

На правах рукописи

Уалиханова Айгерим Уалиханкызы

**КРИТЕРИИ РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ ИНСУЛИНОВОЙ
ПОТРЕБНОСТИ У БОЛЬНЫХ С КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ НА
ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА**

14.01.04 – Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2019

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов», Москва, Российская Федерация

Научный руководитель:

Курникова Ирина Алексеевна, доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

1. Шарафетдинов Хайдерь Хамзярович, заведующий отделением болезней обмена веществ ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», доктор медицинских наук.

2. Малютина Наталья Николаевна, зав. кафедрой факультетской терапии №2 и профессиональных болезней с курсом профболезней ФДПО Пермского государственного медицинского университета им. ак. Е. А. Вагнера, доктор медицинских наук, профессор.

Ведущая организация:

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится « 30 »__мая__ 2019 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета Д 212.203.18 при Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов» по адресу: 117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61, ГБУЗ ГКБ им. В.В. Виноградова

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6)

Автореферат разослан « ____ » _____ 2019 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета Д 212.203.18
кандидат медицинских наук, доцент

Шаваров Андрей Анатольевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

С увеличением продолжительности жизни человека изменилась и структура современной патологии, когда врачу все чаще приходится заниматься вопросами лечения не одного, а сразу нескольких заболеваний и термин *коморбидность* прочно вошел в медицинскую практику (Моисеев В.С., Кобалава Ж. Д., Моисеев С. В., 2008; Оганов Р. Г., 2015; Карпов Ю. А., 2017; Elliott W. J., Meyer P.M., 2007). Учитывая системность поражения и множественность вовлечения различных органов в патологический процесс, не удивительно, что именно сахарный диабет лежит в основе многих коморбидных заболеваний и может изначально рассматриваться как коморбидное заболевание (Верткин А. Л. и др., 2016; Fortin M. et al., 2005). И это еще один дополнительный фактор, который относит сахарный диабет 2-го типа (СД2) в группу «терапевтических» болезней. Однако для терапевтов сложность ведения этих пациентов сразу возрастает, если появляется необходимость в назначении инсулина.

Несмотря на все усилия медицинского сообщества, распространенность СД2 продолжает увеличиваться. По данным Международной Федерации Диабета - IDF, в 2017 г. в мире было зарегистрировано более 415 млн. больных СД (около 10% взрослого населения земного шара), из них 90% – это больные СД2 (<http://www.diabetesatlas.org>). В России, по данным первого национального кросс-секционного исследования NATION, у 19,3% взрослого населения России в возрасте 20–79 лет наблюдается предиабет, а у 5,4% отмечено наличие СД2 (Дедов И. И., Шестакова М. В., Галстян Г. Р., 2018). В Казахстане по состоянию на 30.06.2016 года зарегистрировано 281294 пациента, из них взрослых – 278716 человека, в том числе 264636 человек с СД2. За последние десять лет число больных СД в Казахстане увеличилось на 133% (с 116 691 больного с СД в 2005 г. до 272 629 человек в 2016 г.), из общего количества больных 93% составляют лица с СД2 (Даньярова Л. Б. и др., 2016). Вообще, подавляющее большинство больных СД - это пациенты с СД2 (соотношение СД1/СД2 – 1/10-12). Численность больных СД2 достигла такого уровня, что обслуживание этих пациентов в рамках узкой специальности (эндокринология) стало невозможным, и эта группа пациентов была переведена под наблюдение в общетерапевтическую клинику (Порядок проведения диспансерного наблюдения, Приказ МЗ РФ № 1344н; Стандарт первичной медико-санитарной помощи при инсулиннезависимом сахарном диабете Приказ МЗ РФ № 1581н).

В основе стратегии лечения коморбидных заболеваний, сопровождающихся транссиндромальной и транснозологической коморбидностью, – патогенетическая терапия и персонифицированный подход. В основе лечения коморбидных заболеваний на фоне СД2 – еще и удовлетворительная компенсация диабета, для достижения которой современная медицина имеет восемь групп таблетированных сахароснижающих препаратов и инсулин. Инсулинотерапию получает не менее 30% пациентов с

диагностированным СД2. Формирование инсулиновой потребности у пациентов с СД2 в настоящее время не рассматривается в эндокринологии как осложнение основного заболевания, поскольку вопрос о переводе пациента на инсулинотерапию в каждом случае врач решает индивидуально и не всегда обоснованно. Иногда руководствуясь требованиями стандартов оказания медицинской помощи больным СД, иногда просто потому, что не удастся достигнуть удовлетворительной компенсации пероральными сахароснижающими препаратами - ПССП (Дедов И. И., Шестакова М. В., Аметов А. С., 2011). Хотя известно, что инсулинотерапия больных СД2 может быть обусловлена двумя причинами – функциональным истощением β -клеток и развитием вторичной (обусловленной длительной гипергликемией) инсулинорезистентности.

Во всех руководствах по лечению СД2, как отечественных, так и зарубежных, назначение инсулина связывают только с показателями качества гликемического контроля, однако у пациентов с коморбидными заболеваниями, получающих сложную комбинированную терапию, которая самостоятельно может оказывать влияние на показатели гликемического контроля, такой подход представляется очень упрощенным и, на практике, обеспечивает недостаточный эффект. Влияет ли уровень коморбидности на формирование инсулиновой потребности? Предположительно – да, но это требует аргументированного подтверждения. Как и другие, связанные с коморбидностью факторы, например, состояние резервов адаптации, влияние которых на возникновение инсулиновой потребности и вторичной инсулинорезистентности практически не изучалось.

Новым подходом в оценке клинического прогноза нам представляется изучение системного влияния экзогенных и эндогенных факторов на динамику развития заболевания и формирование отдельных осложнений в большинстве клинических ситуаций, когда одновременно действует несколько факторов. Между ними возникают сложные взаимные влияния. Общий эффект от одновременного воздействия двух факторов не всегда можно рассматривать как сумму эффектов каждого, особенно у биологических объектов. Изучение влияния внешних и внутренних факторов на формирование инсулиновой потребности представляет интерес не только с позиций текущего контроля, но и научного медицинского прогнозирования.

С другой стороны, перевод пациентов с СД2 под опеку терапевтов диктует необходимость разработки конкретных критериев оценки, свидетельствующих о формировании инсулиновой потребности, т.е. четких показаний для перевода курируемого пациента на инсулинотерапию. У достаточно большого количества пациентов после назначения инсулина отмечается постоянное увеличение количества, употребляемого инсулина до уровня, характерного для вторичной инсулинорезистентности (более 40–60 ЕД/сутки). При этом нет обоснованных данных позволяющих думать, что контролировать этот процесс можно по уровню

антиинсулиновых антител у пациентов с СД2. И перевод пациента с одного инсулина на другой ситуацию не меняет. Значит, влияние имеет не только сам факт введения экзогенного инсулина, но и другие факторы. И что к ним относится – на сегодняшний день вопрос открытый. Все эти аспекты проблемы и послужили предпосылками для проведения настоящего исследования.

Цель: изучить вклад *основных* (хроническая гипергликемия, большая длительность заболевания, множественность осложнений сахарного диабета, возраст пациентов) и *дополнительных* (уровень коморбидности, сохранность функциональных резервов организма) *факторов риска* в формирование инсулиновой потребности у больных с коморбидной патологией на фоне сахарного диабета 2-го типа.

Задачи:

1. Провести комплексный анализ функционирования регуляторных систем: гормонально-метаболической и вегетативной у пациентов с коморбидной патологией и сахарным диабетом 2-го типа с различными вариантами терапии (ПССП, инсулин).

2. Оценить прогностическое значение нарушений вегетативной и метаболической регуляции у пациентов, влияние выявленных нарушений на сохранность функциональных резервов организма и прогрессирование поздних осложнений сахарного диабета.

3. Изучить влияние уровня коморбидности на риск формирования инсулиновой потребности и вторичной инсулинорезистентности и разработать количественные критерии оценки факторов риска.

4. Провести сравнительный анализ по оценке эффективности медицинской реабилитации пациентов с коморбидной патологией в зависимости от наличия инсулиновой потребности и вторичной инсулинорезистентности.

Научная новизна. Впервые при изучении особенностей вегетативной и гормонально-метаболической регуляции, резервов адаптации и уровня коморбидности по CIRS у пациентов с транссиндромальной коморбидностью (сахарным диабетом 2-го типа) установлены пределы значений некоторых показателей (индекс коморбидности, сохранность функциональных резервов), превышение которых увеличивает риск формирования инсулиновой потребности.

Выявлены наиболее значимые в прогностическом отношении факторы и разработаны критерии системной динамической оценки влияния инсулинопотребности и вторичной инсулинорезистентности на течение коморбидных заболеваний.

Впервые уровень коморбидности и сохранность функциональных резервов предложено включить в перечень факторов риска развития *вторичной* инсулинорезистентности.

Впервые предложен подход к оценке формирования инсулиновой потребности у больных СД2, как к осложнению основного заболевания, изучены эндогенные и

экзогенные факторы, повышающие риск ее возникновения. Выявлена корреляция между состоянием регуляторных механизмов, реабилитационных возможностей организма, риском развития осложнений и эффективностью реабилитации.

Практическая значимость. Полученные в результате исследования данные позволяют внедрить в практику оценку показателей вегетативного обеспечения, уровня коморбидности и сохранности резервов адаптации у пациентов с транссиндромальной коморбидностью как прогностических и контролирующих критериев в оценке риска формирования инсулиновой потребности, выделить группы риска по инсулиновой потребности и по вторичной инсулинорезистентности.

Полученные результаты позволяют выявить, а, следовательно, и создать условия для устранения факторов риска, приводящих к развитию инсулиновой потребности у пациентов с СД 2-го типа.

Полученные данные позволяют разработать рекомендации по прогнозированию риска развития вторичной инсулинорезистентности и оптимизировать терапевтическое воздействие. Прогнозировать скорость прогрессирования осложнений у каждого конкретного пациента, что, в свою очередь, можно использовать для формирования более точных критериев при проведении экспертной оценки.

Результаты исследования позволяют обоснованно включить некоторые исследуемые характеристики в медико-экономические стандарты.

