

На правах рукописи

ПЕРВЫШИН НИКОЛАЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ

**ОПТИМИЗАЦИЯ ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С
САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ
ПОЧЕК В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ**

3.1.19. Эндокринология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

г. Самара 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор **Лебедева Елена Алексеевна**

Официальные оппоненты:

Демидова Татьяна Юльевна - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Некрасова Татьяна Анатольевна - доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры эндокринологии и внутренних болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Приволжский исследовательский медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация:

федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва

Защита диссертации состоится «__» _____2023 года на заседании диссертационного совета по защите кандидатских и докторских диссертаций 21.2.061.05 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443079, г. Самара, пр. Карла Маркса, 165 Б).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (<https://samsmu.ru/scientists/science/referats/2022/>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «__» _____202_ года

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент

_____ **Губарева Ирина Валерьевна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ

Повышение эффективности, качества и доступности первичной медико-санитарной помощи на амбулаторном этапе является одной из приоритетных задач государственной политики в области охраны здоровья, что закреплено законодательно в Федеральном законе от 21.11.2011 N 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в РФ".

Сахарный диабет (СД) представляет собой глобальную медико-социальную угрозу для здоровья человека и общества в целом, темпы роста распространенности которой приобрели масштаб мировой эпидемии. Указ Президента РФ «О стратегии национальной безопасности РФ» от 31.12.2015 г. № 683 рассматривает эндокринные заболевания (в частности, СД) как «угрозу национальной безопасности в сфере охраны здоровья граждан».

Одна из основных целей современной стратегии лечения СД заключается в своевременном выявлении и активном лечении сосудистых осложнений и сопутствующих заболеваний: дислипидемии, артериальной гипертензии (АГ), атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ). (Дедов И.И. и соавт., 2018). Актуальной задачей становится разработка и внедрение в клиническую практику элементов стандартизации, формализованных протоколов ведения пациентов с СД, принципов доказательной медицины, современных информационных технологий (Шестакова М.В. и соавт., 2016).

Распространенность хронической болезни почек (ХБП) в общей популяции сопоставима с такими социально значимыми заболеваниями, как СД, ожирение, АССЗ; снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) выявляется почти у каждого десятого человека (Chronic Kidney Disease Collaboration, 2017). Высокая общественная значимость ХБП была отмечена в резолюции ООН от 2017 г. в качестве одной из целей по сокращению преждевременной смертности от неинфекционных заболеваний к 2030 году (WHO, 2017).

Особенностью поражения почек при СД 2 типа является его патогенетическая гетерогенность. Важную роль в развитии диабетической нефропатии (ДН) играет множественная коморбидная патология: сопутствующая артериальная гипертензия (АГ), АССЗ, ожирение, острые сосудистые события и др. (Шахмалова М.Ш., 2011). Этим обусловлена необходимость поиска ранних объективных клинических индикаторов, способных определить изменения в почках на доклинических стадиях ХБП. Важным прикладным аспектом является доступность таких индикаторов на амбулаторном этапе лечения.

Степень разработанности темы

До настоящего времени комплексного эпидемиологического исследования состояния здоровья пациентов с СД в г. Самара не проводилось. Оценка затрат времени врача и качества оказания медицинской помощи при применении формализованного протокола амбулаторного приема пациентов с СД (ФПр СД) и программы для ЭВМ автоматизированное рабочее место врача-эндокринолога для амбулаторного приема пациентов с СД (АРМЭ СД) в рутинной поликлинической практике ранее не выполнялась. Влияние отдельных клинических предикторов на темп прогрессирования ХБП у пациентов с СД 2 типа ранее не изучалось.

Комплексное исследование эпидемиологических, диагностических и клинических аспектов амбулаторного наблюдения и лечения пациентов с СД позволяет совершенствовать терапевтические стратегии с применением цифровых технологий, что подтверждает актуальность темы настоящей работы.

Цель исследования: оптимизация диспансерного мониторинга хронической болезни почек у пациентов с СД 2 типа путем цифровизации амбулаторного приема и раннего выявления клинических признаков быстрого прогрессирования диабетического поражения почек.

Задачи исследования:

1. изучить медико-эпидемиологические особенности состояния здоровья пациентов с СД г. Самара, определить динамику показателей заболеваемости СД за период с 1990 по 2018 гг. (по обращаемости, по данным медицинских осмотров и по причинам смерти), оценить риски ренальной, сердечно-сосудистой и общей смертности; методом анкетирования выявить ведущие и скрытые факторы, влияющие на развитие и прогрессирование осложнений СД;
2. разработать и внедрить ФПр СД и программу для ЭВМ АРМЭ СД в клиническую практику, оценить экономию профессионального времени и качество амбулаторного приема при их применении;
3. выполнить анализ ведущих клинических факторов риска развития ХБП на основе данных, собранных АРМЭ СД, разработать и дать клиническую интерпретацию параметру индекс скорости снижения СКФ, определить и изучить предикторы быстрого прогрессирования ДН методом логистической регрессии;
4. разработать прогностическую модель и прикладной клинический калькулятор прогноза быстрого прогрессирования ХБП у пациентов с СД 2 типа для системы поддержки решений врача АРМЭ СД, оценить их информативность, разрешающую способность и диагностическую значимость.

Научная новизна исследования

Изучены особенности эпидемиологических показателей у пациентов с СД 1 и 2 типов в г. Самара за период с 1990 по 2018 гг. в аспекте решения задач по совершенствованию диспансерного наблюдения в амбулаторных условиях. Выполнен социологический опрос пациентов с СД 2 типа, определены факторы, оказывающих влияние на развитие сосудистых осложнений, оценена их весомость.

Впервые разработаны ФПр СД и цифровое медицинское приложение АРМЭ СД (Свидетельство № 2018619024 от 27 июля 2018 г.).

Предложен и клинически обоснован диагностический расчётный параметр «Индекс снижения СКФ» (ИС_СКФ), выполнен перекрестный анализ выборки амбулаторных пациентов СД 2 типа, сохраненных в базе данных (БД) АРМЭ СД, выделены предикторы высокого темпа прогрессирования ХБП.

Впервые разработаны математическая логистическая модель и прикладной клинический калькулятор прогноза быстрого прогрессирования ХБП у пациентов с СД 2 типа (Свидетельство № 2022662575 от 5 июля 2022 г.) для системы поддержки решения врача АРМЭ СД.

Теоретическая и практическая значимость работы

Выявлены долговременные тенденции эпидемиологических показателей СД и его осложнений, определяющие необходимость совершенствования амбулаторной помощи пациентам с СД 2 типа.

Применение АРМЭ СД позволяет сохранять и систематизировать в виде структурированных электронных медицинских документов данные амбулаторных консультаций, экономит профессиональное время на заполнение первичной документации, повышает качество диспансерного наблюдения и лечения, может быть использовано при дистанционном мониторинге пациентов с СД 2 типа.

Разработанный для АРМЭ СД клинический калькулятор прогноза быстрого

прогрессирования ХБП у пациентов с СД 2 типа позволяет выделить группу риска высокого темпа снижения СКФ на основании доступных на амбулаторном приеме клинических признаков, оптимизировать мероприятия диагностики и мониторинга, своевременно назначить нефропротективные препараты.

МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн исследования предусматривал комплексное изучение проблемы диспансерного наблюдения и лечения пациентов с СД 2 типа в амбулаторных условиях путем выполнения трех независимых исследований: медико-эпидемиологического исследования скрытых факторов риска развития осложнений СД, клинического исследования времени заполнения первичной документации и качества амбулаторного приема пациентов с СД 2 типа с применением ФПр СД и АРМЭ СД, клинического исследования предикторов быстрого прогрессирования ХБП у пациентов с СД 2 типа. Общий объем клинического материала составил 737 участников. Для каждой части работы были сформированы отдельные группы пациентов с СД в соответствии с дизайном конкретного исследования.

