

На правах рукописи

Терехова Анна Леонтьевна

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

14.01.02 – эндокринология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва 2015 год

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Мельниченко Галина Афанасьевна Академик РАН, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Халимов Юрий Шавкатович, доктор медицинских наук, профессор, начальник кафедры и клиники военно-полевой терапии ФГБВОУ ВПО Военно-медицинской академии им.С.М.Кирова Министерства обороны Российской Федерации

Демидова Татьяна Юльевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущее учреждение:

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «_____» _____ 2015г., в _____ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.126.01 при ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России по адресу: г. Москва, ул. Дм. Ульянова дом 11.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России.

Автореферат разослан «___» _____ 2015г.

Ученый секретарь
Диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Е.В. Суркова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

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

В 70-90% случаев СД 2 сочетается с ожирением. Нередко уже к моменту диагностики СД 2 у таких пациентов имеют место артериальная гипертензия (АГ) и специфические осложнения СД - нейропатия, микро- и макроангиопатии. Сахарный диабет предрасполагает к инфекционной патологии, относительный риск которой на 21% выше, чем в общей популяции [Shah BR и соавт., 2003]. Как показывают многочисленные исследования, наряду с традиционными факторами риска (курение, избыточное и высококалорийное питание и др.), инсулинорезистентность, гиперинсулинемия и гипергликемия также вносят весомый вклад в развитие и прогрессирование злокачественных новообразований (ЗН), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), заболеваний ЖКТ,. Кроме того, заболеваемость СД 2 значительно возрастает среди лиц 35-40 лет и достигает максимальных значений в возрастных категориях 60 и более лет [Sayeed M.A.и соавт. 2003; Маслова О.В. и соавт. 2011]. Это дополняет обозначенный выше список заболеваний, окружающих СД 2, еще и болезнями «старения». Таким образом, очевидно, что больному с СД 2 присуща полипатия: большинство взрослых пациентов с СД 2 страдает по крайней мере еще одним хроническим заболеванием, а 40% больных данной категории имеет их не менее трех [Gijssen R. и соавт. 2001; Westert GP и соавт. 2001; John D. Piette и соавт..2006; Versnel Nathalie и соавт.2011]. Множественность сосуществующих патологических процессов (полиморбидность) ухудшает прогноз для жизни, увеличивает вероятность летального исхода, способствует увеличению длительности госпитализации и частоты осложнений после хирургических вмешательств, повышает инвалидизацию [Munoz E и соавт.1988].

Многочисленные отечественные и зарубежные исследования в большинстве своем оценивали распространённость и смертность при СД 2, связанные с конкретной патологией, не занимаясь проблемой полиморбидности в целом. При этом преимущественно материалом для анализа служила клиническая информация - результаты обследований отдельных групп пациентов с СД, данные амбулаторных карт, историй болезни, регистров и свидетельств о смерти. Однако истинность эпидемиологических данных, полученных на основании указанных материалов без проведения секции, сомнительна, что подтверждается довольно высоким - более 15%- процентов расхождений клинического и патологоанатомического диагнозов по основному заболеванию [Никулина Н.Н.2011; Зайратьянц О.В., Полянко Н.И.2012].

Анализ количественной и качественной структуры заболеваемости, полипатии у больных СД 2, госпитализированных в многопрофильный стационар, на основании материалов аутопсий позволит создать истинный целостный «портрет» такого пациента, что 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 СД2
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 высокая распространенность сопутствующей патологии при СД 2 типа: наряду с сердечно-сосудистыми заболеваниями, широко распространены также инфекционно-воспалительная патология, в том числе инфекции мочевыводящих путей (ИМВП), ХОБЛ, желчно-каменная болезнь (ЖКБ), 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 (ИБК), ЖКБ, хронического панкреатита и пиелонефрита. Отмечен высокий процент развития таких осложнений, как ТЭЛА, пневмония, желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК). 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. Выявлено,

что наличие гипергликемии при поступлении ($\geq 11,0$ ммоль/л) и почечной дисфункции значительно ухудшало прогноз внутрибольничной летальности у пациентов с СД 2 и инфарктом миокарда (ИМ). Разработана модель для оценки прогноза летальности на госпитальном этапе у больных с инфарктом миокарда и сахарным диабетом 2 типа старше 45 лет.

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.

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, кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, в лечебной деятельности ГКБ №67 им.Л.А.Ворохобова и ГКБ №50 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. Получено решение Роспатента о выдаче патента по заявке на изобретение № 2014142793/14 «Способ прогнозирования исхода инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа старше 45 лет на госпитальном этапе».

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 172 страницах, содержит 37 таблиц, 15 рисунков. Список литературы содержит ссылки на 63 отечественных и 174 зарубежных источника.

Материалы и методы исследования

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 (10,16% из 4321 случая смерти за время госпитализации). Для выявления совокупности факторов, влияющих на неблагоприятный прогноз у больных с СД 2 и инфарктом миокарда, дополнительно были отобраны и изучены истории болезни всех выживших пациентов с указанным сочетанием нозологий (115 чел.), проходивших лечение в ГКБ № 50 г. Москвы в 2009г.