Положения, выносимые на защиту

1. Сахарный диабет 2-го типа относится к категории заболеваний с высокой транссиндромальной и транснозологической коморбидностью, уровнем которой определяется тяжесть течения заболевания, в том числе формирование *инсулиновой потребности*. Наличие транссиндромальной коморбидности наряду с неудовлетворительным качеством гликемического контроля ($RR = 1,15$; $p < 0,01$ при $HbA1c > 7,0\%$) и длительностью заболевания ($RR = 3,94$; $p < 0,01$ при продолжительности СД2 > 10 лет) является определяющим критерием для прогнозирования риска возникновения инсулиновой потребности у больных сахарным диабетом 2-го типа (ретинопатия – $RR = 2,64$; $p < 0,01$; нефропатия – $RR = 2,18$, $p < 0,01$; автономная нейропатия – $RR = 1,31$; $p < 0,01$).

2. *Инсулиновую потребность* следует рассматривать как осложнение сахарного диабета 2-го типа у коморбидных пациентов, которое свидетельствует о прогрессировании диабета, а риск ее развития увеличивается в 1,46 раза при индексе коморбидности $CIRS \geq 14$ баллов и в 2,19 раза при уменьшении функциональных резервов организма (реабилитационный потенциал – $MFI \geq 1$).

3. Риск формирование *вторичной инсулинорезистентности* (адекватная для компенсации нарушений углеводного обмена доза инсулина выше физиологической потребности) определяется множественностью осложнений сахарного диабета ($OR = 2,1$;

$p < 0,01$), длительностью заболевания ($OR = 2,26$; $p < 0,01$), уровнем трансэпидемиологической коморбидности ($OR = 1,6$; $p < 0,001$) и сохранностью функциональных резервов организма ($OR = 3,5$; $p < 0,001$).

4. Прогнозирование эффективности лечения и медицинской реабилитации пациентов с СД 2-го типа позволяет обеспечить персонализированный подход к диагностике и лечению, а научный анализ с учетом выявленных факторов риска: длительность СД, совокупность осложнений (транссиндромальная коморбидность), индекс трансэпидемиологической коморбидности, уровень сохранности функциональных резервов организма позволяет заранее прогнозировать риск формирования инсулиновой потребности.

Личное участие автора в проведении исследования. Автором изучены материалы современной российской и зарубежной литературы по проблеме, выполнен отбор и наблюдение пациентов, статистическая обработка полученных данных и анализ результатов исследования. Результаты научного исследования оформлены в виде диссертации.

Внедрение результатов работы в практику. Результаты диссертационного исследования внедрены в практику работы специалистов терапевтического отделения дневного стационара и отделения эндокринологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинической больницы имени А.К. Ерамишанцева ДЗ Москвы», кардиологического и эндокринологического отделений Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городской клинической больницы имени Ф.И. Иноземцева ДЗ Москвы».

Основные положения диссертационного исследования используются в практике преподавания внутренних болезней и эндокринологии на кафедре госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики Медицинского института и кафедре эндокринологии Факультета повышения квалификации медицинских работников «Российского университета дружбы народов».

Получено Решение Федеральной службы по интеллектуальной собственности (Роспатент) о выдаче патента на изобретение «Способ определения и расчета необходимой потребной дозы инсулина при сахарном диабете второго типа и сформировавшейся инсулиновой зависимости» № 2018131473/04(051313) от 28.01.2019.

Апробация работы проведена на расширенном заседании кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики Медицинского института РУДН 14 июня 2018 г. (протокол № 0300-12-04/16). Базовые положения диссертации доложены на: I Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы клинической медицины» (Казахстан, г. Талдыкорган, июнь 2016); на международной научно-практической конференции «Медицина и фармакология: научные приоритеты ученых» (Пермь, 25

ноября 2016 г.); на III Всероссийском эндокринологическом конгрессе с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии» (Москва, 1–4 марта 2017 года); на 16th Global Diabetes Conference and Medicare Expo (Италия, Рим, 22-23 марта 2017); на 18th European Diabetes Congress (Португалия, Лиссабон, 17-18 июля 2017); IX Международной научной конференции – SCIENCE4HEALTH 2018. (Москва: РУДН, 2018).

Публикации. Основные результаты исследования представлены в 14 научных публикациях, включая 7 статей в журналах, включенных в перечень ВАК для публикации результатов кандидатских и докторских диссертаций. Положительное решение Роспатента.

Структура и объем диссертации. Диссертация объемом 151 страница, состоит из введения, обзора литературы, главы – материалы и методы исследования, трех глав собственных исследований, заключения, выводов и списка литературы. Работа иллюстрирована 31 таблицей и 19 рисунками. Список литературы содержит 295 источников (129 отечественных и 166 иностранных авторов).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В соответствии с поставленными задачами, комплексное клинико-функциональное обследование было проведено 259 пациентам в возрасте 40-65 лет с СД2, госпитализированных в городскую клиническую больницу им. А.К. Ерамишанцева в 2016-2018 г.г. Проведение исследования одобрено комитетом по биомедицинской этике ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», протокол № 9 от 17 марта 2016 г.

Пациенты были разделены на 4 группы (2 группы наблюдения, 1 группа сравнения, 1 группа контроля). 1-я – группа наблюдения (73 чел.) – больные СД2, получающие инсулинотерапию в пределах стандартной физиологической потребности (до 40 ЕД/сутки); 2-я – группа наблюдения (85 чел.) – больные СД2, получающие инсулинотерапию более 40 ЕД/сутки (вторичная инсулинорезистентность); 3-я – группа сравнения (81 чел.) – больные СД2, получающие пероральные сахароснижающие препараты (ПССП); 4-я – группа контроля (20 чел.) – группа лиц, сопоставимая по возрастному и половому составу без нарушений углеводного обмена (Рисунок 1).



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Наблюдение проводилось в соответствии с Алгоритмами специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (2017 г.) и Стандартами первичной медико-санитарной помощи при инсулиннезависимом сахарном диабете обеспечивают максимальную оптимизацию динамического наблюдения и лечения пациентов [2012 г.]. В качестве основных терапевтических целей для лечения СД2 определены уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) менее 7% в возрастной группе 45–59 лет при отсутствии тяжелых осложнений; HbA1c менее 7,5% для пациентов старше 60 лет не имеющих тяжелых осложнений или для пациентов в возрасте 45-59 лет с осложненным течением СД; у пациентов старше 60 лет с множественными осложнениями уровень HbA1 - 8% (Профилактика хронических неинфекционных заболеваний. Рекомендации, 2013).

В исследовании использовалась классификация сахарного диабета – ВОЗ, 1999 года с дополнениями, в соответствии с которой СД2 подразделяют на СД с преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью и СД с преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее. И хотя в классификации эти состояния представлены как варианты СД2, но, патогенетически, они часто являются разными этапами прогрессирования этого типа СД.

Группы оказались полностью сопоставимы между собой по полу, возрасту и ИМТ (Таблица 1).

Таблица 1 – Медикосоциальная характеристика пациентов, включенных в исследование

Критерии	Пациенты, получающие инсулинотерапию (группа наблюдения) (n = 158 чел.)		P_1	Пациенты, получающие ПССП (группа сравнения) (n = 81 чел.)		P_2
	Целевой уровень HbA1c не достигнут	Целевой уровень HbA1c достигнут		Целевой уровень HbA1c не достигнут	Целевой уровень HbA1c достигнут	
Возраст пациентов (лет)	62,75±4,6	63,41±3,8	$p > 0,05$	59,12±3,9	57,56±5,2	$p > 0,05$
м/ж	0,77			0,88		$p > 0,05$
Длительность СД (годы)	9,99±1,4	10,86±2,0	$p > 0,05$	4,37±0,9	5,69±1,1	$p < 0,01$

ИМТ (кг/м ²)	32,31±3,8	29,65±2,4	p > 0,05	32,92±4,4	30,24±2,9	p > 0,05
Длительность приема инсулина (годы)	3,36±1,0	5,05±0,8	p < 0,05	–	–	
Количество пациентов, обучившихся в «Школе больного СД» (%)	46,9%			38,6%		p < 0,05

Примечания: HbA1c – гликированный гемоглобин; ИМТ – индекс массы тела; ПССП – пероральные сахарониающие препараты; P₁ – достоверность различий внутри группы; P₂ – достоверность различий между группами.

Тип коморбидности определяли в соответствие с классификацией, предложенной Российскими клиническими рекомендациями: транссиндромальная, транснозологическая и хронологическая (2017).

Методы исследования. Помимо анамнестического и физикального обследования определяли липидный спектр по уровню общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), индекса атерогенности (ИА). Контроль углеводного обмена обеспечивался неоднократным исследованием гликемического профиля и гликированного гемоглобина (HbA1c). Инсулин, С-пептид определяли методом иммунохемилюминесценции. Отношение инсулин/С-пептид (И/С) – вычисленное значение, использовалось для оценки инсулина: эндогенный (И/С ≤ 1) или введен извне (И/С > 1). Инсулинорезистентность (ИР) определяли по индексу НОМА [уровень инсулина натощак (МЕ/мл) × глюкоза натощак (ммоль/л)/ 22,5] (норма - не более 2,5).

Определение антител к инсулину и глутаматдегидрогеназе не проводилось, так как эти показатели у пациентов с СД2 не имеют диагностической ценности (отсутствуют в сыворотке крови).

Специальные методы исследования. Для оценки коморбидности у пациентов использовалась кумулятивная шкала рейтинга заболеваний (Cumulative Illness Rating Scale, CIRS), согласно которой минимальная сумма баллов 0, максимальная 56 баллов. Критерии значений по CIRS (уровень коморбидности): 5–7 баллов – низкий; 8–10 баллов – средний; 11–13 баллов – высокий; 14–16 баллов – очень высокий.

Суточный мониторинг ЭКГ на аппарате Susuken, Япония, оснащенный программой для компьютерной обработки показателей временного и спектрального анализа. Оценивались не только абсолютные значения спектральных характеристик, но и относительные (LF/HF, HF%, LF%, VLF%, ULF%) и интегральные показатели (ИЦ – индекс централизации, ИАП – индекс активации подкорковых нервных центров).

Исследование функциональных резервов организма проводилось методом оценки базовой составляющей реабилитационного потенциала посредством определения морфофункционального индекса - МФИ по формуле (1) (патент на изобретение от

27.01.2009 № 2344751) с автоматизированной оценкой (Св. от 12.09.2007 №2007613898).

$$\frac{0,011P - 0,0101P^* + 0,014S - 0,0129S^* + 0,008D - 0,0074D^* + 0,0011A + 0,009W - 0,0083W^* - 0,0007H - 0,302}{0,7343 - 0,00178P^* - 0,00226S^* - 0,00129D^* - 0,00226A - 0,00145W^* + 0,00145H}, \quad (1)$$

где P – частота пульса (удары/мин.); P^* – частота пульса в пределах рассчитанной возрастной нормы (удары/мин.); S – систолическое артериальное давление в среднем за сутки (мм рт. ст.); S^* – систолическое артериальное давление в пределах рассчитанной возрастной нормы (мм ртутного столба); D – диастолическое артериальное давление в среднем за сутки (мм рт. ст.); D^* – диастолическое артериальное давление в пределах рассчитанной возрастной нормы (мм рт. ст.); W – масса тела на момент обследования (кг); W^* – масса тела идеальная для данного пациента (кг); H – рост пациента на момент обследования (см).

