and José Almirall Canadian guidelines for clinical practice: an analysis of their quality and relevance to the care of adults with comorbidity.[Электронный ресурс] / Martin Fortin // BMC FamPract. – 2011. - Режим доступа: <http://www.biomedcentral.com/1471-2296/12/74>
159. Martin Fortin, Lise Lapointe, Catherine Hudon, Alain Vanasse, Antoine L Ntetu, and Danielle Maltais Multimorbidity and quality of life in primary care: a systematic review [Электронный ресурс] / Martin Fortin // Health Qual Life

- Outcomes. – 2004.- Режим доступа: <http://www.hqlo.com/content/pdf/1477-7525-2-51.pdf>
160. Masuma Akter Khanam, Peter Kim Streatfield, Zarina Nahar Kabir, Chengxuan Qiu, Christel Cornelius, and Åke Wahlin Prevalence and Patterns of Multimorbidity among Elderly People in Rural Bangladesh: A Cross-sectional Study // *J Health Popul Nutr.* – 2011. - Vol.29.- N 4.- P. 406–414.
161. McEwen LN, Kim C, Haan M, et al. Diabetes reporting as a cause of death: results from the Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD) study // *Diabetes Care.* – 2006. – Vol.29. – P.247–53.
162. McKeigue PM, Shah B, Marmot MG. Relation of central obesity and insulin resistance with high diabetes prevalence and cardiovascular risk in South Asians // *Lancet.* - 1991. – Vol.337. – P.382–386
163. Michel M. C., Mehlburger L., Schumacher H., Bressel H. U., Goepel M. Effect of diabetes on lower urinary tract symptoms in patients with benign prostatic hyperplasia. // *J Urol.* – 2000. – Vol.163. –N 6. - P.1725–1729
164. Miller M.D., Paradis C.F., Houck P.R., Mazumdar S., Stack J.A., Rifai A.H. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale // *Psychiatry Res.* – 1992. – Vol.41. – P.237-248
165. Miquel Falguera, Ricard Pifarre, Antonio Martin, Anas Sheikh, Anna Moreno Etiology and Outcome of Community-Acquired Pneumonia in Patients With Diabetes Mellitus.// *Chest.* – 2005. – Vol.128. - N 5. – P.3233-3239
166. Mohan V, Shanthirani CS, Deepa M, Deepa R, Unnikrishnan RI, Datta M Mortality Rates Due to Diabetes in a Selected Urban South Indian Population - The Chennai Urban Population Study [CUPS - 16] // *JAPI.* – 2006. - Vol.54. - P.113-117
167. Morbach S, Furchert H, Gröbblinghoff U, Hoffmeier H, Kersten K, Klauke GT, Klemp U, Roden T, Icks A, Haastert B, Rümenapf G, Abbas ZG, Bharara M, Armstrong DG. Long-Term Prognosis of Diabetic Foot Patients and Their Limbs:

- Amputation and death over the course of a decade. // *Diabetes Care*. – 2012. – Vol.35.- N 10. – P.2021-2027
168. Morgan CL, Currie CJ, Peters JR Relationship between diabetes and mortality: a population study using record linkage // *Diabetes Care*. – 2000. – Vol.23. – P.1103–1106
169. Morris Alex, Esther K. Baron, Sidney Goldenberg, H. T. Blumenthal An Autopsy Study of Cerebrovascular Accident in Diabetes Mellitus [Электронный ресурс] /Morris Alex // *Circulation*. – 1962. – Режим доступа: <http://circ.ahajournals.org/content/25/4/663>
170. Morris DV., Nabbano JD. Pancreatic cancer and diabetes mellitus [Электронный ресурс] / Morris DV. // *Diabet Med*. – 1984. – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6242787>
171. Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH, Keen H Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes // *Diabetologia*. – 2001. – Vol.44. - N 2. – P.14-21.
172. Muller LM, Gorter KJ, Hak E, Goudzwaard WL, Schellevis FG, Hoepelman AI, Rutten GE Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus // *Clin Infect Dis*. - 2005. – Vol.41. - N 3. – P.281–288
173. Munoz E., Rosner F., Friedman R., Serman H., Goldstein J., Wise L. Financial risk, hospital cost, complications and comorbidities in medical non-complications and comorbidity-stratified diagnosis-related groups // *Am J Med*. - 1988. – Vol.84. - N 5. – P.933-939
174. National Diabetes Fact Sheet, 2011 [Электронный ресурс] – Centers for Disease Control and Prevention. – 2011. - Режим доступа: http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/ndfs_2011.pdf
175. National Diabetes Statistics, 2011 [Электронный ресурс] - The National Diabetes Information Clearinghouse (NDIC). – 2011. - Режим доступа: http://www.talkondiabetes.org/docsTOD/DM_Statistics_2011.pdf