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. Все это обусловило проведение 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» (ИМ) 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.

На основании клинико-морфологических данных (материалов аутопсий и историй болезни) создана база данных. Статистическая обработка выполнена на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics, версия 21 и Microsoft Excel 2010. Различия частот значений качественных показателей между группами и статистическая значимость этих различий оценивались с помощью критерия χ^2 или точного решения Фишера. Межгрупповое сравнение ряда количественных величин проводилось с использованием методов параметрической статистики (результаты представлены как среднее значение \pm среднеквадратичное отклонение ($M \pm \sigma$)) - при нормальном/близком к нормальному распределении, или непараметрических тестов с критериями Манна-Уитни и Колмогорова-Смирнова (данные представлены в виде медианы и 25 и 75 перцентилей ($Me [25;75]$)) - при не компактности и/или асимметричности распределения. Взаимосвязь 2-х переменных оценивалась методом линейной корреляции по Пирсону (коэффициент линейной корреляции r). Мерой ассоциации, количественно определявшей взаимосвязь между заболеваниями в сформированной паре, принят показатель отношения шансов (OR) с указанием 95%-доверительного интервала (95% CI) и уровня значимости (p). Для сравнительной оценки вероятности развития события в 2-х группах рассчитывали относительный риск (RR) с

приведением 95%-доверительного интервала (95% CI) и уровня значимости (p). Различия считали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. При построении прогностической модели исхода ИМ у больных с СД 2 рассчитаны коэффициенты линейной корреляции по Пирсону, произведена ручная линеаризация одного из значимых для прогноза факторов; прогностическая методика выработана методом линейной регрессии. Проводился поиск факторов риска выживаемости при помощи регрессии Кокса и анализ выживаемости по Каплан-Майеру.

Результаты исследования

1. Характеристика групп пациентов с СД 2, сопутствующая патология, причины смерти

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 ($p = 0,003$).

Больные были разделены на подгруппы (таб. 1.1) 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.

Таблица 1.1 Половой состав возрастных подгрупп

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

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 хронические формы ИБС

(ХИБС) – 337 чел (76,8%) и инфаркт миокарда (ИМ) – 83 чел (18,9%); хроническая церебро-васкулярная болезнь (ЦВБ) – 230 чел. (52,4%), где хронические формы ЦВБ (ХЦВБ) – 150 чел (34,2%) и острые формы ЦВБ (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%).

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

Из заболеваний ЖКТ выявлены: ЖКБ - в среднем 18,9% больных, при этом вдвое чаще у женщин ($p=0,006$); цирроз печени (ЦП) – у 7,1% больных; хронический панкреатит (ХП) – у 6,2%; язвенная болезнь желудка/12перстной кишки (ЯБЖ12пк) – 1,6%, при этом острые эрозивно-язвенные изменения ЖКТ (ОЭЯЖКТ) – у 13,2% больных. ЯБЖ12пк и ОЭЯЖКТ достоверно чаще выявлялись у мужчин ($p=0,017$ и $p=0,005$, соотв.). Распространённость ЖКБ увеличивалась с возрастом, особенно значимо после 75 лет. Частота ЦП, напротив, снижалась после 75 лет.

Злокачественные новообразования (ЗН) выявлены у 76 больных (17,3%). Наиболее частыми локализациями были: кишечник/желудок – 31,3%, почка/мочевой пузырь – 15,8%, легкие – 10,5%, поджелудочная железа – 9,2% и матка – 9,1%. 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 заболевание мочевыводящей системы (ЗМС) имело место в среднем в 10,9%, при этом мочекаменная болезнь (МКБ) была у 4,8%

пациентов, инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) – у 8,9%. В подавляющем большинстве случаев ИМВП (92,0%) имел место апостематозный нефрит или пиелонефроз, у 6 больных (26,1%) 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 в старшей возрастной группе ИМВП преобладали у мужчин (17,6%vs.6,0%, $p_{м:ж}=0,015$), что вероятно, обусловлено тенденцией ($p=0,056$) к росту распространенности доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) у мужчин после 75 лет (32,8%vs.49,0%). Миома матки у женщин старшего возраста выявлялась реже, чем прежде (12,2%vs.6,0%, $p=0,039$). Морфологические признаки ХПН имелись у 23,7% больных без достоверных различий по полу и возрасту.

Ожирение зарегистрировано у 120 чел (27,3%).

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

Проанализированы причины смерти больных СД 2 (рис. 1.1)

338чел.(77,0%) больных умерло от кардио- и цереброваскулярных заболеваний: у 48,1% пациентов к смерти привела та или иная форма ИБС, а у 35,1% больных – ЦВБ. Детально среди причин смерти лидировали ХИБС – 29,4%, ишемический инсульт (ИИ) -20,3%, ИМ – 18,9%, злокачественные опухоли – 15,3%, заболевания ЖКТ – 12,3% (чаще - ишемическая болезнь кишечника (ИБК), ЖКБ, неалкогольный ЦП). Реже к смерти приводили последствия перенесенных острых нарушений мозгового кровообращения (ППОНМК) - 7,3%, геморрагический инсульт (ГИ) – 5,9%, ЗМС – 4,5% (чаще - ИМВП), заболевания дыхательной системы – 3,4%. Другие нозологические формы становились причиной смерти менее чем в 3,0% случаев.