При значениях показателя $-1 < \text{МФИ} \leq 0$, функционирование организма не нарушено, при значениях $0 < \text{МФИ} \leq 1,0$ функционирование организма компенсировано за счет собственных функциональных ресурсов или медикаментозной коррекции, при значениях $\text{МФИ} > 1,0$ функционирование организма нарушено, собственные ресурсы организма истощены, а медикаментозные средства не полностью компенсируют имеющиеся нарушения.

Методы статистической обработки результатов исследования. Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (StatSoft Inc. версия 6.0, USA). Качественные переменные представлены в виде абсолютных и относительных частот встречаемости (%). Количественные переменные в 2 независимых группах сравнивались при нормальном типе распределения методом дисперсионного анализа ANOVA. Достоверность различий независимых групп по качественным признакам – непараметрическим методом с использованием двухстороннего точного критерия Фишера. За уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$.

При стратификации рисков рассчитывали относительный риск (RR) и отношение шансов (OR) по формуле Вольфа. Для оценки связи количественных и качественных показателей использовался статистический анализ графика поверхностей с использованием расстояния взвешенных наименьших квадратов. Данные представлялись в виде 3D-графиков.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Большинство пациентов при поступлении в стационар, предъявляли жалобы не типичные и, даже, на первый взгляд, не связанные с сахарным диабетом (Рисунок 2).

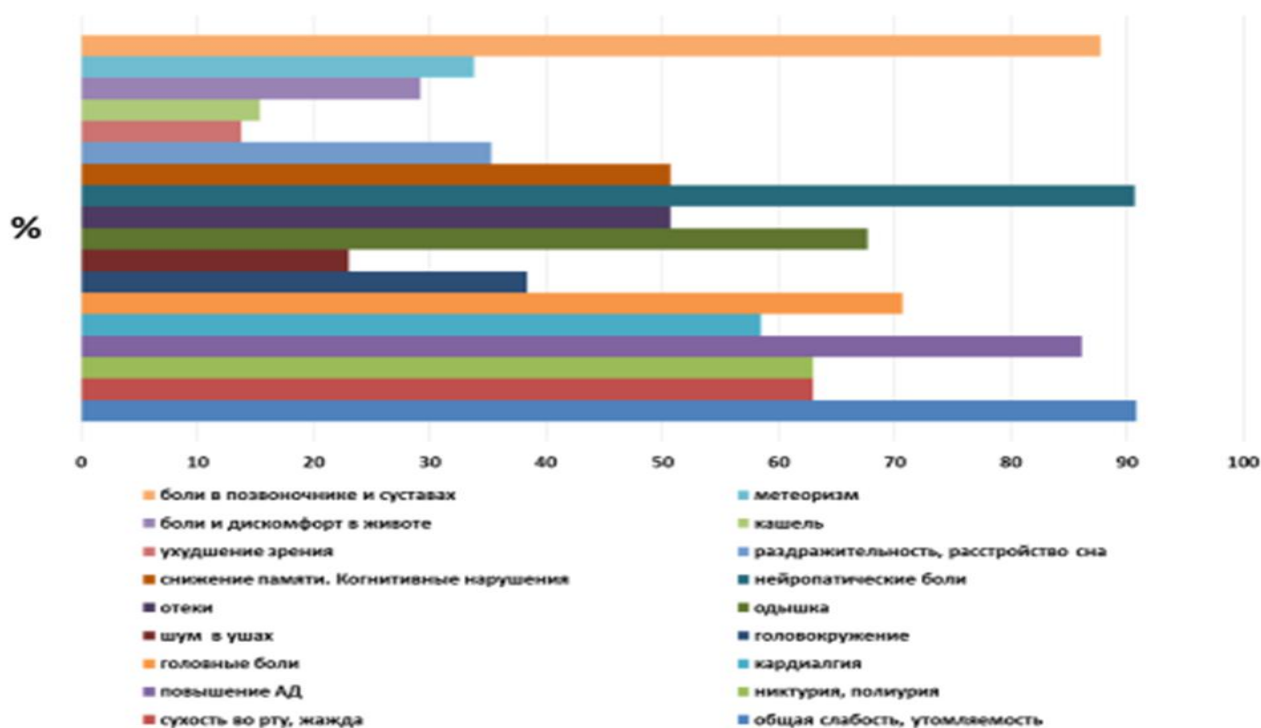


Рисунок 2 – Структура жалоб пациентов с СД2, поступивших на стационарное лечение

При исследовании структуры коморбидной патологии у пациентов с СД2 выявлено, что наиболее часто у лиц, получающих ПССП (группа сравнения) наблюдалась артериальная гипертензия (76,5%), заболевания печени (62,9%), мочевыделительной системы (23,5%), другие эндокринопатии (14,7%), а у пациентов, находящихся на инсулинотерапии (группы 1 и 2) – также часто встречалась артериальная гипертензия (80,8% и 77,6% соответственно), заболевания печени (71,3% и 62,3), но чаще, чем в группе сравнения, заболевания желудочно-кишечного тракта (20,5% и 17,5%) (Таблица 1). ХСН в два раза чаще отмечалась у пациентов, получающих инсулинотерапию. Также у пациентов группы 1 чаще регистрировалась патология опорно-двигательного аппарата (Таблица 2).

Как правило, множественность и разнообразие сопутствующей патологии затрудняет проведение системного анализа, а исследование по конкретным нозологиям не дает полного представления о состоянии пациента, поэтому в клинических исследованиях последних лет мы все чаще встречаем использование индексов коморбидности.

Таблица 2 – Структура сопутствующей патологии в группах обследованных пациентов

Сопутствующие заболевания (статистические распределения)	Группа наблюдения 1 (n = 73)		Группа наблюдения 2 (n = 85)		Группа сравнения (n = 81)	
	n (чел)	(%)	n (чел)	(%)	n (чел)	(%)
Заболевания дыхательной системы:	6	8,2	9	10,6	7	8,6
В т. ч. ХОБЛ	6	8,2	4	4,7	0	0
В т. ч. ХНБ	0	0	5	5,9	7	8,6

Заболевания сердечно-сосудистой системы:	59	80,8	66	77,6	62	76,5
В т. ч. АГ	57	78,1	65	76,4	62	76,5
В т. ч. ИБС	19	26,0	18	21,2	14	17,3
В т. ч. ХСН	44	60,3	49	57,6	31	38,3
Заболевания ЖКТ:	15	20,5	15	17,6	8	9,8
Хр. гастродуоденит	5	6,8	5	5,9	3	3,7
Язвенная болезнь желудка и 12 п.к.	4	5,5	4	4,7	2	2,5
Холецистит, ПХЭС, ЖКБ	4	5,5	5	5,9	6	7,4
Хр. панкреатит	5	6,8	4	4,7	6	7,4
Заболевания печени: хр. гепатит, гепатоз	52	71,3	53	62,3	51	62,9
Заболевания мочевыделит. системы	15	20,5	15	17,6	19	23,5
Заболевания опорно-двигательного аппарата	11	15,1	12	14,1	9	11,1
Другие эндокринные заболевания	7	9,6	8	9,4		14,7

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ПХЭС – постхолецистэктомический синдром; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ЖКБ – желчнокаменная болезнь.

Поэтому в нашем исследовании мы оценивали, как нозологическую коморбидность (структуру), так и уровень коморбидности по показателю CIRS, что позволило в дальнейшем оптимизировать полученные результаты и выявить наиболее значимые факторы риска. При анализе уровня коморбидности выявлены различия: в группе пациентов, получающих инсулин количество пациентов с высоким уровнем коморбидности (выше 10 баллов по шкале CIRS) составило 67,7% пациентов (107 чел.), а в группе сравнения – 45,7% (37 чел.). То есть уже на этом этапе подтвердилось предположение, что не столько структура коморбидности, сколько ее уровень имеют значение для формирования инсулиновой потребности. У нас есть все основания полагать, что группу наблюдения мы можем рассматривать как группу с высокой коморбидностью (более 50% пациентов имеют высокие значения CIRS), а группу сравнения мы можем считать группой с низким и средним уровнем коморбидности (менее 50% пациентов имеют высокие значения CIRS).

У пациентов групп наблюдения 1,2 и группы сравнения изучалась эффективность контроля углеводного обмена (достижение целевого уровня гликированного гемоглобина – HbA1c) по критериям Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). В группе наблюдения 1 индивидуальные цели лечения были достигнуты у 15,1% пациентов, в группе наблюдения 2 – у 9,4%, в группе сравнения – у 16,0% пациентов.

В группе наблюдения 1 в среднем доза получаемого инсулина находилась в пределах физиологической потребности и составила $26,2 \pm 4,1$ ЕД/сут, для пациентов группы наблюдения 2 – суточная доза инсулина была выше и находилась в пределах $73,7 \pm 7,3$ ЕД/сут. Сформированные клинические группы оказались полностью сопоставимы между собой по полу, возрасту и ИМТ – достоверных различий не выявлено ни по одному из этих критериев за исключением длительности наблюдения пациентов и

длительности приема инсулина внутри группы наблюдения. Однако некоторые отличия между группами по клиническим особенностям проявились уже на этом этапе (Таблица 3).

Таблица 3 – Характеристика клинических групп

Показатели	Группа наблюдения 1 (n = 73)	Группа наблюдения 2 (n = 85)	Группа сравнения (n = 81)
Возраст (годы)	62,08±1,9	63,11±3,7	58,18±4,1
ИМТ (кг/м ²)	29,95±2,1	31,30±1,8	33,60±2,3
CIRS (баллы)	8,8±0,62*	11,3±0,11*	7,3±0,41**
НОМА IR	4,5±0,5**	4,1 ±0,3**	5,7±0,4
НОМА b-c	96,5±5,5	64,0±6,3	141,4±5,5**
Целевой уровень HbA1c достигнут (% от числа пациентов)	15,1	9,4	16,0

Примечания: ИМТ – индекс массы тела; CIRS – индекс коморбидности; НОМА IR – индекс инсулинорезистентности; HbA1c – гликированный гемоглобин; * – достоверность различий < 0,01 в группах 1 и 2; ** – достоверность различий < 0,01 в группах наблюдения и сравнения.