176. Neda Laiteerapong, James Iveniuk, Priya M. John, Edward O. Laumann, Elbert S. Huang Classification of Older Adults Who Have Diabetes by Comorbid Conditions, United States, 2005–2006 [Электронный ресурс] / Neda Laiteerapong // *Prev Chronic Dis.* – 2012. – Режим доступа: http://www.cdc.gov/pcd/issues/2012/11_0287.htm
177. Nichols G. A., Hillier T. A., Erbey J. R., Brown J. B. Congestive Heart Failure in Type 2 Diabetes. Prevalence, incidence, and risk factors // *Diabetes Care.* – 2001. – Vol.24. – N 9. – P.1614-1619
178. Nirmal Joshi, Gregory M. Caputo, Michael R. Weitekamp, and A.W. Karchmer Infections in patients with diabetes mellitus [Электронный ресурс] / Nirmal Joshi // *N Engl J Med.* – 1999. – Режим доступа: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199912163412507>
179. Norlund A, Apelqvist J, Bitzen PO, Nyberg P, Schersten B. Cost of illness of adult diabetes mellitus underestimated if comorbidity is not considered. // *J Intern Med.* – 2001. – Vol.250. – N 1. – P.57-65.
180. Omar A Rana, Christopher D Byrne, Kim Greaves Intensive glucose control and hypoglycaemia: a new cardiovascular risk factor? // *Heart.* – 2014. – Vol.100, – N.1. – P.21-27
181. O'Meara ES, White M, Siscovick DS, Lyles MF, Kuller LH Hospitalization for pneumonia in the Cardiovascular Health Study: incidence, mortality, and influence on longer-term survival // *J Am Geriatr Soc.* – 2005. – Vol.53. – N 7. – P.1108–1116
182. One adult in ten will have diabetes by 2030 [Электронный ресурс]. - International Diabetes Federation., - 2011. – Режим доступа: <http://www.idf.org/media-events/press-releases/2011/diabetes-atlas-5th-edition>.
183. Ozden C., Ozdal O.L., Urgancioglu G. The correlation between metabolic syndrome and prostatic growth in patients with benign prostatic hyperplasia // *Eur. Urol.* – 2007. – N 51. – P. 199–203

184. Parsons JK, Carter HB, Partin AW, Windham BG, Metter EJ, Ferrucci L, Landis P, Platz EA. Metabolic factors associated with benign prostatic hyperplasia // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2006. – Vol.91. – N 7. – P.2562–2568
185. Per A Johansson, Per G Farup, Andrea Bracco, Per O Vandvik How does comorbidity affect cost of health care in patients with irritable bowel syndrome? A cohort study in general practice [Электронный ресурс] / Per A Johansson // *BMC Gastroenterology.* – 2010. – Режим доступа: <http://www.biomedcentral.com/1471-230X/10/31>
186. Peter D. Reaven et al. Intensive glucose-lowering therapy reduces cardiovascular disease events in Veterans Affairs Diabetes Trial participants with lower calcified coronary atherosclerosis // *Diabetes.* – 2009. - Vol.58. - N 11. – P.2642-2648
187. Peter In't Veld Insulinitis in human type 1 diabetes // *Islets.* – 2011. – Vol.3. - N 4. – P.131–138.
188. Piccirillo, Jay F., Spitznagel, Edward L. Jr., Vermani, Nisha BA, Costas, Irene BS, Schnitzler, Mark Comparison of Comorbidity Indices for Patients With Head and Neck Cancer // *Medical Care.* – 2004. – Vol.42. - N 5. – P.482-486
189. Rapoport J, Jacobs P, Bell NR, Klarenbach S Refining the measurement of the economic burden of chronic diseases in Canada // *Chronic Dis Can.* -2004.- Vol.25. – N 1. - P.13-21
190. Reunanen A. Mortality in type 2 diabetes [Электронный ресурс] / Reunanen A. // *Ann Clin Res.* – 1983. - Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6679186>
191. Richardson Lisa C, Lori A Pollack Therapy Insight: influence of type 2 diabetes on the development, treatment and outcomes of cancer // *Nature Reviews Clinical Oncology.* – 2005.- Vol.2. – N 1. - P.48-53
192. Roberto de Marco, Francesca Locatelli, Giacomo Zoppini, Guiseppe Verlato, Enzo Bonora, Michele Muggeo Cause - Specific Mortality in Type 2 Diabetes. The Verona Diabetes Study // *Diabetes Care.* – 1999. – Vol.22. - N 5.- P.756–761

193. Rodriguez C1, Patel AV, Mondul AM, Jacobs EJ, Thun MJ, Calle EE. Diabetes and risk of prostate cancer in a prospective cohort of US men // *Am. J. Epidemiol.* - 2005. - Vol.161.- N 2.- P. 147- 152
194. Ronald A. ,Ludwig E. Urinary tract infections in adults with diabetes // *Int J Antimicrob Agents.*- 2001. – Vol.17. – N 4. – P.287-292
195. Rozzini R., Frisoni G.B., Ferrucci L., Barbisoni P., Sabatini T., Ranieri P., Guralnik J.M., Trabucchi M. Geriatric Index of Comorbidity: validation and comparison with other measures of comorbidity // *Age Ageing.* – 2002.- Vol.31. - N 4. – P.277-285
196. Ruby Meiland, Suzanne E. Geerlings, Ronald P. Stolk, Patrick M. Netten, Peter M. Schneeberger, Andy I. M. Hoepelman Asymptomatic bacteriuria in women with diabetes mellitus: effect on renal function after 6 years of follow-up [Электронный ресурс] / Ruby Meiland // *JAMA Internal Medicine.* -2006. – Режим доступа: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=411234>
197. Sasaki A, Horiuchi N, Hasegawa K, Uehara M Mortality and causes of death in type 2 diabetic patients. A long-term follow-up study in Osaka District, Japan // *Diabetes Res ClinPract.* – 1989. – Vol.7. - N 1. – P.33-40.
198. Sasaki A. Mortality and causes of death in patients with diabetes mellitus in Japan [Электронный ресурс] / Sasaki A. // *PubMed.* – 1994. – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7859624>
199. Sayeed M.A., Mantab H., Khanam P.A., Latif Z.A. Diabetes and impaired fasting glycamia in a rural population of Bangladesh // *Diabetes Care.* – 2003. – Vol. 26. – N 4. – P. 1034–1039
200. Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, Whincup PH, Mukamal KJ, Gillum RF, Holme I, Njolstad I, Fletcher A, Nilsson P, Lewington S, Collins R, Gudnason V, Thompson SG, Sattar N, Selvin E, Hu FB, Danesh J. Diabetes Mellitus, Fasting Glucose, and Risk of Cause-Specific Death // *N Engl J Med.* – 2011. – Vol.364. - N 13. – P.829-841