Летальных исходов, обусловленных острыми осложнениями сахарного диабета, зарегистрировано не было. В 26,9% летальный исход был обусловлен сочетанной патологией. Наиболее частыми комбинациями конкурирующих заболеваний были ХИБС-ХЦВБ, ИИ-ИМ и ХИБС-ИИ: пара ИИ-ИМ регистрировалась в 3,2% независимо от пола, а две другие комбинации достоверно чаще выявлялись у мужчин ($p=0,033$).



Рис. 1.1 Причины смерти больных с СД 2

К «инфекционно-воспалительной патологии» относили ИМВП, пневмонии, инфекционный эндокардит, трофические язвы/гангрену стопы/флегмону мягких тканей, менингоэнцефалит, сепсис. По 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/осложняло течение основного заболевания. К смерти чаще приводили

ИМВП – 18 человек из 31 (58,1%), а фатальным осложнением становились преимущественно пневмонии –138 человек из 162 (85,1%). В целом разные инфекционно-воспалительные заболевания становились непосредственной причиной летального исхода в 7,1% (31 чел.)

Полученные результаты по причинам смерти больных СД 2 мы сравнили с данными МОСГОСТАТА [Зайратьянц О.В., Полянко Н.И., 2012] о причинах смерти всех стационарных пациентов ЛПУ г.Москвы за 2007-2009гг, которым проводилось вскрытие (78955чел.).(таб. 1.2).

Таблица 1.2 **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	-	-
ЯБЖ12пк	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]

У больных СД 2 повышен риск смерти не только от болезней системы кровообращения, но также и от ИБК, ЖКБ, хронического

панкреатита (ХП) 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 значительно чаще осложняется развитием пневмонии, ТЭЛА, ЖКК и перитонитом (таб.1.3).

Таблица 1.3 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]

2. Анализ сочетаемости заболеваний и риска различных осложнений

Изучены частоты сочетания различных нозологических форм. (таб. 2.1.)

Таблица 2.1 Частота выявления нозологических пар в зависимости от пола

Пары заболеваний	женщины		мужчины		p	RR	95% CI
	абс	%	абс	%			
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
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-ЗПС	12	3,7	28	23,7	0,000	6,35	3,23-12,86
АГ-ЖКБ	65	20,2	12	10,2	0,016	1,99	1,10-3,79
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-ИИ	13	4,0	16	13,6	0,001	3,35	1,57-7,19

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).

Частоты выявления отдельных пар нозологий достоверно не различались по полу ($p>0,05$) и в целом составили: АГ-ХИБС (71,5%, 314 чел.), АГ-НК (50,6%, 222 чел.), ХИБС-НК (44,9%, 197 чел.), ХИБС-ХЦВБ (30,1%, 132 чел.), ХЦВБ-НК (21,2%, 93 чел.), АГ-ХПН (21,4%, 94 чел.), АГ-ИИ (20,3%, 89 чел.), АГ-ИМ (18,7%, 82 чел.), ХИБС-ХПН (18,4%, 81 чел.), ХИБС-ИИ (16,7%, 74 чел.), ХОБЛ-НК (17,8%, 78 чел.). 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 (заболевания половой системы).

Для оценки характера взаимовлияния заболеваний в парах 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 целом в работе большинство пар было нейтропиями. Среди комбинаций нозологий, частота выявления которых составила более 10%, также преобладали нейтропии, но $\frac{1}{4}$ была представлена сочетаниями болезней с синтропным характером взаимовлияния. (таб. 2.2.)

Склонность к синтропному взаимовлиянию в разных сочетаниях АГ, ИБС, ЦВБ, НК, ожирения объясняется общими патогенетическими механизмами. В обеих гендерных группах синтропное взаимовлияние установлено также между ХЦВБ и СДС (синдром диабетической стопы) ($OR_{\text{без учета пола}}=3,62$, $p=0,004$), опосредованное на клиническом уровне через АГ, а на более глубоком, морфологическом уровне, вероятно, через выраженную микро- и макроангиопатию. У мужчин, нельзя исключать 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 ($OR_{\text{без учета пола}}=2,06$, 95% CI [1,28-3,32], $p=0,001$). Риск смерти от ППОНМК на фоне ХПН увеличивался без учета пола в 2,84 раза.

Таблица 2.2 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
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 2,10 [1,27-3,51], $p=0,002$	
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], $p=0,030$	
АГ-хронический панкреатит Ж: 0,13 [0,04-0,39], $p<0,001$ М: 0,07 [0,01-0,38], $p=0,001$	ЗПС-гиперплазия/аденома надпочечника 4,82 [1,14-19,13], $p=0,028$	
	ЗПС-ПОДС 9,04 [2,69-30,29], $p<0,001$	
	ХОБЛ-ЖКБ 0,44 [0,19-0,98], $p=0,035$	

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 ($RR_{\text{ХПН при ИМВП без учета пола}}=3,08$ 95% CI [2,12-4,06]). У женщин ХОБЛ являлась

самостоятельным фактором риска НК ($RR_{НК \text{ при ХОБЛ}} 1,57$ 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 нейтропно 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 ($OR 4,71$, $p = 0,002$).