И если у пациентов в первой группе корреляция между ИМТ и дозой инсулина просматривалась у 70% пациентов, то в группе 2 показатель корреляции был ниже (Рисунок 3). У пациентов группы наблюдения 2 также не было выявлено отчетливой связи между ИМТ и потребной дозой инсулина, что позволяло думать о влиянии дополнительных факторов на суточную потребность в эндогенном инсулине.

У пациентов группы 2 средние значения показателей ИМТ и CIRS оказались достоверно выше, чем у пациентов 1-й группы наблюдения и группы сравнения. По уровню значений показателя ИР, против ожидания, различий в группах 1 и 2 выявлено не было, хотя в группе сравнения уровень ИР был несколько выше. Хорошо известно, что продукция эндогенного инсулина зависит от массы тела человека (ИМТ) и эта тенденция сохраняется и у больных СД2.

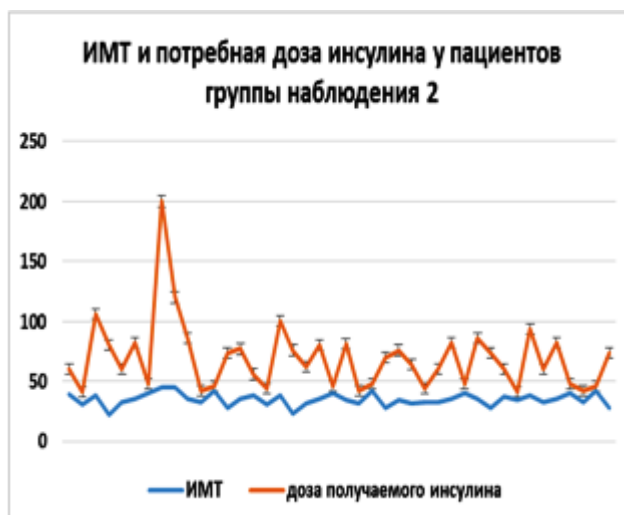
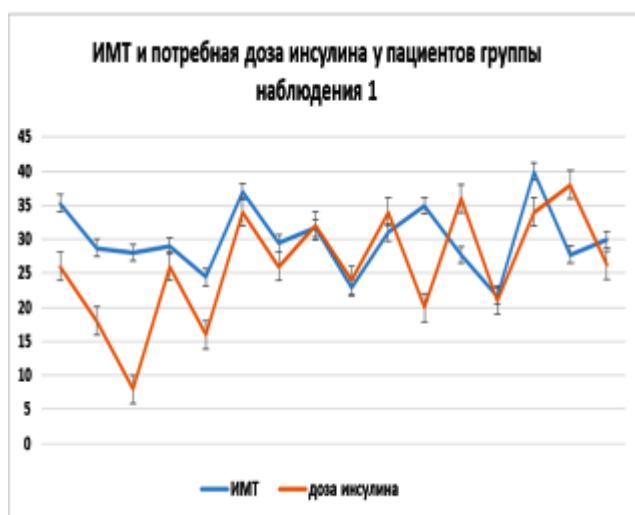


Рисунок 3 – Сравнение графиков значений по дозам получаемого инсулина и индекса массы тела (ИМТ) у пациентов групп наблюдения 1 и 2

Однако более значимым в нашем исследовании нам показалось изучение взаимосвязи между уровнем экзогенно-вводимого инсулина и ИМТ у наших пациентов. И как показали наши исследования в группе наблюдения 1, где пациенты получали дозу инсулина менее 40 Ед/сутки четкой зависимости между ИМТ и дозой получаемого инсулина выявлено не было, что свидетельствовало о достаточности остаточной секреции инсулина в организме самого пациента. Мы проверили полученные данные с использованием метода компьютерного моделирования – построения графиков поверхности. Корреляция между ИМТ и потребной дозой инсулина не имела выраженной зависимости, но значение имела длительность заболевания (Рисунок 4.).

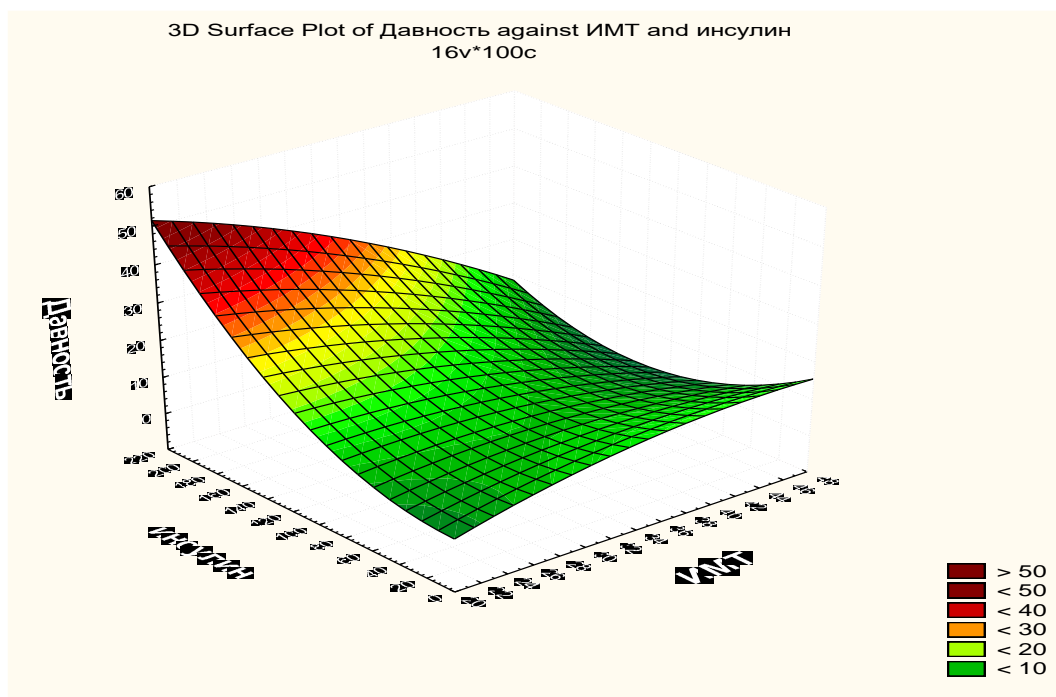


Рисунок 4 – 3D-график зависимости дозы вводимого инсулина от ИМТ и давности заболевания

Мы получили подтверждение, построив аналогичные графики в группах 1 и 2. У пациентов с сохранившейся продукцией собственного инсулина не было выявлено зависимости получаемой дозы инсулина от давности заболевания и ИМТ, но подтверждена связь с возрастом пациентов. Ассоциированная с возрастом ИР явление известно и подтверждено исследованиями Peters с соавторами еще в 1989 году. А вот у пациентов, которым для компенсации углеводного обмена требовалась доза выше физиологической потребности (группа 2) величина этой дозы зависела и от длительности заболевания и от ИМТ. Основная причина, по нашему мнению – это снижение продукции собственного инсулина и зависимость от поступающего извне. В этом случае начинали работать стандартные механизмы обеспечения потребности в инсулине из расчета на килограмм массы тела и влияния физиологического снижения чувствительности к инсулину в старших возрастных группах. Прогнозирование формирования вторичной ИР, таким образом, одновременно является и показателем оценки снижения продукции собственного

инсулина. А изучение факторов, влияющих на этот процесс, позволяет составить своевременный прогноз.

Особенности клинических и гормонально-метаболических показателей у пациентов сравниваемых групп. Общеклинические и метаболические показатели у наших пациентов изучались с позиций наличия корреляционных отношений с тяжестью течения, давностью заболевания, уровнем коморбидности и реабилитационными возможностями организма. Практически все оцениваемые показатели у пациентов обеих групп оказались в пределах референсных значений, за исключением СОЭ. У пациентов, получающих ПССП по сравнению с пациентами, получающими инсулинотерапию, выше был общий уровень лейкоцитов ($7,45 \pm 1,42 \times 10^9/\text{л}$ и $6,79 \pm 1,13 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,010$) и тромбоцитов ($212,1 \pm 72,6 \times 10^9/\text{л}$ и $196,2 \pm 62,8 \times 10^9/\text{л}$, $p > 0,080$), что можно расценить как тенденцию к снижению иммунологических реакций у пациентов группы наблюдения и влиянию высокого уровня транссиндромальной и хронологической коморбидности. А более высокий уровень лимфоцитов в абсолютных значениях количества клеток у пациентов группы наблюдения ($5,37 \pm 0,61 \times 10^3/\text{л}$ против $4,49 \pm 0,33 \times 10^3/\text{л}$, $p < 0,001$) подтвердил это предположение. Принципиальной разницы между показателями общеклинического анализа крови в группах наблюдения 1 и 2 мы не выявили.

Несмотря на интенсифицированную терапию у пациентов, получающих инсулин, реже удавалось достигнуть целевых значений гликемии: выше были показатели постпрандиальной и тощаковой гликемии и уровень HbA1c. В обеих анализируемых группах наблюдалась выраженная дислипидемия в сравнении с показателями группы контроля, но у пациентов, получающих инсулин выше были значения ЛПНП, ЛПОНП и триглицеридов. Собственно, полученные данные подтвердили мнение других исследователей, что липидный обмен оказывает влияние на продукцию инсулина, а дислипидемия – значимый фактор риска прогрессирования сахарного диабета, а, следовательно, и формирования инсулиновой потребности.

Мезенхимально-воспалительные проявления со стороны печени были более явными у пациентов, получающих ПССП. Щелочная фосфатаза в группах наблюдения и сравнения была выше, чем в группе контроля, хотя и не превышала пределы референсных значений. У пациентов группы наблюдения этот показатель был выше, чем в группе сравнения, что мы связываем с проявлениями застоя желчи у пациентов. Причин для этого может быть, как минимум две: прогрессирование гастроинтестинальной формы ДАН и прекращение приема препаратов (метформина и инкретинов) в связи с назначением инсулинотерапии. А более высокий уровень фибриногена у пациентов группы наблюдения свидетельствует о том, что назначение инсулинотерапии не решает проблему высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний.