201. Shah BR, Hux JE Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes // *Diabetes Care.* – 2003. – Vol.26. - N 2. - P.510–513
202. Shakil A., Church R.J., Rao S.S. Gastrointestinal Complications of Diabetes // *Am. Fam. Physician.* - 2008. - Vol.15. - № 77(12). - P.1697-1702
203. Shaw J.E., Sicree R.A., Zimmet P.Z. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030 // *DiabetesRes. Clin.Pract.* – 2010. – Vol. 87. –N 1. – P. 4–14.
204. Simpson SH, Corabian P, Jacobs P, Johnson JA The cost of major comorbidity in people with diabetes mellitus [Электронный ресурс] / Simpson SH // *CMAJ.* – 2003. – Режим доступа: <http://search.proquest.com/openview/a33781e572b1512404cc052905925971/1?pq-origsite=gscholar>
205. Standards of medical care in diabetes - 2010 American Diabetes Association (ADA) // *Diabetes Care.* – 2010. – Vol.33. - N 1. – P.11–61.
206. Stapleton A. Urinary tract infections in patients with diabetes [Электронный ресурс] / Stapleton A. // *Am J Med.* – 2002. – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12113874>
207. Stegmayr B, Asplund K. Diabetes as a risk factor for stroke. A population perspective // *Diabetologia.* - 1995. – Vol.38. - N 9. – P.1061–1068.
208. Stephen Clement, Susan S. Braithwaite, Michelle F. Magee, Andrew Ahmann, Elizabeth P. Smith, Rebecca G. Schafer, Irl B. Hirsch Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals // *Diabetes Care.* - 2004. – Vol.27. - N 2. – P.553-591.
209. Stern MP. Do non-insulin dependent diabetes mellitus and cardiovascular diseases have common antecedents? [Электронный ресурс]. – PubMed.- Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8554201>
210. T.N. Gibson, G. Char Causes Of Death At Autopsy In Hospitalized Adult Patients With Diabetes Mellitus: A Study From A Developing Country [Электронный ресурс] /T.N. Gibson // *The Internet Journal of Pathology.*- 2007. – Vol.6. - N 1. – Режим доступа: <https://ispub.com/IJPA/6/1/9901>

211. The top ten causes of death [Электронный ресурс] - World Health Organization Fact sheet No 310.- 2011. - Режим доступа: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310_2008.pdf
212. Tolman K.G., Fonseca V., Dalpiaz A., Tan M.H. Spectrum of Liver Disease in Type 2 Diabetes and Management of Patients With Diabetes and Liver Disease // *Diabetes Care*. - 2007. - Vol.30. - N 3. - P.734-743.
213. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, Evans GW, Gerstein HC, Holman RR, Moritz TE, Neal BC, Ninomiya T, Patel AA, Paul SK, Travert F, Woodward M. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes [Электронный ресурс] / Turnbull FM. // *Diabetologia* - 2009. - N 11. - Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19655124>
214. Uehara M, Sasaki A, Horiuchi N, Hasegawa K, Shimizu T. A 15 year follow-up study of patients with non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) in Osaka, Japan. Long-term prognosis and causes of death // *Diabetes Res Clin Pract*. - 1996. - Vol.34. - N 1. - P.47-55.
215. Van den Akker M., Buntinx F., Metsemakers J.F., Roos S., Knottnerus J.A. Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases // *J Clin Epidemiol*. - 1998. - Vol.51. - P.367-375
216. Vaur L, Gueret P, Lievre M, Chabaud S, Passa P Development of congestive heart failure in type 2 diabetic patients with microalbuminuria or proteinuria: observations from the DI-ABHYCAR (type 2 DIABetes, Hypertension, Cardiovascular Events and Ramipril) study // *Diabetes Care*. - 2003. - Vol. 26. - N 3. - P.855-860
217. Versnel Nathalie, Welschen Laura MC, Caroline A Baan, Giel Nijpels, François G Schellevis The effectiveness of case management for comorbid diabetes type 2 patients; the CasCostudy. Design of a randomized controlled trial [Электронный

- ресурсы] / Versnel Nathalie // BMC Family Practice. – 2011. – Режим доступа: doi:10.1186/1471-2296-12-68
218. Volker Schliack, Henning Thielke, Renate Zegenhagen, Martin Anders On the cause of death in 3254 diabetics in Berlin as shown by post-mortem findings // Acta diabetologica latina. – 1974. – Vol.11. - N 3. – P.237-244
219. Waller BF, Palumbo PJ, Lie JT, Roberts WC. Status of the coronary arteries at necropsy in diabetes mellitus with onset after age 30 years. Analysis of 229 diabetic patients with and without clinical evidence of coronary heart disease and comparison to 183 control subjects // Am J Med. - 1980. – Vol.69. - N 4. – P.498-506.
220. Wang J, Luben R, Khaw KT, Bingham S, Wareham NJ, Forouhi NG. Dietary energy density predicts the risk of incident type 2 diabetes: the European Prospective Investigation of Cancer (EPIC)-Norfolk Study // Diabetes Care. – 2008. - Vol.31. - N 11. – P.2120-2125
221. Wang P.S., Avorn J., Brookhart M.A. Effects of noncardiovascular comorbidities on antihypertensive use in elderly hypertensives // Hypertension. – 2005. – Vol.46 - N 2. –P.273-279
222. Warram J., Kopczynski J., Janka H., Krolewski A. Epidemiology of non-insulin-dependent diabetes mellitus and its macrovascular complications: a basis for the Development of Cost-Effective Programs // Endocrinol. Metabol.Clin.- 1997.- Vol.26.- P. 165-188
223. Wei SY, Shin SJ, Chen JH, Chang JM, Sung MH, Lee YM, Wang SL, Tsai JJ, Lee YJ, Lai YH Major causes of diabetic death at one hospital // Kaohsiung J Med Sci. – 1996. – Vol.12. - N 4. – P.216-20.
224. Westert GP, Satariano WA, Schellevis FG, van den Bos GA. Patterns of comorbidity and the use of health services in the Dutch population. // Eur J Public Health- Dec. - 2001. – Vol.11. - N 4. – P.365-372