Методический план предусматривал четыре последовательных этапа (таб. 1, см. ниже):

1. разработка плана и программы исследования;
2. изучение динамики эпидемиологических показателей заболеваемости СД и осложнений по обращаемости, по данным медицинских осмотров и по причине смерти; социально-гигиеническое исследование скрытых факторов риска развития осложнений у пациентов с СД 2 типа;
3. разработка, клиническая апробация и внедрение в клиническую практику ФПр СД и АРМЭ СД, получение патента на программу для ЭВМ, клиническое исследование времени заполнения первичной документации и качества амбулаторного приема с применением ФПр СД и АРМЭ СД;
4. клиническое исследование предикторов высокого темпа снижения СКФ у пациентов с СД 2 типа, обоснование оригинального диагностического параметра «Индекс снижения СКФ», разработка прогностического клинического калькулятора быстрого прогрессирования ХБП.

Медико-эпидемиологический анализ выполнен по дизайну сплошного ретроспективного наблюдательного исследования на территории г. Самара, охватил период с 1990 по 2018 гг. Объектом исследования являлось население г. Самара, заболеваемость СД и его осложнениями по данным обращаемости, медицинских осмотров, анкетирования, причин смерти. Отдельным разделом изучена динамика эпидемиологических характеристик СД, распространенность острых и хронических осложнений СД. Объектом исследования послужила деперсонифицированная база данных ФРСД РФ (4,58 млн. пациентов).

Социально-гигиеническое исследование скрытых факторов риска развития осложнений у пациентов с СД 2 типа выполнено по дизайну выборочного кроссекционного наблюдательного исследования методом анкетирования. Количество респондентов составило 420 человек, отобранных по критериям соответствия, из них мужчин - 122 человек (29,1%); женщин - 298 человек (70,9%). По возрасту респонденты распределялись следующим образом: 20-29 лет – 2,1%; 30-39 лет – 3,4%; 40-49 лет - 8,7%; 50-59 лет – 13,0%; 60 лет и старше 72,8%, трудоспособный контингент составил 27,2%.

Используемые материалы и объем выполнения исследований

Показатели	Материалы	Объем
I. Распространенность, заболеваемость СД и осложнений	Информационно-аналитические материалы МЗ СО, деперсонифицированная база данных ФРСД по Самарской области	Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных в 1990-2018 гг., форма № 12, распространенности осложнений СД, смертности
II. Социально-медицинские факторы развития осложнений у пациентов с СД	Анкеты амбулаторных пациентов с СД 2 типа	Число анкет – 420 шт.
III. Время заполнения первичной документации и качество амбулаторного приема	ФПр СД консультаций пациентов с СД 2 типа, БД АРМЭ СД, протоколы ВК	Число протоколов консультаций – 216 шт.; протоколов ВК – 72 шт.
IV. Общеклинические показатели, доступные на амбулаторном приеме	Протоколы амбулаторных консультаций пациентов с СД 2 типа БД АРМЭ СД	Число протоколов консультаций – 150 шт.

Клинические исследования опыта применения ФПр СД и АРМЭ СД в условиях амбулаторного приема выполнены по дизайну ретроспективных сравнительных контролируемых исследований. Оценка затрат врачебного времени на заполнение документации и качества амбулаторного приема проведена на основании хронометража и результатов внутреннего контроля качества.

В исследовании ФПр СД приняли участие 74 пациента с СД 2 типа, отобранных по критериям соответствия. Критерии включения: пациенты, находящиеся под диспансерным наблюдением с ранее выявленным СД 2 типа в возрасте более 18 лет. Критерии исключения: СД 1 типа, впервые выявленный СД, острые осложнения СД 2 типа (гипогликемия, кетоацидоз), обострение хронических осложнений, интеркуррентных заболеваний (см. таб. 2).

Таблица 2

Клиническая характеристика участников исследования ФПр СД

	Группа "Время приема"	Группа "ВКК"	Общая группа
Участники, n	61	13	74
Пол (мужской/женский), n	16 / 45	1 / 12	17 / 57
Средний возраст, лет	64,23±11,31	66,69±13,49	64,69±11,70
"Стаж" СД, лет	9,03±5,13	9,00±5,67	9,00±5,22
ИМТ, кг/м ²	30,68±4,14	32,06±6,77	30,93±4,67

Данные представлены в виде абсолютных и средних значений, стандартного отклонения.

Аналогичное по дизайну исследование АРМЭ СД охватило 167 пациентов с СД 2 типа, что составило 17,8% диспансерной группы СГП №4 (таб. 3, см. ниже).

Клиническая характеристика участников исследования АРМЭ СД

	Группа "Время приема"	Группа "ВКК"	Общая группа
Участники, n	125	72	167
Пол (мужской/женский), n	51/74	15/57	56/111
Средний возраст, лет	63,34 ± 10,62	65,99 ± 12,37	63,95 ± 11,58
"Стаж" СД, лет	8,25 ± 6,45	7,99 ± 5,30	8,37 ± 6,13
ИМТ, кг/м ²	31,35 ± 6,26	31,12 ± 5,88	31,27 ± 6,04

Данные представлены в виде абсолютных и средних значений, стандартного отклонения.

Клиническое исследование предикторов быстрого прогрессирования ХБП выполнено по дизайну перекрестного кроссекционного наблюдательного исследования. По критериям соответствия в генеральную выборку включены 150 пациентов с СД 2 типа, находящихся под диспансерным наблюдением в ГБУЗ СО СГП №4 за период с января по декабрь 2021 г. Критерии включения: пациенты с СД 2 типа в возрасте более 18 лет, в протоколе амбулаторной консультации которых заполнены поля показателей креатинина и HbA1c, а также не менее 75% клинических параметров, используемых при анализе результатов, уровень СКФ находится в диапазоне 15 - 150 мл/мин/1,73м². Критерии исключения: пациенты с СД 1 типа, впервые выявленным СД, острыми осложнениями (гипогликемия, кетоацидоз), с обострением интеркуррентных заболеваний, с ХБП терминальной стадии (см. таб. 4).

Таблица 4.

Клиническая характеристика участников исследования ХБП при СД 2 типа

Участники, n	150
Пол (мужской/женский), n	44 / 106
Из них на инсулинотерапии, n (%)	109 (72,7%)
Средний возраст, лет	64,84 ± 8,57
Стаж СД, лет	11,80 ± 7,80
ИМТ, кг/м ²	31,80 ± 5,70
HbA1c, %	8,78 ± 2,70
СКФ СКD-EPI (мл/мин/1,73 м ²)	72,16 ± 22,38

Данные представлены в виде абсолютных и средних значений, стандартного отклонения.

Клиническое обследование для всех участников клинических исследований включало сбор жалоб, антропометрических данных, измерение основных физикальных показателей, аускультацию органов кровообращения и дыхания, пальпацию живота, пульсации артерий нижних конечностей. Расчет индекса массы тела (ИМТ) выполнялся АРМЭ СД в автоматическом режиме по стандартной формуле. Всем участникам выполнено лабораторное обследование по стандартной программе диспансерного наблюдения, учитывались следующие биохимические показатели: уровень гликемии, HbA1c, креатинина. Расчет СКФ проводился на основании значений креатинина, возраста и пола по формуле СКD-EPI.