ЗПС у мужчин были склонны сочетаться с ХИБС ($OR 2,84$, $p = 0,042$), ХЦВБ ($OR 2,66$, $p = 0,014$), у женщин – с ОЦЖ ($OR 3,2$, $p = 0,030$), патологией опорно-двигательной системы (ПОДС) ($OR 9,04$, $p < 0,001$) и гиперплазией/аденомой надпочечника (ов) ($OR 4,82$, $p = 0,028$). Синтропии ЗПС-ХИБС и ЗПС-ХЦВБ у мужчин были объединены возрастом и наличием АГ; у женщин «взаимное притяжение» ЗПС-ОЦЖ также было опосредовано возрастом. Взаимовлияние в паре ЗПС-ожирение в гендерных группах было противоположным: синтропным – у женщин ($OR 2,22$, $p = 0,033$), и дистропным - у мужчин ($OR 0,19$, $p = 0,041$), но в равной мере исчезало при внесении поправки на возраст ($p > 0,05$). Полагаем, это обусловлено тем, 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.

Дистропии в парах АГ-ХП (у мужчин и женщин), АГ-ХИБС и ХП-НК (у мужчин) были опосредованы хронической алкогольной интоксикацией: на фоне алкогольной болезни увеличивалась частота ХП и снижалась, наряду с сокращением продолжительности жизни, – АГ, ХИБС и НК.

Сопутствующая патология повышала риск развития различных осложнений. В обеих гендерных группах АГ становилась фактором риска пневмонии ($RR_{\text{без учета пола}} 2,51$, 95% CI [1,26-5,71], $p = 0,001$), отека головного мозга (ОГМ) ($RR_{\text{без учета пола}} 1,32$, 95% CI [1,10-1,67] $p < 0,001$); НК –

фактором риска ТЭЛА ($RR_{\text{без учета пола}} 1,97, 95\% \text{ CI}[1,33-2,974] p<0,001$); ХЦВБ повышала вероятность ОЭЯЖКТ ($RR_{\text{без учета пола}} 2,21, 95\% \text{ CI}[1,33-3,68] p=0,001$) и ОГМ ($RR_{\text{без учета пола}} 1,18, 95\% \text{ CI}[1,091-1,242] p<0,001$). Имелись и половые различия во влиянии сопутствующей патологии на риск развития осложнений. Так, у женщин ИМВП были склонны сочетаться с пневмонией ($RR_{\text{пневмонии при ИМВП}} 1,88, 95\% \text{ CI}[1,16-2,62] p=0,009$) и повышать вероятность ОГМ ($RR_{\text{ОГМ при ИМВП}} 1,21 95\% \text{ CI}[1,016-1,21] p=0,012$); нетравматические ампутации в анамнезе и ХПН – увеличивали риски пневмонии ($RR_{\text{пневмонии при ампутациях в анамнезе}} 2,06, 95\% \text{ CI}[1,03-2,87] p=0,030$; $RR_{\text{пневмонии при ХПН}} 1,57, 95\% \text{ CI}[1,10-2,18] p=0,007$) и ОЭЯЖКТ ($RR_{\text{ОЭЯЖКТ при ампутациях в анамнезе}} 3,82, 95\% \text{ CI}[1,40-7,50] p=0,009$; $RR_{\text{ОЭЯЖКТ при ХПН}} 2,69, 95\% \text{ CI}[1,39-5,15] p=0,002$), а ЗН и ЗПС – риск ЖКК ($RR_{\text{ЖКК при ЗН}} 3,28, 95\% \text{ CI}[1,34-7,77] p=0,006$; $RR_{\text{ЖКК при ЗПС}} 3,16, 95\% \text{ CI}[1,15-7,85] p=0,019$); с ТЭЛА положительно коррелировали ХИБС ($RR 1,81, 95\% \text{ CI}[0,99-3,51] p=0,043$), ХЦВБ ($RR 2,09, 95\% \text{ CI}[1,38-3,15] p<0,001$), НК ($RR 1,85, 95\% \text{ CI}[1,18-2,97] p=0,003$) и ожирение ($RR 1,63, 95\% \text{ CI}[1,060-2,47] p=0,024$). У мужчин ХЦВБ синтропно соотносилась с пневмонией ($RR_{\text{пневмонии при ХЦВБ}} 1,7, 95\% \text{ CI}[0,94-3,09] p=0,043$), ОЭЯЖКТ; а ЗПС – с ОЭЯЖКТ ($RR_{\text{ОЭЯЖКТ при ЗПС}} 2,91, 95\% \text{ CI}[1,21-7,47] p=0,009$).

Для количественной оценки степени тяжести полиморбидности введен индекс полиморбидности (ИП) – количество хронических заболеваний, существующих одновременно у одного человека.