225. Yoshio Goto, Shin-Ichiro Sato, Mitsuo Masuda Causes of death in 3151 Diabetic Autopsy Cases // The Tohoku Journal of Experimental Medicine. – 1974. - Vol.112. - N 4. - P.339-353
226. Zargar AH, Wani AI, Masoodi SR, Bashir MI, Laway BA, Gupta VK, Wani FA. Causes of mortality in diabetes mellitus: data from a tertiary teaching hospital in India // Postgrad Med J. – 2009. – Vol.85. – P.227-232
227. Zargar AH, Wani AI, Masoodi SR, Laway BA, Bashir MI. Mortality in diabetes mellitus - data from a developing region of the world // Diabetes Res ClinPract. - 1999. – Vol.43. - N 1.- P.67-74
228. Zhang M, Holman CD, Price SD, Sanfilippo FM, Preen DB, Bulsara MK. Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: retrospective cohort study [Электронный ресурс]/ Zhang M. // BMJ. – 2009.- Режим доступа: <http://www.bmj.com/content/338/b>

ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица 1 Сопутствующая патология у больных с сахарным диабетом 2 типа

Нозологическая форма/группа	45-59 лет		60-74 года		≥75 лет		Все		p	Комментарии к оценке достоверности различий
	N	%	N	%	N	%	N	%		
<i>Артериальная гипертония</i>	23	76,7	166	86,5	200	92,2	389	88,6	0,020	Между группами №1 и №3
<i>Хроническая форма ИБС:</i>	15	50,0	141	73,4	181	83,4	337	76,8	<0,001	Достоверно чаще с возрастом
<i>-Постинфарктный кардиосклероз</i>	8	26,7	64	33,3	83	38,2	155	35,5	-	
<i>-Хроническая аневризма левого желудочка</i>	4	13,3	16	8,3	21	9,7	41	9,3	-	
<i>Крупноочаговый кардиосклероз (ПИКС или ХАЛЖ)</i>	12	40,0	79	41,1	103	47,5	194	44,2	-	
<i>-Диффузный кардиосклероз</i>	3	10,0	63	32,8	80	36,9	146	33,3	0,014	Достоверно чаще после 60 лет
<i>Острая форма ИБС (ИМ)</i>	7	23,3	31	16,1	45	20,7	83	18,9	-	
<i>Недостаточность кровообращения</i>	10	33,3	97	50,5	124	57,1	231	52,6	0,022	Достоверно чаще после 60 лет
<i>Нарушения ритма и проводимости:</i>	10	33,3	83	43,2	112	51,6	205	46,7	0,026	Достоверно чаще после 75 лет
<i>-Мерцательная аритмия</i>	7	23,3	77	40,1	108	49,8	192	43,7	0,009	Достоверно чаще после 75 лет
<i>-Фибрилляция желудочков</i>	3	10,0	9	4,7	5	2,3	17	3,9	-	
<i>-АВ-блокада III ст.</i>	1	3,3	2	1,0	1	0,5	4	0,9	-	
<i>Хроническая форма ЦВБ:</i>	3	10,0	67	34,9	80	36,9	150	34,2	0,030	Достоверно чаще после 60 лет
<i>-Последствия перенесенного ОНМК</i>	2	6,7	51	26,6	64	29,5	117	26,7	0,030	Достоверно чаще после 60 лет
<i>-Атеросклеротическая энцефалопатия</i>	1	3,3	16	8,3	16	7,4	33	7,5	-	
<i>Острая форма ЦВБ:</i>	5	16,7	48	25,0	62	28,6	115	26,2	-	
<i>-Ишемический инсульт</i>	3	10,0	34	17,7	52	24,0	89	20,3	-	
<i>-Геморрагический инсульт</i>	2	6,7	14	7,3	10	4,6	26	5,9	-	
<i>Сочетание ИБС и ЦВБ</i>	6	20,0	87	45,3	112	51,6	205	46,7	0,004	Достоверно чаще после 60 лет
<i>Некоронарогенные болезни сердечно-сосудистой системы</i>	2	6,7	4	2,1	0	0	6	1,4	0,007	Достоверно реже после 75 лет
<i>Заболевания сосудов:</i>	9	30,0	58	30,2	58	26,7	125	28,5	-	
<i>-Флебиты, тромбозы</i>	7	23,3	32	16,7	39	18,0	78	17,8	-	
<i>-ТЭЛА</i>	8	26,7	44	22,9	48	22,8	100	22,8	-	
<i>Заболевания дыхательной системы:</i>	13	43,3	81	42,2	123	56,7	217	49,4	0,011	Достоверно чаще после 75 лет
<i>-Хроническая обструктивная болезнь легких</i>	11	36,7	39	20,3	66	30,4	116	26,4	0,029	Достоверно реже в группе 60-74 лет
<i>-Пневмония</i>	4	13,3	57	29,7	84	38,7	145	33,3	0,009	Достоверно чаще после 60 лет
<i>Эрозивно-язвенные поражения ЖКТ</i>	2	6,7	28	14,6	33	15,2	63	14,4	-	

Таблица 1 (продолжение) Сопутствующая патология у больных с сахарным диабетом 2 типа