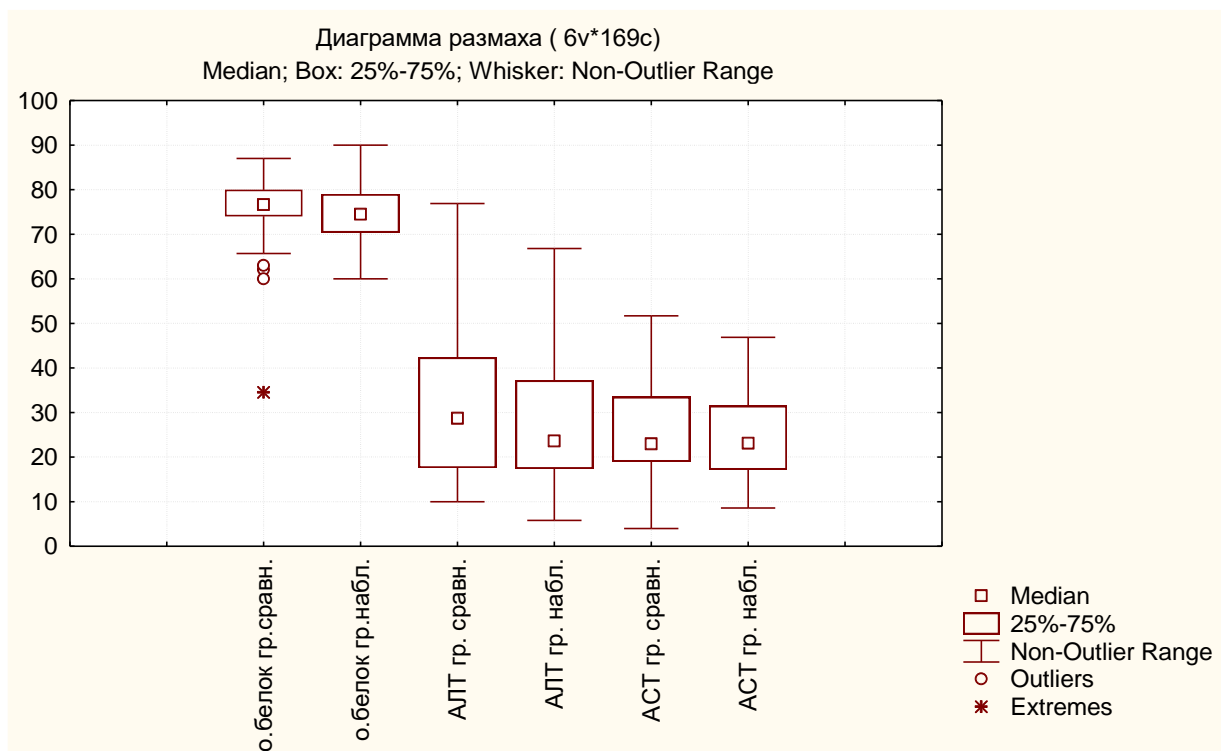


Рисунок 5 – Диаграмма размаха в сравниваемых группах по критерию содержания общего белка и трансаминаз в крови

Диаграмма размаха (Рисунок 5) подтверждает дисперсионным анализом результаты биохимических показателей, полученные при анализе сравнительном.

Корреляция продукции гормонов и качества компенсации у больных СД2.

При оценке компенсации в группе наблюдения была установлена связь с показателями С-пептида. Оценка секреции эндогенного инсулина в этом случае была затруднена, и мы провели анализ между критериями компенсации и дозой вводимого экзогенного инсулина в группе наблюдения (Таблица 4).

Таблица 4 – Корреляция уровня экзогенного инсулина (суточная доза) и качества компенсации у пациентов группы наблюдения

	<i>Factor-1</i>
<i>HbA1c</i>	-0,829879
<i>C-пептид</i>	0,800119
<i>Инсулин (сут)</i>	0,267483
<i>Expl. Var</i>	1,400436
<i>Prp. Totl</i>	0,466812

Примечание: Factor Loadings (Unrotated) (Spreadsheet1) Extraction: Principal components (Marked loadings are >,700000).

В результате корреляция с уровнем С-пептида оказалась еще более высокой, а с дозой вводимого инсулина умеренной силы. Однако все эти результаты не вносят каких-то новых представлений в уже известные механизмы. Так же, как и результаты кластерного анализа связи между компенсацией диабета, уровнем продукции эндогенного инсулина (С-пептид) и потребной дозой вводимого инсулина (Рисунок 6).

Однако, учитывая степень корреляционной связи между качеством компенсации и дозой вводимого инсулина в группе наблюдения, можно предположить, что существенное

значение имеют другие дополнительные факторы влияния на качество компенсации, а именно структура и уровень коморбидной патологии.

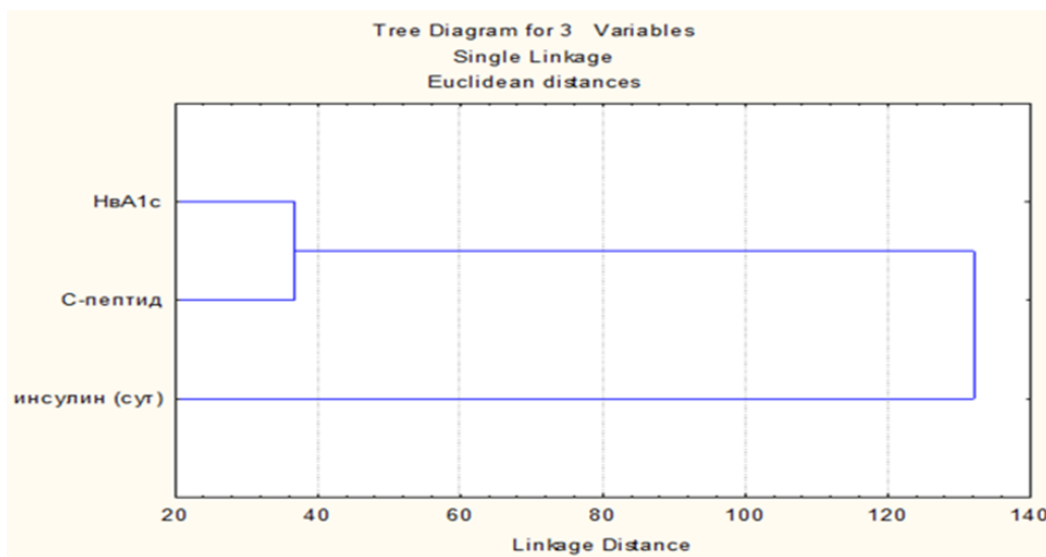


Рисунок 6 – Кластерный анализ взаимосвязи уровня экзогенного инсулина и компенсации СД2

Чтобы исключить влияние уже известных факторов, таких как длительность сахарного диабета, неудовлетворительный контроль гликемии и высокий ИМТ, а сосредоточиться на выявлении факторов, которые изначально можно было бы расценить, как *дополнительные* факторы риска формирования ИП, мы сформировали группу пациентов с впервые выявленным СД. Понятие «впервые выявленный сахарный диабет» имеет вполне конкретный смысл. В эту группу в процессе диспансерного наблюдения включают пациентов, у которых манифестация заболевания произошла в течение последнего года (допустимо использование термина – до 2 лет от даты установления диагноза). Таких пациентов под нашим наблюдением оказалось 36 человек, которых в зависимости от проводимой терапии мы поделили на две группы – получающих ПССП и получающих инсулинотерапию. В каждой группе мы проводили анализ по оценке показателей трансиндромальной (ретинопатия, ангиопатия, нейропатия, нефропатия) и трансонологической коморбидности (ИБС, артериальная гипертензия, жировой гепатоз). Мы не присваивали этим группам специальные номера или названия, т.к. в последующем эти пациенты рассматривались в соответствующих клинических группах. А на данном этапе нас интересовал поиск факторов, которые изначально можно было бы расценить как факторы риска формирования ИП (Таблица 5).

Таблица 5 – Сравнительная характеристика пациентов с впервые выявленным СД2 типа, получающих ПССП (n = 25) и инсулинотерапию (n = 11) по структуре осложнений, наличию сопутствующей патологии и качеству компенсации

	Пациенты с впервые выявленным СД2 на ПССП	Пациенты с впервые выявленным СД2 инсулинотерапия	Z	P
Ретинопатия (%)	44	63,6	0,77	0,471
Нефропатия (%)	12	54,5	2,29	0,022

Ангиопатия н/к (%)	80	81,8	-0,33	0,740
Периферическая нейропатия (%)	68	100	1,69	0,091
Энцефалопатия (%)	56	81,8	1,11	0,268
ДАН (%)	40	81,8	1,95	0,050
ИБС (%)	16	27,3	0,33	0,740
АГ (%)	36	54,5	0,67	0,503
Жировой гепатоз (%)	32	72,7	1,90	0,057
Неудовлетворительная компенсация СД (%)	64	100	1,88	0,060
Сопутствующие заболевания (%)	36	45,5	0,17	0,867

Примечание: ДАН – диабетическая автономная нейропатия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; АГ – артериальная гипертония; ПССП – пероральные сахароснижающие средства; Z – статистический критерий для проверки гипотез о средних величинах; p – уровень статистической значимости.

На основании полученных данных мы можем утверждать, что к числу факторов, приводящих к раннему назначению инсулинотерапии можно отнести ДАН и диабетическую нефропатию. Близкие к значимым критериям по уровню достоверности оказались критерии - жировой гепатоз и компенсация СД2. Качество компенсации как отдельный фактор мы не анализировали, поскольку НвА1с выше 9% уже являлся показанием для назначения инсулинотерапии. Не исключено, что причиной неудовлетворительной компенсации СД, приводящей к назначению инсулинотерапии, являлось не диагностированное или не принятое во внимание хроническое воспалительное заболевание, о чем свидетельствуют более высокие значения показателей общего уровня лейкоцитов, процентного содержания сегментоядерных нейтрофилов и СОЭ у пациентов, получающих инсулин (Таблица 6). А вот уровень лимфоцитов у пациентов, получающих инсулинотерапию, был ниже, что позволило не ставить под сомнение диагностированный тип сахарного диабета как тип 2 (позволяло исключить LADA-диабет). Возраст пациентов в обеих группах также позволял не проводить дополнительного анализа для исключения аутоиммунного СД1. Средний возраст в группе пациентов, получающих ПССП – 50,56±4,3 г., в группе, получающей инсулинотерапию – 47,64±3,8 г. (p > 0,05).