Полиморбидность (сочетание 3-х и более хронических патологических состояний одновременно) выявлена у 430 умерших (97,9%); частота ее достоверно не нарастала от средней к старшей возрастной группе, а всегда была неизменно высокой: более 85% больных имело одновременно от 4 до 8 патологий (таб. 2.3). В среднем и без учета пола ИП составил $5,82 \pm 1,68$.

Таблица 2.3 Индекс полиморбидности у мужчин и женщин СД 2

Индекс полиморбидности	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			

У женщин ИП достоверно не менялся с возрастом, у мужчин - увеличивался к старшему возрасту (таб. 2.4).

Таблица 2.4. Индекс полиморбидности у больных 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	*0,000 ‡0,000
Жен	5,22±1,48	18	5,79±1,79	137	*5,76±1,58	166	5,74±1,67	321	
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			

Наиболее часто в формировании полиморбидности принимали участие АГ (90,5%), ИБС (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%), болезни кишечника (в том числе ИБК, грыжи) (9,5%), и у мужчин, - ДГПЖ (43,5%).

Структура и частота причин смерти таких больных значимо не отличалась от всей описанной выше категории пациентов с СД 2, поскольку лица с полипатией составляли 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%). Причиной летального исхода у 21,9% женщин и 40,0% мужчин с полипатией стали одновременно две сочетающиеся нозологии ($p=0,0001$). (рис. 2.1)

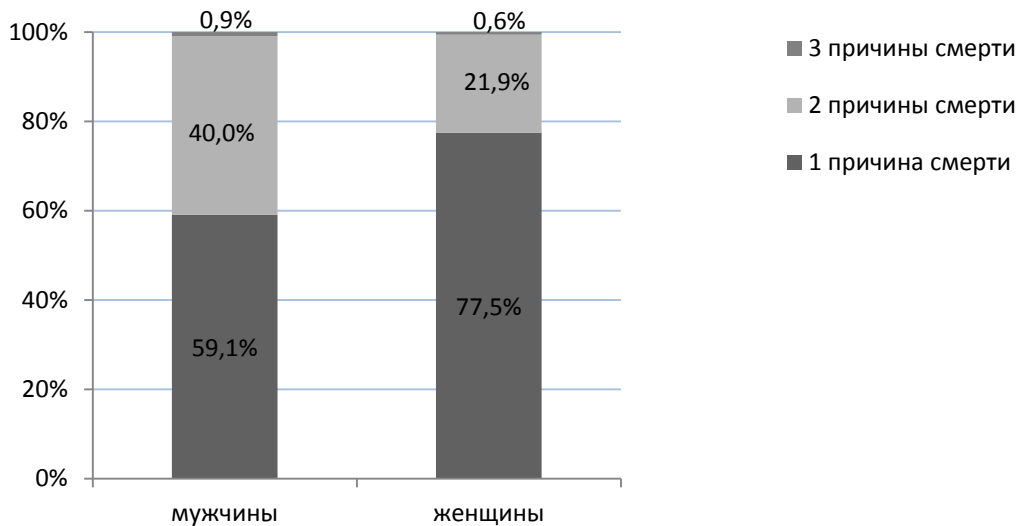


Рис. 2.1 Структура основного диагноза у больных СД 2 и полипатией

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.

Осложнения, развивавшиеся у больных с СД 2 и полипатией, были объединены в следующие группы:

1. Нарушения ритма и проводимости: фибрилляция предсердий (ФП), фибрилляция желудочков (ФЖ), 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 (ОЛ)

9. Отек головного мозга (ОГМ)

Более 90% больных с полиморбидностью имели 1-4 осложнений из различных групп, и более половины – 2 или 3. Больные без полипатии имели меньше осложнений ($p < 0,001$): 44,4 % больных не имело их совсем и 44,4% – 1 или 2 осложнения (таб. 2.5). Полипатия являлась самостоятельным фактором риска (с учетом поправок на возраст, сопутствующие АГ, ИБС, ЦВБ, ХОБЛ, ЗН) развития ОГМ ($r = 0,242$, $p < 0,001$).

Таблица 2.5 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 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						

3. Анализ расхождений клинического и патологоанатомического диагнозов

ИП коррелировал с частотой расхождений клинического и патологоанатомического диагнозов по основному заболеванию ($r = 0,160$, $p = 0,001$). При ИП 2,0-4,0 частота расхождений составила 17,6%, а при ИП ≥ 5 - 37,1% ($p = 0,0002$), т.е. процент расхождений увеличивался вдвое. 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 (44,4%; 59 случаев гипердиагностики из 133 выставленных в диагнозе) и каждый 4-ый ИИ (24,3%; 27 случаев гипердиагностики из 111 выставленных в диагнозе), выставленных в клиническом диагнозе,

таковым не являлся, при этом в большинстве случаев (>50%) фактическими причинами смерти были 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 пиелонефрита (8 из 18 случаев, 44,4%), каждый четвертый - ЗН (19 из 68 случаев, 27,9%), почти каждый 6-ый – заболевания ЖКТ (6 из 35 случаев, 17,1%), и 10-ый - ИМ и ИБК (9 из 83 (10,8%) и 3 из 19 (10,5%) случаев, соотв.) не был распознан.