Нозологическая форма/группа	45-59 лет		60-74 года		≥75 лет		Все		p	Комментарии к оценке достоверности различий
	N	%	N	%	N	%	N	%		
<i>Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки</i>	0	0	4	2,1	3	1,4	7	1,6	-	
<i>Острые эрозии/язвы ЖКТ</i>	2	6,7	24	12,5	32	14,7	58	13,2	-	
<i>Желудочно-кишечные кровотечения</i>	1	3,3	18	9,4	17	7,8	36	8,2	-	
<i>Хронический панкреатит</i>	4	13,3	11	5,7	12	5,5	27	6,2	-	
<i>Цирроз печени</i>	5	16,7	17	8,9	9	4,1	31	7,1	0,019	Достоверно реже после 75 лет
<i>Желчно-каменная болезнь</i>	1	3,3	26	13,5	56	25,8	83	18,9	0,001	Достоверно чаще с возрастом, особенно значимо после 75 лет
<i>Холецистэктомия в анамнезе</i>	0	0	17	8,9	37	17,1	54	12,3	0,009	Достоверно чаще после 75 лет
<i>Заболевания мочевыводящей системы:</i>	3	10,0	22	11,5	23	10,6	48	10,9	-	
<i>-Инфекционно-воспалительные поражения мочевыводящих путей</i>	2	6,7	18	9,4	19	8,8	39	8,9	-	
<i>-Мочекаменная болезнь</i>	2	6,7	9	4,7	10	4,6	21	4,8	-	
<i>Хроническая почечная недостаточность</i>	6	20,0	39	20,3	59	27,2	104	23,7	-	
<i>Заболевания половой системы</i>	4	13,3	41	21,4	39	18,0	84	19,1	-	
<i>Ожирение</i>	13	43,4	60	31,3	47	21,7	120	27,3	0,012	Достоверно реже после 75 лет
<i>Злокачественные новообразования</i>	6	20,0	31	16,1	39	18,0	76	17,3	-	
<i>Образования щитовидной железы</i>	2	6,7	15	7,8	8	3,7	25	5,7	-	
<i>Аденома/гиперплазия надпочечников</i>	1	3,3	6	3,1	8	3,7	15	3,4	-	
<i>Кисты, доброкачественные опухоли почек</i>	0	0	4	2,1	4	1,8	8	1,8	-	
<i>Артрит, артроз</i>	0	0	8	4,2	2	0,9	10	2,3	-	
<i>Перелом шейки бедра</i>	0	0	1	0,5	7	3,2	8	1,8	-	
<i>Синдром диабетической стопы</i>	3	10,0	9	4,7	10	4,6	22	5,0	-	
<i>Нетравматические ампутации в анамнезе</i>	3	10,0	10	5,2	9	4,1	22	5,0	-	
<i>Грыжевые выпячивания</i>	1	3,3	11	5,7	4	1,8	16	3,6	-	
<i>Алкогольная болезнь</i>	5	16,7	6	3,1	1	0,5	12	2,7	<0,001	Достоверно реже с возрастом

Таблица 2 Сопутствующая патология у больных с сахарным диабетом 2 типа с различием по полу и возрастным группам

Возрастная группа Нозологическая форма/группа	Группа №1					Группа №2					Группа 3					Все возрастные группы N=439					p между разными возрастными группами		Комментарии к оценке достоверности между женщинами/ мужчинами разных возрастных групп (различия достоверны)
	45 – 59 лет, N=30					60-74 года, N=192					≥ 75 лет, N=217										Среди жен	Среди муж	
	жен		муж		p	жен		муж		p	жен		муж		p	жен		муж		p			
	N	%	N	%		N	%	N	%		N	%	N	%		N	%	N	%		N	%	
<i>Артериальная гипертония</i>	15	83,3	8	66,7	-	118	86,1	48	87,3	-	152	91,6	48	94,1	-	285	88,8	104	88,1	-	-	0,036	Муж: чаще после 60 лет
<i>Хроническая форма ИБС:</i>	8	44,4	7	58,3	-	100	73,0	41	74,5	-	136	81,9	45	88,2	-	244	76,0	93	78,8	-	0,001	0,042	Жен: чаще после 60 лет Муж: чаще после 75 лет
<i>-Постинфарктный кардиосклероз</i>	3	16,7	5	41,7	-	47	34,3	17	30,9	-	52	31,3	31	60,8	0,000	102	31,8	53	44,9	0,008	-	0,008	Муж: чаще после 75 лет
<i>-Хроническая аневризма левого желудочка</i>	2	11,1	2	16,7	-	5	3,6	11	20,0	0,001	16	9,6	5	9,8	-	23	7,2	18	15,3	0,01	-	-	
<i>Крупноочаговый кардиосклероз (ПИКС или ХАЛЖ)</i>	5	27,8	7	58,3	-	52	38,0	27	49,1	-	67	40,0	36	70,6	0,000	124	38,6	70	59,3	0,000	-	-	
<i>-Диффузный кардиосклероз</i>	3	16,7	0	0	-	48	35,0	15	27,3	-	70	42,2	10	19,6	0,002	121	37,7	25	21,2	0,001	-	-	
<i>Острая форма ИБС (ИМ)</i>	3	16,7	4	33,3	-	20	14,6	11	20,0	-	39	23,5	6	11,8	0,048	62	19,3	21	17,8	-	-	-	
<i>Недостаточность кровообращения</i>	4	22,2	6	50,0	-	70	51,1	27	49,1	-	96	57,8	28	54,9	-	170	53,0	61	51,7	-	0,007	-	Жен: чаще после 60 лет
<i>Нарушения ритма и проводимости</i>	6	33,3	4	33,3	-	57	41,6	26	47,3	-	91	54,8	21	41,2	-	154	48,0	51	43,2	-	0,032	-	Жен: чаще после 75 лет
<i>Мерцательная аритмия</i>	5	27,8	2	16,7	-	54	39,4	23	41,8	-	87	52,4	21	41,2	-	146	45,5	46	39,0	-	0,023	-	Жен: чаще с возрастом
<i>Фибрилляция желудочков</i>	1	5,6	2	16,7	-	6	4,4	3	5,5	-	4	2,4	1	2,0	-	11	3,4	6	5,1	-	-	-	
<i>АВ-блокада III ст.</i>	1	5,6	0	0	-	0	0	2	3,6	-	1	0,6	0	0	-	2	0,6	2	1,7	-	0,019	-	Жен: чаще до 60 лет
<i>Хроническая форма ЦВБ:</i>	1	5,6	2	16,7	-	42	30,7	25	45,5	0,039	57	34,3	23	45,1	-	100	31,2	50	42,4	-	0,043	-	Жен: чаще после 60 лет
<i>-Последствия перенесенного ОНМК</i>	1	5,6	1	8,3	-	30	21,9	21	38,2	0,018	44	26,5	20	39,2	-	75	23,4	42	35,6	0,008	-	0,001	Муж: чаще после 60 лет
<i>-Атеросклеротическая энцефалопатия</i>	0	0	1	8,3	-	12	8,8	4	7,3	-	13	7,8	3	5,9	-	25	7,8	8	6,8	-	-	-	