Статистический анализ и математическое моделирование выполнено с использованием специализированного программного обеспечения SPSS 25.0 (IBM Corporation,

Armonk, New York, USA). Используются как параметрические, так и непараметрические методы анализа; описательная статистика для количественных признаков представлена средним и среднеквадратическим отклонением ($M \pm SD$) либо, в случае отклонений от нормальности медианой и квартилями ($Me [Q1; Q3]$). Для сравнения количественных признаков в группах применяли критерии Манна-Уитни, Стьюдента, однофакторный дисперсионный анализ и анализ Краскела-Уоллиса. Частоты номинальных признаков сравнивались между собой с помощью критерия Хи-квадрат (χ^2) и двустороннего критерия Фишера. Методом корреляционного анализа Спирмена определена теснота взаимосвязей общеклинических показателей. Оценку вклада отдельных общеклинических показателей в риск быстрого прогрессирования ХБП проводили методом одномерной логистической регрессии, рассчитано отношение шансов (ОШ, odds ratio), 95% доверительные интервалы (95% ДИ), значимость различий (p). Оценку информативности и разрешающей способности прогностического калькулятора выполняли с применением ROC-анализа: определены чувствительность, специфичность и площадь под ROC-кривой, ее статистическая значимость, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов. Метод многомерной логистической регрессии применен для изучения совместного эффекта влияния отдельных предикторов на клинический исход. Для всех видов анализа результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты проведенных исследований позволили получить информацию в объеме, предусмотренном программой исследования, а также установить причинно-следственные связи взаимодействия явлений.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Динамический анализ эпидемиологических показателей СД 1 и 2 типов в г. Самара выявил следующие особенности: за период с 1990 г. общая распространенность СД увеличилась в 2,6 раза и по состоянию на 2018 г. превышает показатель в РФ на 30,2%; доля диабетической нефропатии в структуре осложнений СД 2 типа ниже, чем в РФ, на 24%, при этом отмечена высокая частота макрососудистых исходов, что определяет приоритетные направления оптимизации диспансерного наблюдения пациентов; анкетирование выявило высокую роль коммуникативного фактора и фактора удовлетворенности медицинским обслуживанием в прогрессировании осложнений СД у пациентов с СД 2 типа;

2. Применение ФПр СД и АРМЭ СД в клинической практике сокращает затраты профессионального времени на оформление первичной документации и повышает качество амбулаторного приема пациентов с СД 2 типа;

3. Разработанный автором оригинальный диагностический расчётный параметр «Индекс снижения СКФ» (ИС_СКФ) позволяет дать количественную характеристику динамике процесса прогрессирования ХБП при СД 2 типа;

4. Предложенный автором прогностический калькулятор быстрого прогрессирования ХБП позволяет объективно оценить риск высокого темпа развития диабетического поражения почек у пациентов с СД 2 типа в условиях амбулаторного приема.

Степень достоверности результатов. Основные положения диссертационной работы базируются на материалах первичной документации и полностью им соответствуют. Результаты эпидемиологического анализа и клинических исследований свидетельствуют о решении поставленных задач. Высокая степень достоверности и обоснованности выводов, основных научных положений диссертации определяется репрезентативностью полученных результатов, обеспеченной достаточным числом наблюдений при изучении основных показателей здоровья

пациентов с СД. Дано развернутое аргументированное клиническое обоснование нового диагностического параметра «Индекс снижения СКФ» (ИС_СКФ), определяющего количественную характеристику динамики процесса прогрессирования ХБП при СД. Высокая диагностическая значимость клинического калькулятора прогноза высокого темпа снижения СКФ подтверждена результатами ROC-анализа.

Апробация результатов исследования. Материалы диссертации доложены: на международной научно-технической конференции «ПИТ-2018» (Самара, 2018); на межрегиональной междисциплинарной межвузовской конференции «Достижения современной эндокринологии и диабетологии» (Тольятти, 2019); на межрегиональной сессии ЦНИИОИЗ с международным участием «Дистанционный мониторинг хронических неинфекционных заболеваний» (Москва, 2022).

Апробация диссертации состоялась на заседании сотрудников кафедр эндокринологии, гериатрии и возрастной эндокринологии, госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, общественного здоровья и здравоохранения, хирургии Института педиатрии, общественного здоровья и здравоохранения ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ МЗ РФ (протокол № 9 от 31.05.22).

Внедрение результатов исследования. Получен патент ФИПС РФ на программу для ЭВМ АРМЭ СД (Свидетельство № 2018619024). Цифровое приложение АРМЭ СД внедрено в клиническую практику в нескольких медицинских организациях г. Самара: ГБУЗ СО СГП №4 (составлен «Акт о внедрении»), в МДЦ «Эндокринолог», ЛДЦ «Наш доктор». Систематическое использование АРМЭ СД позволило сохранить и систематизировать первичные данные 1294 амбулаторных консультаций 849 пациентов с СД, что составляет 87,6% диспансерной группы ГБУЗ СО СГП №4. Получен патент ФИПС РФ на программу для ЭВМ «Клинический калькулятор прогноза быстрого прогрессирования ХБП у пациентов с СД 2 типа» (Свидетельство № 2022662575). Результаты диссертационных исследований используются в учебном процессе на кафедрах госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО СамГМУ МЗ РФ.

Личный вклад автора в выполнение исследования. Автор непосредственно участвовал в разработке самой идеи, организации и проведении этапов исследования, при формулировании цели и задач, выборе методов, обработке медицинского и статистического материала, анализе и интерпретации полученных данных, а также в подготовке публикаций по диссертационной теме. Вклад автора в сбор и разработку материала – 80%.

Получен патент ФИПС РФ на программу для ЭВМ АРМЭ СД (Свидетельство № 2018619024 от 27 июля 2018 г.). Получен патент ФИПС РФ на программу для ЭВМ «Клинический калькулятор прогноза быстрого прогрессирования ХБП у пациентов с СД 2 типа» (Свидетельство № 2022662575). Автором изучена и проработана отечественная и зарубежная литература по теме диссертации, проведен математический анализ данных, сформулированы результаты и выводы. Результаты исследования доложены на научных конференциях и опубликованы в рецензируемых журналах.

Связь темы диссертации с планом научно-исследовательских работ университета. Работа выполнена на базе ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России в соответствии с комплексным планом научно-исследовательских работ кафедры эндокринологии (номер государственной регистрации АААА-А18-118112690087-6 от 26.11.2018).

Соответствие паспорту специальности. Диссертация соответствует паспорту специальности 3.1.19. Эндокринология (медицинские науки), а именно пункту 7 направлений исследования: (разработка методов профилактики, выявления эндокринных заболеваний, системы диспансерного наблюдения за больными, страдающими эндокринными заболеваниями).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 15 работ, из них 5 статей в журналах из перечня ВАК Министерства образования и науки РФ, в том числе 2 статьи в научных изданиях, включенных в международную базу данных SCOPUS.

Структура и объём диссертации. Диссертационная работа изложена на 144 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы; иллюстрирована 38 таблицами и 12 рисунками. Список литературы представлен 230 источниками, из них – 103 отечественных и 127 – зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

1. За период с 1990 по 2018 гг. в г. Самара выявлены неблагоприятная динамика эпидемиологической ситуации: распространенность болезней эндокринной системы продемонстрировала **существенный рост в 5,3 раза** (в РФ рост в 4,2 раза); по первичной заболеваемости эндокринными болезнями выявлен рост более, чем в 8 раз (в РФ рост в 3,6 раза); **распространенность СД выросла в 2,6 раза**; в РФ отмечен рост в 2,4 раза. С одной стороны, это связано с ростом абсолютного числа эндокринных заболеваний (такая общая тенденция отмечается во всем мире), широким внедрением новых методов диагностики (УЗИ, уровень гормонов). С другой стороны, большую роль имеет проведение масштабных государственных мероприятий, направленных на раннее выявление эндокринной патологии (диспансеризация населения, настороженность ВОП по ранней диагностике, выявлению факторов риска).

Было отмечено, что уровень распространенности СД в г. Самара превышает средний показатель по стране на 30,2%, что соответствует гипотезе о «географическом градиенте СД»: более высокой распространенности СД в северо-западных регионах нашей страны (Шестакова М.В., 2017).