По частоте нераспознавания наши результаты были сопоставимы ($p>0,05$) с данными МОСГОРСТАТА за 2007-2009гг по всем приведенным выше заболеваниям за исключением пиелонефрита: относительный риск его прижизненной гиподиагностики 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. В ряде ситуаций клиническая картина заболевания была стертой, но 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.

Выявлено, что в большинстве ситуаций расхождения диагнозов (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

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.

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

Критериям включения (госпитализация в 2009г с основным диагнозом «инфаркт миокарда» на фоне СД 2 в анамнезе) 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 ($p>0,05$); и не различались по возрасту: $73,28\pm 11,19$ лет и $73,41\pm 9,31$ лет, умершим и выжившим, соответственно ($p>0,05$).

У выживших мелкоочаговое поражение миокарда - 60 чел.(62,6%) доминировало над крупноочаговым - 36 чел (37,5%), у умерших же больных обширное поражение миокарда выявлялось в подавляющем большинстве случаев - 17 чел. (94,4%) vs.1чел (5,6%), $p=0,000$. У 19 выживших больных определить величину, глубину и локализацию очага поражения миокарда не представлялось возможным по различным объективным причинам: наличие на ЭКГ признаков блокады левой ножки

пука Гиса (БЛНПГ) или развитие ИМ в зоне рубцов, установленный электрокардиостимулятор. Подгруппы достоверно не различались по сопутствующей патологии, за исключением большей частоты встречаемости НК (13 чел. (72,2%) vs. 35 чел.(30,4%), $p=0,001$) и нетравматических ампутаций нижних конечностей в анамнезе у умерших (2 чел. (11,1%) vs. 0 чел.(0%), $p=0,017$). Также достоверно чаще были сопряжены с неблагоприятным исходом такие осложнения, как полный АВ-блок, гемотампонада и фибрилляция желудочков (ФЖ).

Умершим пациентам исходно были присущи тенденция к гипотонии (АДсист. $112,50\pm 38,78$ vs. $147,90\pm 30,64$ мм рт.ст., $p=0,000$; АДдиаст. $67,78\pm 26,02$ vs. $84,23\pm 15,24$ мм рт.ст., $p=0,000$), более высокие показатели креатинина ($274,10\pm 205,38$ vs. $163,64\pm 54,37$ мкмоль/л, $p=0,002$), мочевины ($14,85\pm 10,49$ vs. $8,64\pm 3,89$ ммоль/л, $p=0,000$) и гликемии при поступлении ($12,20\pm 4,63$ vs. $8,39\pm 2,16$ ммоль/л, $p=0,000$). 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 значительной части больных.

Лица, исход заболевания у которых впоследствии оказался неблагоприятным, достоверно реже получали ИАПФ, β -адреноблокаторы, аспирин, статины, антикоагулянты, нитраты и антисекреторные препараты (Омепразол, Ранитидин и др.), и чаще – морфин и дигоксин ($p<0,05$). (таб.4.1) Исходная (до госпитализации) сахароснижающая терапия у пациентов указанных групп достоверно не различалась ($p>0,05$): 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. У умерших и выживших не выявлено статистически достоверных различий по частоте назначения разных представителей класса сульфонилмочевины – 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.

Таблица 4.1 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
β -адреноблокаторы	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

По итогам корреляционного многофакторного анализа установлено, что наиболее значимыми, и прогностически неблагоприятными, являлись обширные поражения миокарда (трансмуральный и крупноочаговый ИМ), наличие ХСН и нарушений сердечной проводимости, артериальная гипотония ($RR_{\text{летального исхода при АДсисст} < 100} = 7,8$ 95% CI [3,1-11,5], $p=0,000$), а также азотемия ($r=0,376$, $p=0,000$) и гипергликемия при поступлении ($r=0,449$, $p=0,000$). Выявлено, что летальность была достоверно больше при гликемии $>8,0$ ммоль/л (8,23% vs. 22,9%, $p=0,018$) и положительно коррелировала с дальнейшим ростом гликемии ($r=0,545$, $p<0,001$). Однако в рамках моделирования большее прогностическое значение 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% ($p=0,0001$). 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). В связи с данным фактом для повышения качества прогноза на подготовительном этапе переменная «гликемия при поступлении» преобразована в новую переменную «гликемия при поступлении11», способную принимать два значения: «0» - при уровне гликемии $< 11,0$ ммоль/л, и «1» - если гликемия была $\geq 11,0$ ммоль/л. На основании совокупности данных, полученных на предшествующих этапах работы, методом линейной регрессии выстроена модель прогноза летальности больных СД 2 при ИМ. (таб.4.2)

Таблица 4.2 Модель прогноза летальности при ИМ у больных СД 2

Модель	Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты	t	p
	B	Std. Error	Beta		
константа	1,0363	0,1053		9,8369	0,0000
Обширность поражения миокарда	-0,1607	0,0232	-0,4283	-6,9239	0,0000
Гликемия при поступлении11	-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 (застойная)	-0,1217	0,0429	-0,1745	-2,8395	0,0053