Таблица 2 (продолжение) Сопутствующая патология у больных с сахарным диабетом 2 типа с различием по полу и возрастным групп

Возрастная группа Нозологическая форма/группа	Группа №1 45 – 59 лет, N=30					Группа №2 60-74 года, N=192					Группа 3 ≥ 75 лет, N=217					Все возрастные группы N=439					p между разными возрастными группами		Комментарии к оценке достоверности между женщинами/ мужчинами разных возрастных групп (различия достоверны)
	жен		муж		p	жен		муж		p	жен		муж		p	жен		муж		p	Среди жен	Среди муж	
	N	%	N	%		N	%	N	%		N	%	N	%		N	%	N	%				
	N	%	N	%	p	N	%	N	%	p	N	%	N	%	p	N	%	N	%	p			
<i>Острая форма ЦВБ:</i>	3	16,7	2	16,7	-	36	26,3	12	21,8	-	43	25,9	19	37,3	-	82	25,5	33	28,0	-	-	-	
<i>-Ишемический инсульт</i>	1	5,6	2	16,7	-	26	19,0	8	14,5	-	38	22,9	14	27,5	-	65	20,2	24	20,3	-	-	-	
<i>-Геморрагический инсульт</i>	2	11,1	0	0	-	10	7,3	4	7,3	-	5	3,0	5	9,8	-	17	5,3	9	7,6	-	-	-	
<i>Сочетание ИБС и ЦВБ</i>	2	11,1	4	33,3	-	61	44,5	26	47,3	-	79	47,6	33	64,7	0,023	142	44,2	63	53,4	-	0,012	0,002	Жен: чаще после 60 лет Муж: чаще после 75 лет
<i>Некоронарогенные болезни сердечно- сосудистой системы</i>	1	5,6	1	8,3	-	2	1,5	2	3,6	-	0	0	0	0	-	3	0,9	3	2,5	-	-	-	
<i>Заболевания сосудов</i>	4	22,2	5	41,7	-	44	32,1	14	25,5	-	45	27,1	13	25,5	-	93	29,0	32	27,1	-	-	-	
<i>Флебиты, тромбозы</i>	3	16,7	4	33,3	-	24	17,5	8	14,5	-	30	18,1	9	17,6	-	57	17,8	21	17,8	-	-	-	
<i>ТЭЛА</i>	3	16,7	5	41,7	-	34	24,8	10	18,2	-	38	22,9	10	19,6	-	75	23,4	25	21,2	-	-	-	
<i>Заболевания дыхательной системы</i>	7	38,9	6	50,0	-	55	40,1	26	47,3	-	86	51,8	37	72,5	0,006	148	46,1	69	58,5	0,014	-	0,025	Муж: чаще после 75 лет
<i>Хроническая обструктивная болезнь легких</i>	7	38,9	4	33,3	-	24	17,5	15	27,3	-	41	24,7	25	49,0	0,001	72	22,4	44	37,3	0,002	-	0,018	Муж: чаще после 75 лет
<i>Пневмония</i>	2	11,1	2	16,7	-	41	29,9	16	29,1	-	62	37,3	22	43,1	-	105	32,7	40	33,9	-	-	-	
<i>Эрозивно-язвенные поражения ЖКТ</i>	2	11,1	0	0	-	12	8,8	16	29,1	0,001	23	13,9	10	19,6	-	37	11,5	26	22,0	0,005	-	-	
<i>Язвенная болезнь желудка и 12- перстной кишки</i>	0	0	0	0	-	0	0	4	7,3	0,006	2	1,1	1	2,0	-	2	0,6	5	4,2	0,017	-	-	
<i>Острые эрозии/язвы ЖКТ</i>	2	11,1	0	0	-	12	8,8	12	21,8	0,015	22	13,3	10	19,6	-	36	11,2	22	18,6	0,033	-	-	
<i>Желудочно-кишечные кровотечения</i>	1	5,6	0	0	-	11	8,0	7	12,7	-	10	6,0	7	13,7	-	22	6,8	14	11,9	0,07	-	-	
<i>Хронический панкреатит</i>	2	11,1	2	16,7	-	7	5,1	4	7,3	-	9	5,4	3	5,9	-	18	5,6	9	7,6	-	-	-	
<i>Цирроз печени</i>	2	11,1	3	25,0	-	11	8,0	6	10,9	-	8	4,8	1	2,0	-	21	6,5	10	8,5	-	-	0,025	Муж: реже после 75 лет
<i>Желчно-каменная болезнь</i>	1	5,6	0	0	-	24	17,5	2	3,6	0,006	45	27,1	11	21,6	-	70	21,8	13	11,0	0,006	0,03	0,006	Жен и муж: чаще после 75 лет