Таблица 6 – Показатели анализа крови у пациентов сравниваемых групп с впервые выявленным СД2 типа, получающих ПССП (n = 25) и инсулинотерапию (n = 11)

	<i>Пациенты с впервые выявленным СД2 на ПССП</i>	<i>Пациенты с впервые выявленным СД2 инсулинотерапия</i>	<i>t</i>	<i>P</i>
Эритроциты (×10 ¹² /л)	4,49±0,37	4,34±0,18	1,27	0,212
Гемоглобин (г/л)	135,77±11,4	135,62±7,1	0,04	0,968
Лейкоциты (×10 ⁹ /л)	6,98±0,91	7,86±0,43	-3,04	0,004
Эозинофилы (%)	2,75±0,11	0	–	–
Нейтрофилы (%)	57,01±4,18	64,00±3,22	-4,93	< 0,001
Лимфоциты (%)	33,38±1,41	27,02±1,14	13,16	< 0,001
Моноциты (%)	7,12±0,55	8,33±0,18	-7,08	< 0,001

СОЭ (%)	14,50±2,33	17,09±1,81	-3,27	0,002
---------	------------	------------	-------	-------

Примечание: ПССП – пероральные сахароснижающие средства; t – критерий соответствия для независимых выборок при правильном распределении; P – достоверность различий.

Факторы риска формирования инсулиновой потребности. Корреляция между ИМТ и потребной дозой инсулина не имела выраженной зависимости, но значение имела длительность заболевания. Оценивая вклад каждого фактора риска, мы выявили, что значение имела не только длительность заболевания, но и ИК (Таблица 7).

Таблица 7 – Риск формирования инсулиновой потребности (ИП) в зависимости от клинических особенностей заболевания

Параметры	ИП+ (n = 158)	ИП- (n = 81)	RR	CI 95%	OR	CI 95%
Длительность СД ≥ 5	47/0,30	15/0,19	1,54	0,94–2,53	1,76	0,93–3,32
Длительность СД ≥ 10	77/0,49	10/0,12	3,94	2,16–7,21	6,75	3,25–14,03
ИМТ ≥ 30	90/0,57	54/0,67	0,85	0,69–1,09	0,66	0,38–1,16
НвА1 ≥ 7%	128/0,81	57/0,70	1,15	0,98–1,35	1,79	0,96–3,34
CIRS ≥ 10	40/0,25	24/0,30	0,93	0,75–1,15	0,81	0,44–1,46
CIRS ≥ 14	67/0,42	13/0,16	1,46	1,24–1,72	3,85	1,97–7,54

Примечания: ИП «+» – инсулинопотребный СД2; ИП «-» – инсулиновая потребность отсутствует.

К числу значимых факторов риска из особенностей клинического течения заболевания можно отнести длительность СД2 типа более 10 лет (RR = 3,94; p < 0,001), хотя риск формирования ИП начинает расти уже через 5 лет после манифестации и, помимо всего прочего, это свидетельствует о том, что нет у нас на сегодняшний день достаточно эффективных методов лечения первичной ИР. И, независимо от длительности заболевания, уровень коморбидности выше 14 баллов по CIRS увеличивает шансы на назначение инсулинотерапии в 3,14 раза (Таблица 7). А вот ИМТ, вопреки ожиданиям, не имел статистически значимого влияния на повышение риска формирования ИП, напротив проявлялся как протективный фактор (RR = 0,85; p < 0,001). Конечно, таковым он фактически не является и не может являться, но, косвенно подтверждая высокий уровень первичной ИР, может служить маркером функциональной сохранности β-клеток.

В последующем мы оценивали и сравнивали влияние поздних осложнений СД2 и ИК на формирование ИП. В нашем исследовании риск формирования инсулиновой потребности положительную ассоциацию ретинопатией (RR = 2,64; p = 0,000), и шансы на назначение инсулина у этих пациентов были значительно выше (OR = 14,63; X² = 151,6). У пациентов с нефропатией RR = 2,18 (p = 0,005) и в 5 раз увеличивался риск формирования инсулиновой потребности в дальнейшем (OR = 5,35; p = 0,008). ДАН имела небольшую положительную ассоциацию по RR (RR = 1,31; p = 0,005), но влияла на увеличение шансов (OR = 2,42; p = 0,03). Показатель RR по диабетической периферической ангиопатии, периферической нейропатии и энцефалопатии приближался по значениям к 1, что свидетельствовало об отсутствии ассоциации по этим признакам (Таблица 8).

Таблица 8 – Риск формирования инсулиновой потребности в зависимости от осложнений СД

Параметры	ИП+ (n = 158)	ИП- (n = 81)	RR	CI 95%	OR	CI 95%
Ретинопатия	139/0,88	27/0,33	2,64	1,93–3,61	14,63	7,52–28,47
Нефропатия	115/0,73	27/0,33	2,18	1,58–3,01	5,35	2,99–9,55
Периферическая ангиопатия	147/0,93	63/0,78	1,19	1,05–1,35	3,82	1,71–8,55
Периферическая полинейропатия	155/0,98	69/0,85	1,15	1,05–1,26	8,98	2,45–32,85
Диабетическая энцефалопатия	140/0,89	67/0,83	1,07	0,96–1,20	1,62	0,76–3,46
ДАН	123/0,78	48/0,59	1,31	1,08–1,60	2,42	1,35–4,32

Примечания: ИП «+» – инсулинпотребный СД 2-го типа; ИП «-» – инсулиновая потребность отсутствует; ДАН – диабетическая автономная нейропатия.

Было установлено, что, чем выше CIRS, тем чаще возникает потребность в назначении инсулина. У пациентов группы 1 были отмечены более высокие значения уровня коморбидности (CIRS 16,7±2,1) по сравнению с аналогичным показателем группы 2 (9,3±1,7; $p < 0,01$). Выявлено, что между CIRS и формированием ИП существует прямая корреляция ($r = 0,48$; $p < 0,001$). И уровень коморбидности имел гораздо большее значение, чем даже выраженность тех осложнений, влияние которых на формирование инсулиновой потребности было доказано (ретинопатия, нефропатия, автономная нейропатия). Риск формирования ИП был значительно выше у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (RR = 1,92; $p < 0,001$) и с хронической сердечной недостаточностью (RR = 1,54; $p < 0,001$).

Таблица 9 – Риск формирования ИП в зависимости от структуры коморбидной патологии

Параметры	ИП+ (n = 158)	ИП- (n = 81)	RR	CI 95%	OR	CI 95%
Заболевания дыхательной системы	15/0,095	7/0,086	1,01	0,46–2,58	1,1	0,43–2,84
ИБС	36/0,227	14/0,173	1,32	0,76–2,29	1,41	0,71–2,8
АГ	122/0,778	62/0,765	1,00	0,87–1,17	1,04	0,55–1,96
ХСН	93/0,601	31/0,383	1,54	1,13–2,09	2,3	1,33–3,99
Заболевания ЖКТ	30/0,205	8/0,098	1,92	0,92–3,99	2,1	0,93–4,91
Гепатоз, гепатит	113/0,715	51/0,629	1,14	0,93–1,38	1,48	0,84–2,61
Заболевания мочевыделительной системы	30/0,190	19/0,235	0,81	0,48–1,35	0,76	0,39–1,46
Заболевания опорно-двигательного аппарата	24/0,152	9/0,111	1,37	0,67–2,80	1,43	0,63–3,25
Другие эндокринные заболевания	15/0,097	12/0,148			0,64	0,31–1,30

Примечания: ИП «+» – сформировалась инсулиновая потребность; ИП «-» – инсулиновая потребность отсутствует. АГ – артериальная гипертензия; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

А вот наличие других эндокринных заболеваний оказывало протективное влияние в отношении риска возникновения инсулиновой потребности (RR = 0,64; $p < 0,001$). Меньше оказалось в группе наблюдения лиц с хроническими воспалительными заболеваниями мочевыделительной системы (Таблица 9). Полученные данные позволяют думать, что не всем пациентам мы можем обеспечить адекватный контроль диабета без применения инсулинотерапии и, в первую очередь, пациентам с высоким уровнем коморбидности.

Факторы риска формирования вторичной инсулиновой недостаточности.

Отдельную проблему представляет прогрессирующее нарастание ИП у некоторых

пациентов с СД2, получающих инсулинотерапию. Как показали результаты наших исследований, в этом случае также имеют значение особенности течения заболевания (Табл.10).

Таблица 10 – Риск формирования вторичной ИР в зависимости от клинических особенностей заболевания

Параметры	ВИР+ (n = 73)	ВИР- (n = 85)	RR	CI 95%	OR	CI 95%
Длительность СД \geq 5	31/42	16/69	2,26	1,35–3,78	3,18	1,56–6,51
Длительность СД \geq 10	51/22	26/59	2,28	1,60–3,25	5,26	2,66–10,39
ИМТ \geq 30	37/36	53/32	0,81	0,61–1,08	0,62	0,33–1,17
НвА1 \geq 7%	71/2	57/28	1,4	1,24–1,69	17,4	3,98–76,32
CIRS \geq 10	21/52	22/62	1,11	0,67–1,85	1,15	0,57–2,33
CIRS \geq 14	64/9	44/41	1,6	1,35–2,12	6,62	2,92–15,00

Примечания: ВИР «+» – СД 2-го типа с вторичной инсулинорезистентностью; ВИР «-» – вторичная инсулинорезистентность отсутствует; CIRS – показатель по шкале кумулятивного рейтинга заболеваний; НвА1 – гликированный гемоглобин; ИМТ – индекс массы тела

Для формирования вторичной ИР значимыми факторами оказались те же критерии, что и для формирования ИП (Таблица 11). А из осложнений наибольшее значение имело наличие ДАН, что подтверждало влияние регуляторных нарушений на формирование вторичной ИР (Таблица 11).

Таблица 11 – Риск формирования вторичной ИР и транссиндромальная коморбидность

Параметры	ВИР+ (n = 73)	ВИР- (n = 85)	RR	CI 95%	OR	CI 95%
Ретинопатия	69/4	70/15	1,15	1,03–1,28	3,69	1,17–11,70
Нефропатия	59/14	56/29	1,23	1,01–1,48	2,18	1,04–4,55
Периферическая ангиопатия	71/2	76/9	1,09	1,00–1,18	4,2	0,87–20,12
Периферическая полинейропатия	73/0	82/3	1,04	0,99–1,08	–	–
Диабетическая энцефалопатия	73/0	67/18	1,27	1,14–1,42	–	–
ДАН	73/0	50/15	1,7	1,42–2,03	–	–

Примечания: ВИР «+» – СД 2-го типа с вторичной инсулинорезистентностью; ВИР «-» – вторичная инсулинорезистентность отсутствует; ДАН – диабетическая автономная нейропатия.