Структура заболеваемости по причинам смерти в г. Самара идентична таковой в РФ, наиболее значимая динамика за период с 1990 по 2018 гг. отмечена по классам болезней системы кровообращения: снижение на 55% (в РФ на 22%) и от внешних причин: снижение на 53% (в РФ на 48%).

Исследование основных черт социально-медицинского портрета взрослого пациента с СД г. Самара за период с 2010 по 2017 гг. выявило повышение доли компенсированных пациентов с СД 2 типа с целевым уровнем HbA1c <7% на 6,1% (в РФ на 0,6%). Анализ структуры распространенности осложнений выявил, что при СД 2 типа реже, чем в РФ регистрируются диабетические комы, ДР; выше частота СДС (0,22%), острого инфаркта миокарда (0,45%), ампутаций (0,3%). **Выявляемость диабетической нефропатии у пациентов с СД 2 типа ниже, чем в РФ на 24%**, что определяет важное значение раннего выявления ХБП в амбулаторных условиях. Отмечена тенденция снижения распространённости СДС на 67% на фоне значимого роста числа ампутаций на 169%. Вероятной причиной может являться преобладание нейро-ишемических форм СДС, непосредственно связанных с атеросклеротическим поражением артерий ног.

2. Социологическое исследование методом анкетирования позволило определить весомость ведущих и скрытых факторов, оказывающих влияние на развитие и прогрессирование сосудистых осложнений у пациентов с СД 2 типа. Выделены ведущие группы факторов (F1-FIII): состояние здоровья, социальный и демографический, как и для множества других хронических нозологий. При этом определена высокая весомость скрытых факторов, специфичных для СД 2 типа: FIV (удовлетворенности медицинским обслуживанием) и FV (коммуникативного). Их суммарная весомость $FIV+FV=3,04$ превысила значение демографического фактора (FIII=2,14) и вплотную приблизилась к весомости социального (FII=3,59), что подтверждает существенное влияние вовлеченности пациента с СД 2 типа на эффективность лечения (Демидова Т.Ю. и соавт., 2020).

3. Применение ФПр СД и программы для ЭВМ АРМЭ СД в амбулаторной практике продемонстрировали снижение затрат профессионального времени на заполнение документации и повышение качества амбулаторного приема пациентов с СД. Анализ выявил статистически значимую ($p<0,05$) разницу средних значений времени амбулаторного приема, которая составила: в группах исследования ФПр СД 1 мин 18 сек; в группах исследования АРМЭ СД 3 мин 47 сек между подгруппами «АРМЭ повторно» и «Традиционные дневники»; 3 мин 43 сек между подгруппами «АРМЭ впервые» и «АРМЭ повторно». Внутренний контроль качества выявил статистически значимую ($p<0,05$) разницу средних значений оценки качества (по баллам) в подгруппах исследования ФПр СД (на 21%) и АРМЭ СД (на 20%). Определено статистически значимое ($p<0,05$) различие по отдельным критериям: «Описание жалоб», «Анамнез», «Объективный осмотр», «План обследования», «План лечения», «Назначение лекарственных препаратов». Это свидетельствует о том, что полноценно и качественно собранная первичная медицинская информация по жалобам, анамнезу (в особенности) и объективному статусу оказывает существенное влияние на точность определения рисков развития и прогрессирования осложнений СД, что определяет выбор терапевтических целей лечения, мероприятий диспансерного наблюдения и реабилитации.

4. Изучение взаимосвязей между клиническими факторами и процессом прогрессирования ХБП при СД 2 типа, выполнено тремя различными способами:

Первый способ. По классической методике выборка разделена по уровню СКФ с целью определения *значимости различий и структуры распространенности клинических показателей в трех параллельных группах разных стадий ХБП* (ХБП 0, ХБП 1-3а и ХБП 3б-4). Проанализированы 72 клинических показателя, сохраненных в БД АРМЭ СД.

Значимые различия в группах разного уровня СКФ продемонстрировали следующие количественные признаки: возраст, САД в офисе, гликемия на приеме, HbA1c, креатинин, САД дома, ДАД дома, минимальное значение гликемии при самоконтроле, стаж СД, стаж инсулинотерапии, давность события ОНМК, delta HbA1c, общая доза инсулина. При этом некоторые количественные признаки (значение гликемии при самоконтроле, стаж инсулинотерапии, общая доза инсулина) продемонстрировали *разнонаправленный тренд* по стадиям прогрессирования ХБП. Анализ динамики изменений «домашней» гликемии пациентов (показателей самоконтроля) позволяет сделать предположение о том, что на ранних, *начальных стадиях течения* СД в целом пациенты не достигают терапевтических целей углеводной компенсации (причинами этого является лабильное течение СД и недостаточная комплаентность пациента). При выраженных стадиях ХБП уровень гликемии ухудшается вследствие декомпенсации обменных и гемодинамических процессов.

Среди номинальных признаков разнонаправленный тренд по стадиям ХБП продемонстрировали следующие: событие ОИМ в анамнезе; применение бигуанидов, гипотензивных препаратов, в том числе блокаторов ренин-ангиотензиновых рецепторов (БРА), антагонистов кальция, диуретиков. Благоприятный эффект бигуанидов при кардиоваскулярной патологии, а также влияние на снижение риска развития сосудистых осложнений СД 2 типа отмечено в исследованиях профессора Вербового А.Ф. (Вербовой А.Ф., 2021).

Интересные результаты были получены при анализе динамики значимости различий между отдельными группами пациентов на разных стадиях ХБП (многие клинические показатели имеют значимые различия между группами ХБП0 и ХБП 1-3а, при этом при сравнении групп ХБП 1-3а и ХБП 3б-4 такие различия не выявляются). Это позволяет сделать предположение о различном влиянии отдельных показателей по мере прогрессирования заболевания.

Полученные данные в целом подтверждают результаты других международных и отечественных исследований ХБП (Nelson RG et al., 2019; Викулова О.К. и соавт., 2021). Однако в подобных исследованиях нередко не анализируются динамика развития ХБП, которая носит неравномерный характер на разных стадиях, а также не оценивается весомость факторов, влияющих на темп прогрессирования процесса и неблагоприятный исход.

Второй способ. Для сравнительной оценки влияния гликемических и гемодинамических факторов на развитие ДН генеральная выборка была разделена на две параллельные группы *по принципу достижения терапевтических целей гликемического контроля*. Параметр Δ_{HbA1c} был рассчитан как разница между целевым уровнем и реальным значением HbA1c на момент консультации. Определена значимость различий в группах с удовлетворительным ($\Delta_{HbA1c} < 1\%$) и неудовлетворительным ($\Delta_{HbA1c} \geq 1\%$) гликемическим контролем.

Отмечено отсутствие различий по субъективному показателю минимальное значение гликемии при самоконтроле ($p=0,111$), при этом более объективные показатели углеводного обмена (гликемия на приеме, $p<0,001$; HbA1c, $p<0,001$) продемонстрировали значимые различия. В группе с неудовлетворительным гликемическим контролем отмечены более высокий ИМТ, уровень креатинина, более длительный период приема инсулина с большей дозировкой.

Для более точного определения закономерностей динамики процесса прогрессирования ХБП выполнена оценка значимости различий количественных признаков в группах гликемической компенсации СД, разделенных на отдельные подгруппы по уровню СКФ. В группе пациентов с сохраненной СКФ ≥ 90 мл/мин отмечаются достоверные различия между показателями гликемического контроля (HbA1c, Δ_{HbA1c} , гликемия на приеме и при самоконтроле). При этом были найдены достоверно более высокие значения креатинина у плохо компенсированных пациентов, а также выявлены достоверные различия в САД и ДАД. У пациентов со сниженной СКФ 45-89 мл/мин/1,73м² при плохой компенсации СД отмечается достоверное снижение СКФ, при этом значения САД и ДАД аналогичны в обеих группах. В третьей группе, которая объединила лиц с развернутой ХБП с СКФ 15-44 мл/мин/1,73м², значение компенсации СД нивелируется, значения САД и ДАД остаются одинаково высокими. При этом ни на одной из стадий ХБП между группами хорошего и неудовлетворительного гликемического контроля не выявлены значимые различия по гемодинамическим показателям, анамнестическим факторам сопутствующих АССЗ, а также медикаментозному лечению.