Таблица 2 (продолжение) Сопутствующая патология у больных с сахарным диабетом 2 типа с различием по полу и возрастным группам

Возрастная группа Нозологическая форма/группа	Группа №1				Группа №2				Группа 3				Все возрастные группы				p между разными возрастными группами		Комментарии к оценке достоверности между женщинами/ мужчинами разных возрастных групп (различия достоверны)				
	45 – 59 лет, N=30				60-74 года, N=192				≥ 75 лет, N=217				N=439				Среди жен	Среди муж					
	жен		муж		p	жен		муж		p	жен		муж		p	жен				муж		p	
	N	%	N	%		N	%	N	%		N	%	N	%		N	%	N		%	N		%
<i>Холецистэктомия в анамнезе</i>	0	0	0	0	-	15	10,9	2	3,6	-	30	18,1	7	13,7	-	45	14,0	9	7,6	0,046	0,044	-	Жен: реже до 75 лет
<i>Заболевания мочевыводящей системы</i>	1	5,6	2	16,7	-	19	13,9	3	5,5	0,075	13	7,8	10	19,6	0,021	33	10,3	15	12,7	-	-	-	
<i>Инфекционно-воспалительные поражения мочевыводящих путей</i>	1	5,6	1	8,3	-	16	11,7	2	3,6	0,066	10	6,0	9	17,6	0,015	27	8,4	12	10,2	-	-	-	
<i>Мочекаменная болезнь</i>	0	0	2	16,7	-	8	5,8	1	1,8	-	6	3,6	4	7,8	-	14	4,4	7	5,9	-	-	-	
<i>Хроническая почечная недостаточность</i>	4	22,2	2	16,7	-	31	22,6	8	14,5	-	45	27,1	14	27,5	-	80	24,9	24	20,3	-	-	-	
<i>Заболевания половой системы</i>	2	11,1	2	16,7	-	20	14,6	21	38,2	0,000	12	7,2	27	52,9	0,000	34	10,6	50	42,4	0,000	-	0,033	Муж: чаще после 75 лет
<i>Фиброма яичника, полип эндометрия</i>	1	5,6	-	-	-	4	2,9	-	-	-	2	1,2	-	-	-	7	2,2	-	-	-	-	-	
<i>Миома матки</i>	2	11,1	-	-	-	17	12,4	-	-	-	10	6,0	-	-	-	29	9,0	-	-	-	0,039	-	Жен: чаще до 75 лет
<i>ДГПЖ</i>	-	-	2	16,7	-	-	-	20	36,4	-	-	-	25	49,0	-	-	-	47	39,8	-	-	0,056*	Муж: *тенденция – чаще после 75 лет
<i>Простатит</i>	-	-	1	8,3	-	-	-	1	1,8	-	-	-	2	3,9	-	-	-	4	3,4	-	-	-	
<i>Злокачественные новообразования</i>	5	27,8	1	8,3	-	22	16,1	9	16,4	-	28	16,9	11	21,6	-	55	17,1	21	17,8	-	-	-	
<i>Ожирение</i>	8	44,4	5	41,7	-	55	40,1	5	9,1	0,000	43	25,9	4	7,8	0,003	106	33,3	14	11,9	0,000	0,018	0,003	Жен: чаще до 75 лет Муж: чаще до 60 лет
<i>Артрит, артроз</i>	0	0	0	0	-	7	5,1	1	1,8	-	1	0,6	1	2,0	-	8	2,5	2	1,7	-	0,034	-	Жен: чаще до 75 лет
<i>Перелом шейки бедра</i>	0	0	0	0	-	1	0,7	0	0	-	6	3,6	1	2,0	-	7	2,2	1	0,8	-	-	-	
<i>Синдром диабетической стопы</i>	3	16,7	0	0	-	6	4,4	3	5,5	-	8	4,8	2	3,9	-	17	5,3	5	4,2	-	-	-	
<i>Нетравматические ампутации в анамнезе</i>	1	5,6	2	16,7	-	7	5,1	3	5,5	-	5	3,0	4	7,8	-	13	4,0	9	7,6	-	-	-	
<i>Образования щитовидной железы</i>	2	11,1	0	0	-	14	10,2	1	1,8	0,039	8	4,8	0	0	-	24	7,5	1	0,8	0,003	-	-	
<i>Аденома/гиперплазия надпочечников</i>	1	5,6	0	0	-	3	2,2	3	5,5	-	8	4,8	0	0	-	12	3,7	3	2,5	-	-	-	
<i>Алкогольная болезнь</i>	1	5,6	4	33,3	-	4	2,9	2	3,6	-	1	0,6	0	0	-	6	1,9	6	5,1	-	-	0,000	Муж: чаще до 60 лет
<i>Грыжевые выпячивания</i>	1	5,6	0	0	-	10	7,3	1	1,8	-	3	1,8	1	2,0	-	14	4,4	2	1,7	-	0,019	-	Жен: чаще до 75 лет
<i>Кисты, доброкачественные опухоли почек</i>	0	0	0	0	-	3	2,2	1	1,8	-	3	1,8	1	2,0	-	6	1,9	2	1,7	-	-	-	

Таблица 3 Причины смерти больных с сахарным диабетом 2 типа: половые и возрастные различия