Когда мы изучали связь вторичной ИР с антропометрическими показателями, уровнем коморбидности и сохранностью ФР, оказалось, что доза вводимого инсулина имеет выраженную зависимость от показателя CIRS и даже может быть описана формулой (см. над графиком) (Рисунок 7). Последующий математический анализ с использованием методов компьютерного моделирования позволил предложить способ расчета потребной дозы инсулина при СД2 и сформировавшейся инсулиновой зависимости (патент № 2018131473/04(051313)).

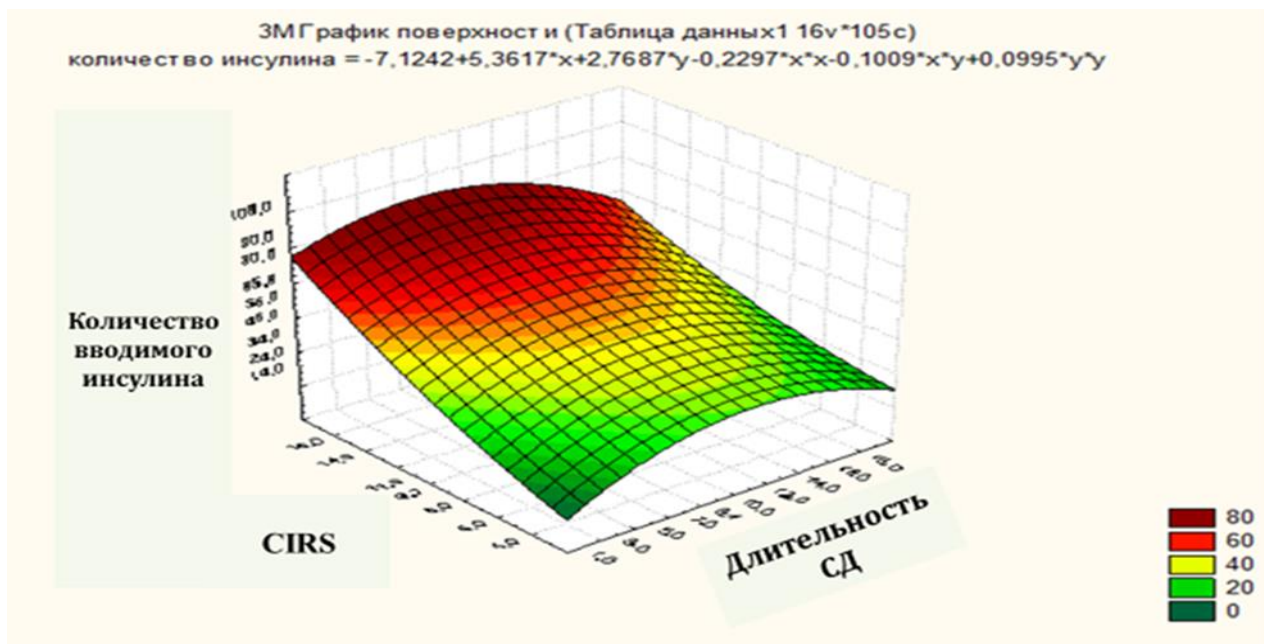


Рисунок 7 – 3D-график зависимости дозы вводимого инсулина от CIRS

Таблица 12 – Соотношение ИК и показателей СКГ у пациентов с СД2

Показатели гликемического контроля	Показатель CIRS (баллы)				P ₅
	5–7 n = 16	8–10 n = 24	11–13 n = 23	14–16 n = 27	
Гликемия препрандиальная (ммоль/л) после стационарного этапа	7,14±1,13	6,91±0,98	8,54±1,73	11,31±2,17	< 0,001
Гликемия препрандиальная (ммоль/л) через 1,5 мес. при стандартном контроле гликемии	n = 9 6,25±0,78	n = 15 6,18±0,91	n = 14 8,32±1,22	n = 15 10,42±1,98	< 0,001
Гликемия препрандиальная (ммоль/л) через 1,5 мес. (интенсифицированный контроль гликемии)	n = 7 6,11±1,15	n = 9 5,89±1,12	n = 9 7,41±1,41	n = 12 9,44±1,55	< 0,001
P ₁	0,048	0,026	0,680	0,197	
P ₂	0,058	0,015	0,092	0,010	
Гликемия постпрандиальная (ммоль/л) после стационарного этапа	8,11±2,21	7,19±1,34	9,02±2,58	11,21±3,01	< 0,001
Гликемия постпрандиальная (ммоль/л) через 1,5 мес. при стандартном контроле гликемии	n = 9 7,81±1,74	n = 15 6,93±1,21	n = 14 8,22±2,01	n = 15 9,81±1,85	< 0,001
Гликемия постпрандиальная (ммоль/л) через 1,5 мес. (интенсифицированный контроль гликемии)	n = 7 7,34±1,55	n = 9 6,73±1,34	n = 9 8,16±1,87	n = 12 8,91 ±1,21	< 0,001
P ₃	0,730	0,545	0,329	0,10	
P ₄	0,415	0,387	0,372	0,015	

Примечания: за уровень статистической значимости принимались значения $P < 0,01$; P₁ – уровень статистической значимости изменений внутри группы в динамике по уровню препрандиальной гликемии при стандартном контроле гликемии; P₂ – уровень статистической значимости изменений внутри группы в динамике по уровню препрандиальной гликемии при интенсифицированном контроле гликемии; P₃ – уровень статистической значимости изменений внутри группы в динамике по уровню постпрандиальной гликемии при стандартном контроле гликемии; P₄ – уровень статистической значимости изменений внутри группы в динамике по уровню постпрандиальной гликемии при интенсифицированном контроле гликемии; P₅ – уровень статистической значимости различий в группах с низким и средним уровнем коморбидности (5–10 баллов) по отношению к группе с очень высоким уровнем коморбидности (14–16 баллов). СКГ – самоконтроль гликемии.

Для выявления взаимосвязи между уровнем коморбидности и достижением целевых показателей гликемического контроля пациенты оставались под наблюдением в течение 6–18 месяцев после выписки из стационара (Таблица 12). При этом была выделена группа интенсивного наблюдения в течение 1,5 месяцев после выписки из стационара (90 пациентов), которые были распределены на четыре подгруппы в зависимости от уровня коморбидности. Первое исследование показателей препрандиальной и постпрандиальной гликемии проводилось после завершения этапа стационарного лечения. 53 человека регулярно контролировали гликемию в соответствии со стандартами, 37 чел. - проводили интенсифицированный самоконтроль (СКГ) 4 раза в сутки. Принципиальное значение интенсифицированный СКГ имел для пациентов с CIRS > 14 баллов и позволил достигнуть адекватных значений препрандиальной гликемии ($p = 0,010$ против $p = 0,197$ в группе стандартного СКГ) (Таблица 12). Аналогичная тенденция прослеживалась по уровню постпрандиальной гликемии ($p = 0,015$ против $p = 0,100$ соответственно). У пациентов с низким и средним уровнем ИК интенсифицированный контроль гликемии не показал явных преимуществ перед стандартным. Прослеживается достаточно явная зависимость между показателями гликемического контроля натощак и уровнем CIRS (баллы), коэффициент корреляции составил $r = 0,56$ ($p < 0,0001$), связь между показателями постпрандиальной гликемии и уровнем CIRS также была достаточно высокой – $r = 0,45$ ($p < 0,0001$). Интенсификация контроля имела положительное влияние на динамику препрандиальной и постпрандиальной гликемии, хотя и не обеспечивала полностью достижение целевых уровней гликемии.

Повышение потребности в дозе инсулина происходило параллельно с уменьшением функциональных резервов. Количество пациентов с низким уровнем ФР в группе наблюдения 2 составило около 40 % (Рисунок 8). В этой группе практически не оказалось пациентов с высокими ФР.

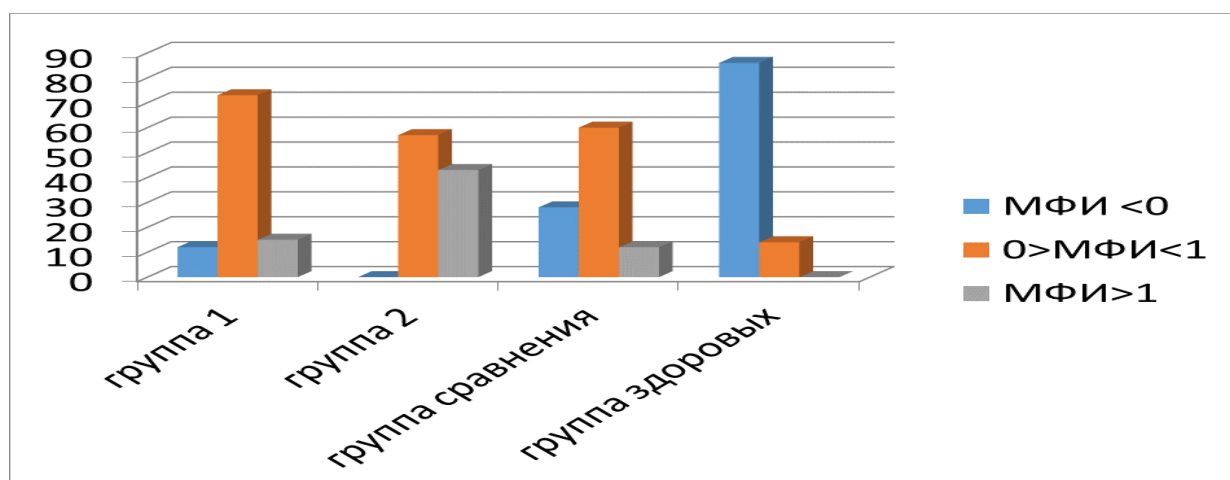


Рисунок 8 – Сохранность функциональных резервов у пациентов различных групп

МФИ – морфофункциональный индекс. МФИ<0 – уровень ФР высокий, 0>МФИ<1 – уровень ФР удовлетворительный, МФИ>1 – уровень ФР низкий.

По результатам исследования нами был предложен алгоритм отбора пациентов в группу риска по формированию инсулиновой потребности и тактики ведения этих пациентов (Рисунок 9).