В представленной модели мочевина крови задавалась в ммоль/л, АД систолическое - в мм.рт.ст.; гликемия при поступлении11 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 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-II ст., 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 4.3 формула расчета прогноза летальности при ИМ у больных с СД 2 выглядит следующим образом: $\text{ПРОГНОЗ} = 1,0363 + (-0,1607 * \text{обширность поражения миокарда}) + (-0,1793 * \text{гликемия при поступлении}) + (0,0019 * \text{АД систолическое}) + (-0,0118 * \text{мочевина крови при поступлении}) + (-0,1353 * \text{нарушения проводимости}) + (-0,1217 * \text{НК})$. Величину прогноза можно перевести в вероятность летального исхода в соответствии с таблицей 4.3.

Таблица 4.3 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%

Площадь под кривой (ROC-кривая) (рис.4.1), отражающей соотношение чувствительность/специфичность, составила 0,974, что характеризует методику как весьма качественную. Эффективность и надежность методики составили по 96,2% (126 больных из 131).

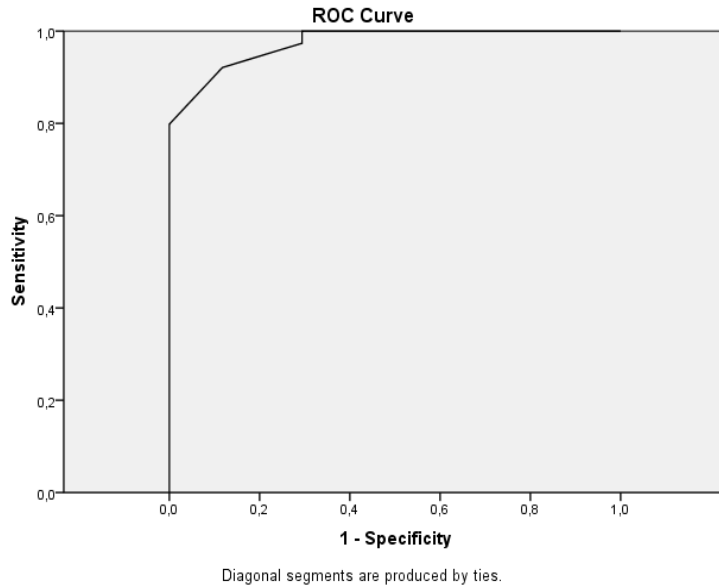


Рис.3.4.1 ROC-кривая соотношения чувствительность/специфичность модели прогнозирования летальности больных с СД 2 и ИМ

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.2). При гипергликемии на момент поступления в стационар $\geq 11,0$ ммоль/л выживаемость сокращалась более чем на 40%, а при гликемии $< 11,0$ ммоль/л – примерно на 10%. (рис.3)

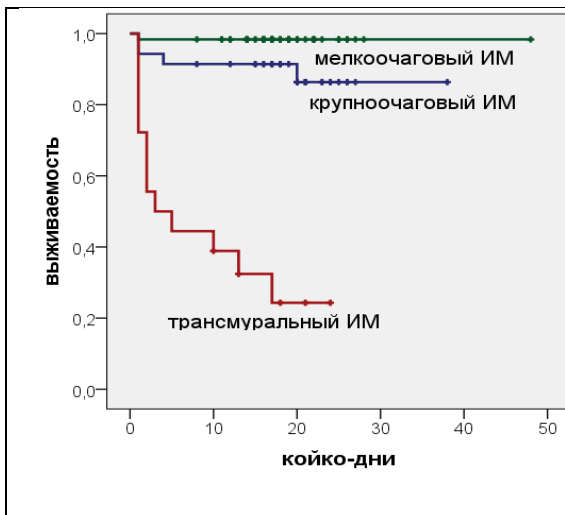


Рис.3.4.2. График выживаемости больных с СД 2 и ИМ в зависимости от обширности поражения миокарда.

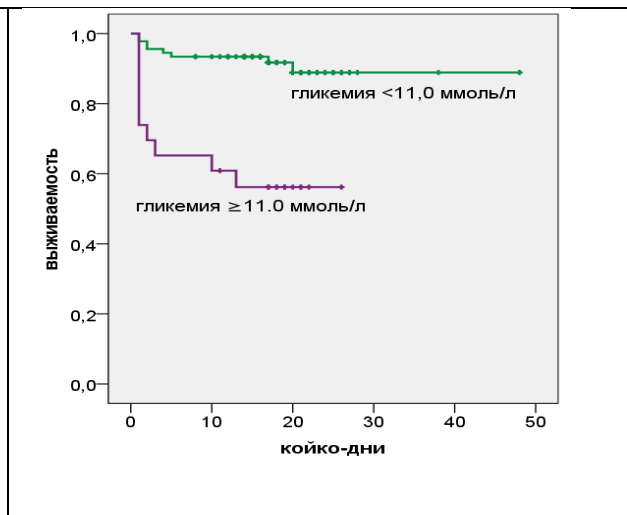


Рис.3.4.3 График выживаемости больных с СД 2 в зависимости от уровня гликемии при поступлении.