Полученные данные позволяют выдвинуть предположение о **приоритетном влиянии гемодинамических факторов** (наличие события АГ, острые сердечно-сосудистые события в анамнезе и сопутствующая хроническая коморбидная патология) на процесс развития ХБП **при меньшей роли гликемического контроля СД**. Идентичные данные о значимости

гемодинамических и гликемических факторов в развитии ХБП были получены в крупнейшем международном исследовании Nelson (Nelson RG et al., 2019), АССЗ – ОШ=1,21; наличие АГ – ОШ=1,44; инсулинотерапия – ОШ=1,11, при этом наименьшее влияние было отмечено именно для гликемического контроля HbA1c – ОШ=1,06. В отечественном ретроспективное исследование НМИЦ Эндокринологии (Викулова О.К. и соавт., 2021), выполненном в на основании данных ФРСД: ROC-кривая абсолютного значения HbA1c у пациентов с СД 2 типа и ХБП показала AUC=0,550, что свидетельствует о приемлемой, но невысокой диагностической точности; при пороговом значении HbA1c=7,3%, ОШ составляло 1,55 [1,44; 1,67].

Результаты корреляционного анализа между переменными исхода ХБП (уровнем СКФ, delta HbA1c), стажем СД и инсулинотерапии и отдельными количественными признаками у пациентов СД. представлены в таб. 5 (см. ниже).

Таблица 5

Взаимосвязи переменных исхода (уровень СКФ, delta HbA1c), стаж СД и стажем инсулинотерапии и отдельных количественных признаков.

		СКФ СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73 м ²	delta HbA1c, %	Стаж СД на момент конс., лет	Стаж инсулино- терапии. лет
Возраст, лет	r	-0,261**	0,017	0,309**	0,159
	p	0,001	0,836	0,000	0,072
	N	150	150	150	130
САД в офисе, мм рт.ст.	r	-0,220**	0,018	0,232**	0,263**
	p	0,007	0,824	0,004	0,003
	N	150	150	150	130
ИМТ, кг/м ²	r	-0,048	0,183*	0,188*	0,031
	p	0,563	0,026	0,022	0,727
	N	149	149	149	129
HbA1c, %	r	-0,414**	1,000	0,159	0,007
	p	0,000	.	0,052	0,938
	N	150	150	150	130
Креатинин, мкмоль/л	r	-0,870**	0,366**	0,288**	-0,057
	p	0,000	0,000	0,000	0,522
	N	150	150	150	130
САД дома, мм рт.ст.	r	-0,213*	0,041	0,191*	0,223*
	p	0,026	0,674	0,046	0,029
	N	109	109	109	96
ДАД дома, мм рт.ст.	r	-0,240*	-0,041	0,136	0,067
	p	0,012	0,673	0,158	0,520
	N	109	109	109	96
Самоконтроль _гликемии_от	r	0,229**	0,066	0,080	0,011
	p	0,009	0,457	0,369	0,908
	N	128	128	128	115
Стаж СД на момент конс., лет	r	-0,329**	0,159	1,000	0,633**
	p	0,000	0,052	.	0,000
	N	150	150	150	130
Стаж инсулинотерап ии, лет	r	0,038	0,007	0,633**	1,000
	p	0,670	0,938	0,000	.
	N	130	130	130	130

		СКФ СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73 м ²	delta HbA1c, %	Стаж СД на момент конс., лет	Стаж инсулино- терапии. лет
Давность события АГ, лет	r	-0,011	0,191*	0,166*	0,193*
	p	0,899	0,022	0,047	0,031
	N	143	143	143	126
Давность события ОНМК, лет	r	-0,608**	0,617**	0,157	0,261
	p	0,004	0,004	0,509	0,296
	N	20	20	20	18
Давность события ЛКС, лет	r	0,000	-0,180	0,718	0,898*
	p	1,000	0,733	0,108	0,015
	N	6	6	6	6
delta HbA1c, %	r	-0,280**	0,891**	0,049	0,028
	p	0,001	0,000	0,555	0,753
	N	146	146	146	126
СКФ СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73 м ²	r	1,000	-0,414**	-0,329**	0,038
	p	.	0,000	0,000	0,670
	N	150	150	150	130
Общая доза инсулина, Ед.	r	0,112	0,091	0,254**	0,331**
	p	0,244	0,349	0,008	0,000
	N	109	109	109	108
Доза СМ, % от максимума	r	0,169	-0,181	0,136	-0,014
	p	0,240	0,208	0,345	0,935
	N	50	50	50	39
Доза Мет, % от максимума	r	0,206	0,059	0,126	0,253
	p	0,098	0,639	0,314	0,077
	N	66	66	66	50

Данные представлены средним значением, стандартным отклонением ($M \pm SD$)

Найдена отрицательная корреляция между абсолютным уровнем СКФ и возрастом пациентов, стажем и неудовлетворительной компенсацией СД, уровнями САС и ДАД, измеренного дома и в офисе. Эти результаты подтверждают ухудшение функции почек с возрастом, увеличением стажа диабета, при плохом гликемическом контроле и наличии АГ. Единственным показателем, продемонстрировавшим взаимосвязь с уровнем СКФ и практически всеми другими клиническими проявлениями ХБП, является стаж СД, который, по-видимому, и определяет дефект почечной функции, проявляющийся развитием ХБП. Было сделано заключение о том, что для получения точного представления о развитии и прогрессировании ХБП при СД 2 типа недостаточно статичного описания клинических показателей по стадиям, необходимо оценить динамику процесса, а также выделить ключевые клинические факторы, которые оказывают на нее наиболее мощное влияние.

Третий способ. Для анализа динамики прогрессирования ХБП генеральная выборка была поделена на две параллельные группы по предложенному нами оригинальному расчётному параметру *индекс снижения СКФ* (ИС_СКФ). Принимая за исходную гипотезу общепризнанный факт того, что прогрессирование ХБП при СД является необратимым непрерывным поступательным процессом, принято допущение о том, что у конкретного пациента темп прогрессирования ХБП имеет линейную характеристику и определяется снижением СКФ с каждым годом течения СД. В таком случае ИС_СКФ может быть рассчитан по формуле (см. ниже):

Индекс снижения СКФ (ИС_СКФ) = (90 – X) / стаж СД,

где X - уровень СКФ на момент консультации,

90 – пороговый уровень нормального значения СКФ

С учетом асимметрии кривой распределения ИС_СКФ со смещением вправо, за пороговое значение выделения группы с высоким темпом прогрессирования ХБП принят верхний квартиль распределения пациентов в выборке (4 мл/мин/1,73м² за год). Определена значимость различий и взаимосвязей в группах с высоким (ИС_СКФ ≥ 4 мл/мин/1,73м² за год) и низким (ИС_СКФ < 4 мл/мин/1,73м² за год) темпом прогрессирования ХБП (таб. 6, см. ниже).