Рисунок 9 – Алгоритм отбора пациентов в группу риска по формированию инсулиновой потребности и тактики ведения этих пациентов

Полученные данные показывают, что СД2 изначально коморбидное заболевание, которое начинается с нарушений в системе метаболической регуляции (гипергликемия, дислипидемия, оксидативный стресс) и приводит к раннему развитию генерализованного сосудистого поражения, но, при этом, очень быстро вовлекаются в патологический процесс и другие регулирующие системы - нервная и иммунная, а влияние дополнительных эндогенных факторов (ИК и низкая сохранность ФР) способствует быстрому прогрессированию заболевания, препятствует достижению целевых значений показателей гликемического контроля. Использование методов системной диагностики (оценка коморбидности, ФР) позволило выявить дополнительные факторы, которые оказывают влияние на формирование ИП и вторичной ИР и предложить их в качестве дополнительных критериев в оценке компенсации СД.

Выводы

1. Инсулиновая потребность у больных сахарным диабетом формируется под воздействием провоцирующих факторов, к числу которых относятся длительность заболевания более 10 лет, наличие хронических воспалительных заболеваний в организме, а количество требуемого инсулина определяется не только экзогенными (характер питания, качество компенсации сахарного диабета), но и эндогенными

факторами – уровень коморбидности, сохранность функциональных резервов, состояние механизмов вегетативной регуляции.

2. Наиболее часто инсулиновая потребность формируется у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа при наличии таких осложнений как автономная нейропатия (RR = 1,31) и жировой гепатоз (RR = 2,1), а вторичная инсулинорезистентность – при наличии автономной нейропатии (RR = 1,7).

3. Уровень коморбидности по шкале CIRS выше 14 баллов увеличивает риск развития вторичной инсулинорезистентности более, чем в 1,5 раза (RR = 1,6), а снижение функциональных резервов (МФИ \geq 1,0) – в 3,5 раза (RR = 3,55).

4. Формирование у пациента вторичной инсулинорезистентности оказывает влияние на эффективность проводимой антигипергликемической и гипогликемизирующей терапии – в группе пациентов, получающих инсулин в дозе более 40 ед/сут, удовлетворительная компенсация заболевания была отмечена только у 9,3% пациентов (в группе, получающей пероральные сахароснижающие препараты 33%, в группе получающих инсулинотерапию в пределах 40 Ед/сут – 29%).

5. Выявлена корреляция между нарушением вегетативной регуляции и снижением уровня функциональных резервов с одной стороны и увеличением риска развития осложнений, и уменьшением эффективности реабилитации и лечения с другой.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

- 1. Уалиханова А.У. Методы общеклинической лимфологии в коррекции андрогенной недостаточности у пациентов с метаболическим синдромом / Сулейменов Е.А., Уалиханова А.У., Телеспаяев С.М. // Совр. проблемы науки и образования. 2015. № 1.**
- 2. Уалиханова А.У. Функциональное состояние гепатобилиарной системы и реабилитационные возможности организма у пациентов с сахарным диабетом 1 типа / Ахмадуллина Г.И., Курникова И.А., Сергеев В.Н., Попов П.С., Уалиханова А.У., Михайлов В.И. // Терапевт. 2016, №2. С. 21–29.**
- 3. Уалиханова А.У. Оценка эффективности использования глюкометра Сателлит Экспресс для контроля гликемии у больных сахарным диабетом/Курникова И.А., Мавлялиева Э.Р., Моргунов Л.Ю., Уалиханова А.У., Сурикова М.А., Бондарева Ю.С., Маковой И.Н. / Эффективная фармакотерапия. 4/2016. Эндокринология №1. С. 16–20.**
- 4. Уалиханова А.У. Уровень коморбидности и эффективность медицинской реабилитации больных СД 2 типа / Курникова И.А., Ахмадуллина Г.И., Зыкина С.А., Никишова Т.В., Уалиханова А.У. и др. // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2016. № 12. С. 10–16 (7/4 с.).**
- 5. Уалиханова А.У. Вторичная инсулинорезистентность – проблемы диагностики / Уалиханова А.У., Курникова И.А., Мавлялиева Э.Р., Мелешкевич Т.А. // Материалы I Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы клинической медицины», г. Талдыкорган, 2016. – С. 175–176.**
- 6. Уалиханова А.У. Вторичная инсулинорезистентность в диагностике сахарного диабета 2 типа / Курникова И.А., Уалиханова А.У., Мавлялиева Э.Р., Моргунов Л.Ю., Мелешкевич Т.А. // Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической**

- конференции «Медицина и фармакология: научные приоритеты ученых», Пермь, 25 ноября 2016 г., 2016. Пермь: Федеральный центр науки и образования ЭВЕНСИС. С. 105–107.
7. Уалиханова А.У. Medicamental and Non-medicamental Therapy methods in overcoming secondary insulin resistance in patients with DT2 / Ualihanova A.U., Meer T.P., Kurnikova I.A. // Современная парадигма научного знания: актуальность и перспективы : материалы 4-й международной научно-практической конференции. М., 2016. С. 231-233.
8. Уалиханова А.У. Клинико-метаболические показатели больных сахарным диабетом 2 типа с вторичной инсулинорезистентностью / Уалиханова А.У., Курникова И.А., Моргунов Л.Ю., Гароян В.О., Хабибулои Н.Н., Пильчук П.С. // Материалы III Всероссийского эндокринологического конгресса с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии» 1–4 марта 2017 года. М., 2017. С. 114.
9. Уалиханова А.У. Средства гликемического контроля в комплексной оценке эффективности медицинской реабилитации на этапах наблюдения больных сахарным диабетом / Курникова И.А., Уалиханова А.У., Моргунов Л.Ю., Зыкина С.А. // Материалы III Всероссийского эндокринологического конгресса с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии» 1–4 марта 2017 года, Москва. 2017. С. 92–93.
10. Ualihanova A.U. Indicators of autonomic regulation in evaluating prognostic risk in patients with diabetes / Kurnikova I.A., Ualihanova A.U. // 16th Global Diabetes Conference and Medicare Expo, March 22-23, 2017 in Rome, Italy/ Journal of Diabetes and Metabolism 2017, 8:1(Suppl):37 <http://dx.doi.org/10/4172/2155-6156.C1.063>.
11. Уалиханова А.У. Оценка эффективности использования средств гликемического контроля в условиях неудовлетворительной компенсации сахарного диабета / Курникова И.А., Уалиханова А.У., Моргунов Л.Ю., Мавлялиева Э.Р., Сурикова М.А. // Проблемы эндокринологии. 2017. № 1(63). С. 23-29.
12. Ualikhanova A. Clinical and metabolic parameters of patients with type 2 diabetes and secondary insulin resistance / Ualikhanova A., Kurnikova I., Garayan V., Kirmasova O., Khabibuloi N., Pilchuk P., Sargar R. // Journal of Diabetes and Metabolism 2017, 8:7 (Suppl): 51.
13. Уалиханова А.У. Качество гликемического контроля в оценке формирования инсулиновой потребности у больных с коморбидной патологией на фоне сахарного диабета 2 типа / Курникова И.А., Уалиханова А.У., Мелешкевич Т.А., Кирьянова Л.В. // Сахарный диабет. 2018. №2 (21). С. 15–25.
14. Ualikhanova A. Comorbidity level as insulin deficiency predictor / Kirmasova O., Pilchuk P., Ualikhanova A. // SCIENCE4HEALTH 2018. Клинические и теоретические аспекты современной медицины: мат. IX Международной научной конференции. М. : РУДН, 2018. 203 с.

Патент

1. Патент на изобретение «Способ определения и расчета необходимой потребной дозы инсулина при сахарном диабете второго типа и сформировавшейся инсулиновой зависимости» № 2018131473/04(051313) от 28.01.2019.

Уалиханова Айгерим Уалиханкызы

КРИТЕРИИ РИСКА

ФОРМИРОВАНИЯ ИНСУЛИНОВОЙ ПОТРЕБНОСТИ

У БОЛЬНЫХ С КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА
2 ТИПА

диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Было изучено системное влияние экзогенных и эндогенных факторов на динамику развития заболевания и формирование сосудистых и неврологических осложнений у

пациентов с коморбидной патологией. Установлено, что наиболее значимыми факторами риска формирования инсулиновой потребности оказались: неудовлетворительное качество гликемического контроля (RR = 1,15; $p < 0,01$ при HbA1c > 7,0%), длительность заболевания (RR = 3,94; $p < 0,01$ при продолжительности СД2 > 10 лет). А также осложнения – ретинопатия (RR = 2,64; $p < 0,01$), нефропатия (RR = 2,18; $p < 0,01$), автономная нейропатия (RR = 1,31; $p < 0,01$). Дополнительными и значимыми факторами влияния оказались высокий уровень коморбидности (RR = 1,46; $p < 0,01$ при индексе коморбидности CIRS ≥ 14 баллов) и низкий уровень функциональных резервов (RR = 2,19; $p < 0,001$). Инсулиновую потребность следует рассматривать как осложнение сахарного диабета 2 типа у коморбидных пациентов, которое свидетельствует о прогрессировании диабета.

Ualikhanova Aigerim Ualikhankizi

RISK FACTORS OF THE DEVELOPMENT OF INSULIN REQUIREMENT IN PATIENTS WITH COMORBIDITY PATHOLOGY ON THE BACKGROUND DIABETES TYPE 2

For receiving degree of candidate of science

The systemic influence of exogenous and endogenous factors on the dynamics of the disease and the development of vascular and neurological complications in patients with comorbid pathology has been studied. It has been observed that the most significant risk factors for the development of insulin requirements were: poor quality of glycemic control (RR = 1.15; $p < 0.01$ at HbA1c > 7.0%), the duration of the disease (RR = 3.94; $p < 0.01$ at the duration of DT2 > 10 years) as well as complications: retinopathy (RR = 2.64; $p < 0.01$), nephropathy (RR = 2.18; $p < 0.01$), autonomic neuropathy (RR = 1.31, $p < 0.01$). Additional and significant factors of influence were the high level of comorbidity (RR = 1.46; $p < 0.01$ at CIRS ≥ 14 balls) and low level of functional reserves (RR = 2.19; $p < 0.001$). IR should be considered as a complication of type 2 diabetes in comorbid patients, which indicates the progression of diabetes

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДАН – диабетическая автономная нейропатия;
ИК – индекс коморбидности;
ИП – инсулиновая потребность;
Индекс НОМА – индекс инсулинорезистентности;
ИР – инсулинорезистентность;
КАН – кардиальная автономная нейропатия;
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности;
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности;
ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности;
МФИ – морфофизиологический (морфофункциональный) индекс;
СД2 – сахарный диабет 2 типа;
СКГ – самоконтроль гликемии;
ТГ – триглицериды;
ФР – функциональные резервы организма;
HbA1c – гликозилированный гемоглобин;
CIRS – кумулятивная шкала рейтинга заболеваний (Cumulative Illness Rating Scale).