У пациентов с гликемией 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. Это касалось мелкоочаговой и трансмуральной форм, при которых выживаемость в условиях гликемии $\geq 11,0$ ммоль/л снижалась примерно на 10 и более 400%, соответственно. (таб.4.4, рис.4 и рис.5).

Таблица 4.4. **Выживаемость больных с СД 2 и ИМ в зависимости от обширности поражения миокарда и уровня гликемии при поступлении.**

Обширность поражения миокарда	Суммарная выживаемость		p
	Гликемия при поступлении <11,0 ммоль/л	Гликемия при поступлении $\geq 11,0$ ммоль/л	
Мелкоочаговый ИМ	100%	Около 90%	0,016
Крупноочаговый ИМ	Около 87%	Около 83-85%	0,709
Трансмуральный ИМ	Около 45%	Стремится к 0%	0,008

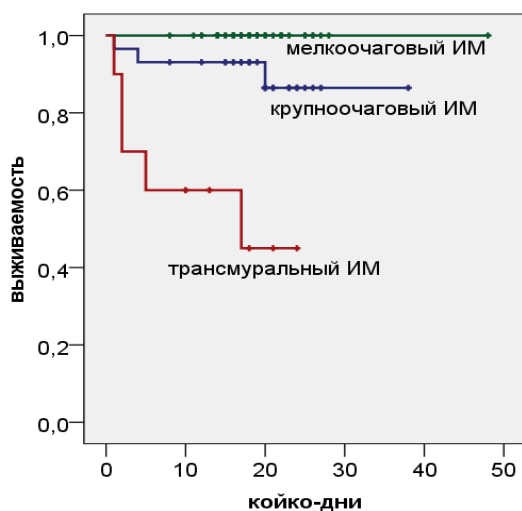


Рис.3.4.4 **График выживаемости больных с СД 2 и ИМ в зависимости от обширности поражения миокарда при гликемии при поступлении <11,0 ммоль/л**

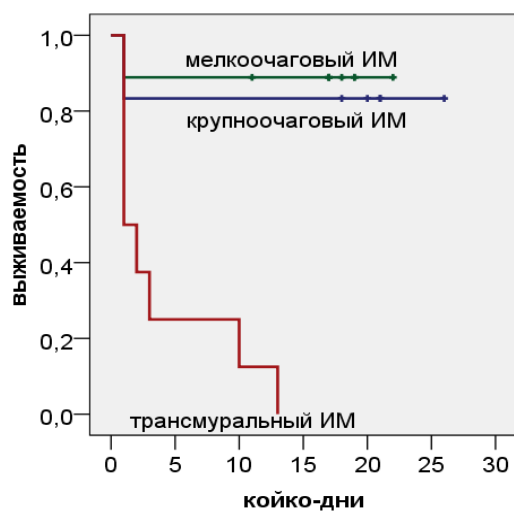


Рис.3.4.5 **График выживаемости больных с СД 2 и ИМ в зависимости от обширности поражения миокарда при гликемии при поступлении $\geq 11,0$ ммоль/л**

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.

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 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. Получено решение Роспатента о выдаче патента по заявке на изобретение № 2014142793/14 «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

9. Terekhova A., Zilov A. Fatal complications and causes of death in patients with type 2 diabetes mellitus comparing with general population by results of autopsies. Сборник тезисов EASD 14-18.09.2015, abstract #407, m.easdvirtualmeeting.org/#Abstracts/20181

Список принятых сокращений:

- CI** – 95% доверительный интервал
OR – отношение шансов
RR – относительный риск
АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
ГИ – геморрагический инсульт
ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы
ЖКБ – желчно-каменная болезнь
ЖКК – желудочно-кишечное 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
ЛЖ – левый желудочек сердца
МКБ – мочекаменная болезнь
НК – недостаточность кровообращения
ОГМ – отек головного мозга
ОЛ – отек легких
ОЦВБ или ХЦВБ – острая или хроническая форма цереброваскулярной болезни
ОЩЖ – образования щитовидной железы узловые
ОЭЯЖКТ – острые эрозивно-язвенные изменения ЖКТ
ПИКС – постинфарктный кардиосклероз
ПОДС – патология опорно-двигательной системы
ППОММК – последствия перенесенных острых нарушений мозгового кровообращения
ПССП – пероральные сахароснижающие препараты
СД 2 – сахарный диабет 2 типа
СДС – синдром диабетической стопы
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии/ее ветвей
ФЖ – фибрилляция желудочков
ФП – фибрилляция предсердий
ХИБС – хроническая форма ишемической болезни сердца
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ХП – хронический панкреатит
ХПН – хроническая почечная недостаточность
ЦП – цирроз печени
ЯБЖ12пк – язвенная болезнь желудка/12 перстной кишки

Подписано в печать: 24.09.2015
Тираж: 80 экз. Заказ № 499
Отпечатано в типографии «Реглет»
г. Москва, Ленинградский пр-т д. 74
+7 (495) 790-47-77 www.reglet.ru