Не выявлены значимые различия по показателю delta HbA1c, являющегося маркером достижения целей гликемического контроля (p=0,526), что является косвенным подтверждением гипотезы о том, что весомость гликемического контроля в прогрессировании ХБП не так велика, как влияние гемодинамических факторов. Парадоксальные результаты получены по качественному показателю наличия события ОИМ в анамнезе (p=0,034): у пациентов, перенесших инфаркт, ХБП развивается медленнее. С клинических позиций это можно объяснить следующим образом: абсолютное большинство пациентов, перенесших ОИМ, находятся под усиленным диспансерным наблюдением, получают комплексную ангиопротективную и гиполипидемическую терапию, достигают более жестких терапевтических целей по уровню АД. И этот фактор оказывает большее позитивное влияние, чем собственно перенесенное острое сосудистое событие, что подтверждают результаты американских (Wahab NN et al., 2002) и отечественных исследований (Гарганеева А.А., 2018). Полученные данные позволяют сделать заключение о том, важнейшим аспектом профилактики прогрессирования ХБП при СД является как можно более раннее назначение адекватной гипотензивной терапии и коррекции дислипидемии.

Таблица 6.

Сравнение количественных клинических показателей в группах различного темпа прогрессирования ХБП

	ИС_СКФ ≤ 4 мл/мин за год	ИС_СКФ > 4 мл/мин за год	p
Возраст, лет	66,40±9,44	63,56±9,12	0,077
САД в офисе, мм рт.ст.	135,27±10,71	133,33±10,28	0,389
ДАД в офисе, мм рт.ст.	80,20±2,39	80,00±0,00	0,726
Гликемия на приеме, ммоль/л	9,75±3,30	8,43±2,48	0,022
ИМТ, кг/м ²	32,90±5,83	29,44±6,21	0,019
HbA1c, %	9,37±3,20	8,84±2,50	0,298
Креатинин, мкмоль/л	99,55±30,31	110,14±31,38	0,041
САД дома, мм рт.ст.	171,56±19,97	164,33±12,66	0,204
ДАД дома, мм рт.ст.	100,25±6,92	100,00±7,56	0,715
Самоконтроль гликемии от	7,64±5,34	5,52±1,34	0,032
Самоконтроль гликемии до	14,21±3,38	12,87±3,15	0,094
Стаж СД на момент конс., лет	15,52±7,83	5,13±4,14	<0,001
Стаж инсулинотерапии, лет	5,81±5,71	2,09±2,90	0,009
Давность события АГ, лет	16,47±10,17	16,23±9,09	0,909
Давность события ОИМ, лет	7,30±7,34	7,00	0,559
Давность события ОНМК, лет	11,10±7,71	10,25±3,50	1,000
Давность события ЛКС, лет	1,50±1,41	1,00	1,000
ЦУ HbA1c, %	6,85±0,33	6,74±0,42	0,057

	ИС_СКФ ≤ 4 мл/мин за год	ИС_СКФ > 4 мл/мин за год	p
delta HbA1c = X-ЦУ, %	2,52±3,24	2,10±2,67	0,526
СКФ СКD-EPI, мл/мин/1,73 м ²	62,53±18,32	55,74±15,60	0,091
Общая доза инсулина, Ед.	47,39±20,31	27,67±23,06	0,001
Доза СМ, % от максимума	54,17±19,65	41,67±15,43	0,060
Доза Мет, % от максимума	34,08±14,66	31,00±15,78	0,479
Доза и-ДПП4, % от максимума	50,00	100,00±0,00	0,083
Доза и-SGLT2, % от максимума	100,00	–	–

Данные представлены средним значением, стандартным отклонением ($M \pm SD$)
p – значимость различий

Логистическая регрессия. Выделенные на предыдущих этапах клинические признаки, достоверно взаимосвязанные с высоким темпом снижения СКФ, изучены методом логистической регрессии, который позволил выделить диагностически значимые предикторы прогрессирования ХБП (см. таб. 7).

Таблица 7.

Оценка вклада клинических предикторов в динамику прогрессирования ХБП

Фактор	Градации	ОШ (95% ДИ)	p
Возраст	увеличение на 1 год	0,97 (0,93–1,01)	0,181
ИМТ	увеличение на 1 кг/м ²	0,90 (0,83–0,98)	0,014
Креатинин	увеличение на 1 мкмоль/л	1,01 (1,00–1,02)	0,139
Гликемия на приеме	увеличение на 1 ммоль/л	0,85 (0,71–1,01)	0,067
Самоконтроль гликемии от	увеличение на 1 ммоль/л	0,78 (0,62–0,99)	0,039
Стаж СД на момент конс.	увеличение на 1 год	0,69 (0,59–0,80)	<0,001
Стаж инсулинотерапии, лет	увеличение на 1 год	0,83 (0,72–0,94)	0,005
ОИМ в Аs	был / не было	0,11 (0,01–0,83)	0,033
Пульс на подколенной артерии	снижен или отсутствует / есть	0,29 (0,10–0,85)	0,023
Ds ретинопатии	есть / нет	0,29 (0,11–0,75)	0,010
Ds ЭКО	есть / нет	0,34 (0,14–0,84)	0,020
Группа риска АГ	IV / нет	0,20 (0,06–0,70)	0,012
Лечение СД препаратами сульфонилмочевины	есть / нет	3,96 (1,57–9,99)	0,004
Антагонист кальция	есть / нет	0,09 (0,01–0,68)	0,020

ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – достоверный интервал; p-значимость

В целом количественная оценка вклада отдельных клинических показателей в темп прогрессирования ХБП по многим параметрам была идентична математической модели Nelson, продемонстрировавшей минимальное влияние фактора компенсации углеводного обмена (ОШ=1,06). В отечественном ретроспективном исследовании, посвященном изучению предикторов общего риска развития ХБП при СД 2 типа (Викулова О.К., 2021), были выделены аналогичные факторы: женский пол, возраст, общий холестерин, ИМТ, HbA1c, СКФ, наличие полинейропатии, инсульта, ампутации, ДР. В данной работе также отмечена невысокая весомость гликемического контроля: для абсолютного уровня HbA1c ОШ 1,55 [1,44; 1,67], p < 0,001. Однако, дизайн перечисленных исследований не предусматривал изучения ИС_СКФ, который необходим для оценки влияния предикторов на **динамику прогрессирования ХБП**.

Нами отмечено, что большая часть предикторов быстрого прогрессирования ХБП ассоциирована с сосудистыми изменениями: наличием ретинопатии, ОИМ в анамнезе, склонности к лабильному течению АГ, отсутствием пульса на магистральных артериях ног. Логистический анализ показателя ОИМ в анамнезе (ОШ=0,11 (0,01-0,83) подтвердил данные, полученные при сравнении значимости различий в группах различного ИС_СКФ ($p=0,034$). Более низкая скорость снижения СКФ после перенесенного ОИМ может найти объяснение в тщательном диспансерном наблюдении, коррекции дислипидемии и АД у таких больных.

4. Одной из прикладных задач, поставленных в настоящем исследовании, являлась разработка *прогностического клинического калькулятора быстрого прогрессирования ХБП*. Для удобства интерпретации клинических показателей в калькуляторе количественные признаки разделены на подгруппы номинальных признаков, одна из которых была принята за референс (см. таб. 8).

Таблица 8.