Возрастная группа	Группа №1					Группа №2					Группа №3					Все возрастные группы N=439					Всего	
	45 – 59 лет, N=30					60-74 года, N=192					≥ 75 лет, N=217											
	жен		муж		р	жен		муж		р	жен		муж		р	жен		муж		р	муж и жен	
	N	%	N	%		N	%	N	%		N	%	N	%		N	%	N	%		N	%
Нозологическая форма/группа																						
<i>Хроническая форма ИБС</i>	2	11,1	3	25,0	-	36	26,3	17	30,9	-	47	28,3	26	51,0	0,0027	85	26,5	44	37,3	0,019	129	29,4
<i>-ПИКС</i>	2	11,1	2	16,7	-	23	16,8	8	14,5	-	25	15,1	17	33,3	0,005	50	15,6	27	22,9	0,052	77	17,5
<i>-Хроническая аневризма ЛЖ</i>	0	0	1	8,3	-	2	1,5	6	10,9	0,008	9	5,4	5	9,8	-	11	3,4	12	10,2	0,007	23	5,2
<i>Крупноочаговый КС (ПИКС или ХАЛЖ)</i>	2	11,1	3	25,0	-	25	18,2	14	25,5	-	34	20,5	22	43,1	0,0015	61	19,0	39	33,3	0,0018	100	22,8
<i>-Диффузный КС</i>	0	0	0	0	-	11	8,0	3	5,5	-	13	7,8	2	3,9	-	24	7,5	5	4,2	-	29	6,6
<i>Инфаркт миокарда</i>	3	16,7	4	33,3	-	20	14,6	11	20,0	-	39	23,5	6	11,8	0,048	62	19,3	21	17,8	-	83	18,9
<i>Хроническая форма ЦВБ:</i>	0	0	1	8,3	-	9	6,6	8	14,5	-	15	9,0	6	11,8	-	24	7,5	15	12,7	0,067	39	8,9
<i>-Последствия перенесенных ОНМК</i>	0	0	1	8,3	-	6	4,4	7	12,7	0,044	12	7,2	6	11,8	-	18	5,6	14	11,9	0,025	32	7,3
<i>-Атеросклеротическая энцефалопатия</i>	0	0	0	0	-	3	2,2	1	1,8	-	3	1,8	0	0	-	6	1,9	1	0,8	-	7	1,6
<i>Острая форма ЦВБ:</i>	3	16,7	2	16,7	-	36	26,3	12	21,8	-	43	25,9	19	37,3	-	82	25,5	33	28,0	-	115	26,2
<i>-Ишемический инсульт</i>	1	5,6	2	16,7	-	26	19,0	8	14,5	-	38	22,9	14	27,5	-	65	20,2	24	20,3	-	89	20,3
<i>-Геморрагический инсульт</i>	2	11,1	0	0	-	10	7,3	4	7,3	-	5	3,0	5	9,8	-	17	5,3	9	7,6	-	26	5,9
<i>Злокачественные новообразования</i>	5	27,8	1	8,3	-	20	14,6	8	14,5	-	24	14,5	9	17,6	-	49	15,3	18	15,3	-	67	15,3
<i>НКБС</i>	1	5,6	1	8,3	-	2	1,5	2	3,6	-	0	0	0	0	-	3	0,9	3	2,5	-	6	1,4
<i>ЗС (расслаивающая аневризма аорты, ТЭЛА)</i>	1	5,6	0	0	-	1	0,7	1	1,8	-	0	0	0	0	-	2	0,6	1	0,8	-	3	0,7
<i>Ишемическая болезнь кишечника</i>	0	0	0	0	-	5	3,6	2	3,6	-	10	6,0	2	3,9	-	15	4,7	4	3,4	-	19	4,3
<i>Заболевания дыхательной системы</i>	1	5,6	1	8,3	-	3	2,2	2	3,6	-	5	3,0	3	5,9	-	9	2,8	6	5,1	-	15	3,4
<i>ХОБЛ</i>	0	0	0	0	-	2	1,5	2	3,6	-	4	2,4	0	0	-	6	1,9	2	1,7	-	8	1,8
<i>Пневмония</i>	1	5,6	1	8,3	-	1	0,7	0	0	-	1	0,6	3	5,9	0,041	3	0,9	4	3,9	-	7	1,6
<i>ЯБЖ, ЯБ12к</i>	0	0	0	0	-	0	0	2	3,6	-	1	0,6	0	0	-	1	0,3	1	1,7	0,017	2	0,5
<i>Хронический панкреатит</i>	0	0	0	0	-	1	0,7	2	3,6	-	2	1,2	0	0	-	3	0,9	2	1,7	-	5	1,1
<i>ЦП (неалкогольный)</i>	0	0	0	0	-	5	3,6	2	3,6	-	2	3,2	0	0	-	7	2,2	2	1,7	-	9	2,1
<i>ЖКБ</i>	0	0	0	0	-	4	2,9	1	1,8	-	6	3,6	1	2,0	-	10	3,1	2	1,7	-	12	2,7
<i>Заболевания мочевыводящей системы:</i>	1	5,6	0	0	-	11	8,0	2	3,6	-	5	3,0	1	2,0	-	17	5,3	3	2,5	-	20	4,5
<i>-ИМВП</i>	1	5,6	0	0	-	10	7,3	1	1,8	-	5	3,0	1	2,0	-	16	5,0	2	1,7	-	18	4,1
<i>-МКБ</i>	0	0	0	0	-	1	0,7	1	1,8	-	0	0	0	0	-	1	0,3	1	0,8	-	2	0,4
<i>Ожирение</i>	1	5,6	0	0	-	4	2,9	0	0	-	1	0,6	0	0	-	6	1,9	0	0	-	6	1,4
<i>Нефросклероз (диабетический, атеросклеротический)</i>	0	0	0	0	-	2	1,5	0	0	-	2	1,2	1	2,0	-	4	1,2	1	0,8	-	5	1,1
<i>Алкогольная болезнь</i>	1	5,5	2	16,7	-	4	2,9	2	3,6	-	1	0,6	0	0	-	6	1,9	4	3,4	-	10	2,3