Оценка вклада клинических предикторов в темп снижения СКФ при выделении референсных групп

Предиктор	Градации	ОШ, (95% ДИ)	p	b, коэф. регрессии
Возраст	старше 65 / младше 65	0,38 (0,15–0,93)	0,034	-0,98
ИМТ	референс: норма	1,00	1,000	0,00
	избыточная масса тела / норма	0,30 (0,07–1,25)	0,098	-1,21
	ожирение 1 / норма	0,18 (0,05–0,63)	0,008	-1,74
	ожирение 2 / норма	0,21 (0,05–0,91)	0,037	-1,57
	ожирение 3 / норма	0,17 (0,03–1,07)	0,059	-1,76
Стаж СД на момент консультации	референс: более 10 лет	1,00	1,000	0,00
	5-9 лет / референс	162,50 (18,18–1452,24)	0,004	1,98
	до 5 лет / референс	7,22 (1,91–27,28)	0,000	5,09
Стаж инсулинотерапии	референс: более 5 лет	1,00	0,003	0,00
	1-4 года / референс	9,10 (2,50–33,13)	0,001	2,21
	нет / референс	2,53 (0,22–29,29)	0,457	0,93
ОИМ в As	был / не было	0,11 (0,01–0,83)	0,033	-2,25
Ps на подколенной артерии	снижен, отсутствует / есть	0,29 (0,10–0,85)	0,023	-1,24
Ds ретинопатии	есть / нет	0,29 (0,11–0,75)	0,010	-1,25
Группа риска АГ	IV / нет	0,20 (0,06–0,70)	0,012	-1,61
Сульфонилмочевина	есть / нет	3,96 (1,57–9,99)	0,004	1,38
Антагонист кальция	есть / нет	0,09 (0,01–0,68)	0,020	-2,44

ОШ – отношение шансов; p – значимость; b – коэффициент регрессии

Приведенные данные демонстрируют, что темп снижения СКФ взаимосвязан с возрастом (старше 65 лет), с небольшой длительностью СД (до 5 лет), лечением препаратами сульфонилмочевины (без дифференцировки по фармакологическим группам – гликлазид, глимепирид, глибенкламид). Если назначается инсулин, то высокий темп снижения СКФ сохраняется первые 5 лет терапии, в дальнейшем темп замедляется. Нормальная масса тела сопряжена с более высоким темпом снижения СКФ, тогда как при ожирении этот темп

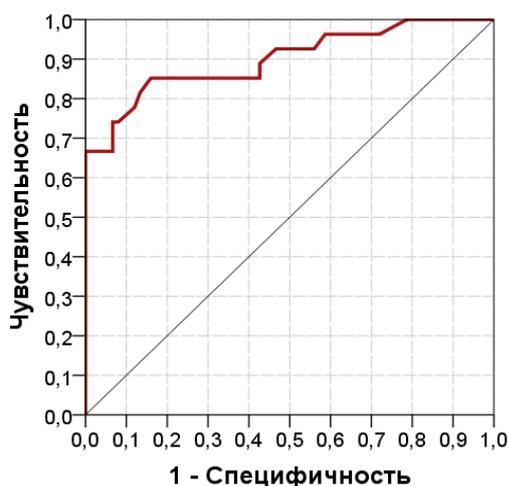
снижается. Аналогичная ситуация выявлена у пациентов с АГ: при IV группе риска АГ темп снижения СКФ ниже, чем при АГ без перенесенных острых сосудистых событий. Подобная тенденция прослеживается при наличии ретинопатии, перенесенном ОИМ, облитерирующем атеросклерозе нижних конечностей. Все эти позиции так или иначе связаны сосудистыми осложнениями, которые формируются при длительном течении СД. По-видимому, **наиболее быстрое снижение СКФ и прогрессирование ХБП наблюдается на начальных стадиях СД**, что требует особого внимания врача и диктует необходимость раннего назначения нефропротективной терапии, адекватной коррекции дислипидемии и АГ.

На основании комплексной оценки клинической значимости предикторам присвоены значения баллов. Суммирование значений баллов пациента с СД 2 типа позволяет рассчитать риск прогрессирования ХБП с ИС_СКФ больше 4 мл/мин/1,73м² за год. Оценка информативности и предсказательной способности калькулятора выполнена путем определения площади под ROC-кривой AUC 0,90 (0,82; 0,98) $p < 0,001$, что характеризует качество методики как весьма высокое (рис. 1, см. ниже). Матрица калькулятора продемонстрировала высокую чувствительность 85,2%, при высокой специфичности 80,0%, что обеспечивает высокое качество прогноза с точностью 81,4% (121 случай из 150) с высокой диагностической значимостью ($p < 0,001$).

В качестве примера возьмем пациента генеральной выборки ХХХ1951 с СД 2 типа 70 лет (18 баллов) с ИМТ 32 кг/м² (6 баллов), с длительностью СД 12 лет (18 баллов), не получающего инсулин (29 баллов), в анамнезе которого не отмечалось ОИМ (18 баллов), без диагноза ретинопатии (18 баллов), со сниженной пульсацией на подколенной артерии (18 баллов), без высокого риска АГ (18 баллов), не получающего лечение препаратами сульфонилмочевины (18 баллов) и антагонистами кальция (18 баллов). Сумма баллов для данного пациента составила 174 балла, неблагоприятный прогноз высокого темпа прогрессирования ХБП с ИС_СКФ > 4 мл/мин/1,73м² за год.

Рисунок 1.

ROC-кривая прогностического калькулятора темпа прогрессирования ХБП



Многомерная прогностическая модель развития ХБП при СД 2 типа построена с применением метода множественной линейной регрессии, который позволяет изучить совместный эффект отдельных предикторов на темп снижения СКФ. Комбинирование предикторов выполнено в соответствии с принципом достижения максимальной чувствительности и специфичности.

Предложены три варианта прогностических моделей с различными комбинациями клинических признаков: стаж инсулинотерапии, наличие события ОИМ в анамнезе, пульс на подколенной артерии, лечение антагонистами кальция (модель 1); стаж инсулинотерапии, пульс на подколенной артерии, лечение АГ антагонистами кальция (модель 2); лечение СД препаратами сульфонилмочевины, лечение АГ антагонистами кальция (модель 3). Все представленные варианты прогностических моделей имеют приемлемые значения чувствительности и специфичности. С клинических позиций наиболее показательны результаты прогноза модели 1, в которую для демонстрации прикладного значения включены только следующие факторы: анамнестические (стаж инсулинотерапии более 5 лет, наличие события ОИМ в анамнезе), клинический (пульс на подколенной артерии); медикаментозный прием препаратов группы антагонистов кальция.

$$\begin{aligned} \text{ПРОГНОЗ} = & -1,536 + (2,635 * \text{стаж инсулинотерапии более 5 лет}) + \\ & (-2,964 * \text{события ОИМ в анамнезе}) + \\ & (-1,995 * \text{наличие пульса на подколенной артерии}) + \\ & (-2,646 * \text{лечение препаратами антагонистов кальция}). \end{aligned}$$

Данная модель с высокой значимостью ($p < 0,001$) продемонстрировала приемлемую чувствительность 81,5%, при высокой специфичности 80,0%. Площадь покрытия составляет ROC-кривой AUC 0,884 (0,820; 0,949), что обеспечивает высокое качество с точностью 80,4%.

Резюме. Таким образом, объективный взгляд на совокупность выделенных в настоящей работе значимых предикторов риска высокого темпа прогрессирования ХБП подводит к серьезному практическому заключению: даже на ранних этапах развития ХБП амбулаторный эндокринолог не в состоянии радикально повлиять на большую часть из них. Возраст, длительность заболевания СД, наличие и длительность инсулинотерапии, ОИМ в анамнезе, диагноз ретинопатии предстают перед практическим врачом как данность, при которой лечебные усилия вынужденно сводятся лишь к поддержанию жизненно важных функций почек в условиях сниженных компенсаторных возможностей сохранившихся нефронов. Потенциально модифицируемыми остаются три позиции: ИМТ и медикаментозное лечение препаратами сульфонилмочевины и антагонистов кальция. Причем максимальное влияние на темп снижения СКФ эти факторы оказывают именно на ранних стадиях процесса. Таким образом, реальные возможности врача повлиять на темп прогрессирования ХБП на поздних стадиях СД весьма ограничены, в его распоряжении остаётся всего один инструмент: назначение нефропротективных лекарственных препаратов с расчетом на компенсаторные резервы адаптивных систем. Напрашивается заключение, что ощутимо «улучшить» прогноз исхода ХБП при СД 2 типа возможно лишь предупреждая развитие ДН посредством своевременной диагностики и применения нефропротективных методов лечения уже на доклинических этапах формирования ХБП. Применение предложенного нами прогностического калькулятора риска быстрого прогрессирования ХБП в амбулаторной практике существенно расширяет возможности врача по динамическому наблюдению развития ДН у пациентов с СД 2 типа, объективно определяет оптимальную клиническую ситуацию для назначения органопротективных препаратов, позволяет выявить высокий риск уже на доклинической стадии процесса.

ВЫВОДЫ

1. Динамический анализ эпидемиологических показателей СД в г. Самара выявил неблагоприятные тенденции: общая распространенность СД увеличилась в 2,6 раза и по состоянию на 2018 г. превышает показатель в РФ на 30,2%. В структуре распространенности осложнений СД 2 типа отмечена меньшая, чем в РФ, частота регистрации диабетических ком, диабетической ретинопатии, при этом частота макрососудистых исходов выше, чем в РФ; выявляемость диабетической нефропатии у пациентов с СД 2 типа ниже, чем в РФ на 24%, что определяет важное значение своевременного выявления и предотвращения развития ХБП на амбулаторном этапе. При анкетировании выявлена существенная значимость скрытых факторов прогрессирования сосудистых осложнений, специфичных для пациентов с СД 2 типа (удовлетворенность медицинским обслуживанием и коммуникация между врачом и пациентом), что подтверждает существенное влияние вовлеченности пациента на эффективность его лечения;

2. Формализация и информатизация амбулаторного приема пациентов с СД 2 типа значимо повышают его качество и эффективность: экономия профессионального времени при использовании ФПр СД составила 1 мин 18 сек ($p < 0,05$), при применении АРМЭ СД – 3 мин 47 сек ($p < 0,05$), разница средних значений оценки внутреннего контроля качества по баллам составила в подгруппах исследования ФПр СД 21%; АРМЭ СД 20% ($p < 0,05$);

3. Предложенный оригинальный диагностический расчётный параметр «Индекс снижения СКФ» (ИС_СКФ) позволяет дать объективную оценку динамике прогрессирования ХБП; выявлены следующие значимые предикторы высокого темпа снижения СКФ для прогностической модели АРМЭ СД: длительность заболевания СД (ОШ=0,69 (0,59-0,80)) и инсулинотерапии (ОШ=0,83 (0,72-0,94)), ОИМ в анамнезе (ОШ=0,11 (0,01-0,83)), возраст (ОШ=0,38 (0,15-0,93)), ИМТ (ОШ=0,90 (0,83-0,98)), сопутствующая ретинопатия (ОШ=0,29 (0,11-0,75)), пульсация на подколенной артерии (ОШ=0,29 (0,11-0,85)), IV группа риска АГ (ОШ=0,20 (0,06-0,70)), лечение препаратами сульфонилмочевины (ОШ=3,96 (1,57-9,99)) (без дифференцированной оценки по фармакологическим группам), антагонистов кальция (ОШ=0,09 (0,01-0,68));

4. Прогностический калькулятор быстрого прогрессирования ХБП позволяет в амбулаторных условиях выделить группу пациентов с риском высокого темпа снижения СКФ, его диагностическая значимость, определяемая площадью под ROC-кривой, АUC составляет 0,90 (0,82; 0,98) $p < 0,001$, что характеризует качество прогноза как весьма высокое.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Результаты комплексного исследования динамики эпидемиологических характеристик СД и его осложнений в г. Самара могут быть использованы для определения приоритетных направлений оптимизации диспансерного наблюдения пациентов с СД на амбулаторном этапе;

2. Цифровизация амбулаторного приема врача-эндокринолога с применением АРМЭ СД обеспечивает сохранение и систематизацию первичной медицинской информации пациента в виде структурированного электронного медицинского документа, что делает ее пригодной для экспорта в различные подсистемы ЕГИСЗ и ФРСД;

3. Раннее выявление группы риска быстрого прогрессирования ХБП при СД 2 типа путем применения прогностического калькулятора позволяет своевременно назначить нефропротективное лечение.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

В перспективе разработанный диагностический показатель динамики прогрессирования ХБП может быть применен по трем основным направлениям: (1) прогностическая модель ИС_СКФ может быть интегрирована в любую информационную медицинскую систему в качестве алгоритма системы поддержки решений врача; (2) использована для клинических исследований прогрессирования ХБП у отдельных групп населения, например, в выборке пожилых; (3) для изучения нефропротективных свойств лекарственных препаратов, сравнительного анализа их влияния на динамику развития осложнения.

СПИСОК НАУЧНЫХ ТРУДОВ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Список статей в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК

1. **Первышин Н.А.,** Галкин Р.А., Наговская Н.Г. Оптимизация амбулаторного приема врача-эндокринолога // **Журнал научных статей Здоровье и образование в 21 веке. 2017. № 10. Т. 19. с 115-119.** <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2017-19-10-115-119>
2. **Первышин Н.А.,** Галкин Р.А. Формализованный протокол амбулаторного приема пациентов с сахарным диабетом врачом-эндокринологом // **Профилактическая медицина. 2018. № 6. Т. 21. с 87-92.** doi:10.17116/profmed20182106187 (*SCOPUS*)
3. **Первышин Н.А.,** Лебедева И.В., Лебедева Е.А. Анализ опыта оказания медицинской помощи пациентам с сахарным диабетом в зарубежных странах // **Аспирантский вестник Поволжья. 2020. – № 1–2. – С. 28–36.**
4. **Первышин Н.А.,** Лебедева И.В., Лебедева Е.А. Формализация и информатизация амбулаторного приема пациентов с сахарным диабетом. **Профилактическая медицина. 2021; 24(3):14–21.** <https://doi.org/10.17116/profmed20212403114> (*SCOPUS*)
5. **Первышин Н.А.,** Лебедева Е.А., Галкин Р.А., Попова С.И., Кудашева Е.А. Анализ клинических признаков пациентов с сахарным диабетом 2 типа в группах с различным уровнем скорости клубочковой фильтрации // **Аспирантский вестник Поволжья. 2022. - Т. 22. - №1. - С. 55-63.** doi: 10.55531/2072-2354.2022.22.1.55-63.

Список статей, опубликованных в других изданиях

6. **Первышин Н.А.,** Лебедева И.В., Галкин Р.А. Опыт клинического применения формализованного протокола на амбулаторном приеме пациентов с сахарным диабетом // **Наука и инновации в медицине. 2019. Т. 4. № 3. С. 50-55.** <https://doi.org/10.35693/2500-1388-2019-4-3-50-55>
7. **Первышин Н.А.,** Лебедева И.В., Лебедева Е.А., Суслин С.А. Информационно-правовая база организации удаленной амбулаторной помощи пациентам с сахарным диабетом в условиях пандемии COVID-19 // **Наука и инновации в медицине - 2020. - Т. 5. - №4. - С. 251-257.** doi: 10.35693/2500-1388-2020-5-4-251-257
8. **Первышин Н.А.,** Лебедева И.В., Лебедева Е.А., Галкин Р.А., Суслин С.А. Анализ смертности пациентов с сахарным диабетом в Самарской области. Социальные аспекты здоровья населения [сетевое издание] 2021; 67(6):. URL: DOI: 10.21045/2071-5021-2021-67-6-13
9. **Первышин Н.А.** Перспектива применения автоматизированного рабочего места врача-эндокринолога для телемедицинского консультирования // **Наука и инновации в медицине - 2022. - Т. 7. - №2. - С. 109-115.** doi: 10.35693/2500-1388-2022-7-2-109-115
10. **Первышин Н. А.** Анализ динамики показателей эндокринной заболеваемости в Красноглинском районе в 2009-2010 гг. // **Экран муниципального здравоохранения. 2011. № 21. С. 28-29.**
11. **Первышин Н. А.,** Тюрин М.Н., Узенкова С.М., Колесникова И.Б. Анализ эндокринной заболеваемости и оценка эффективности оказания диабетологической помощи в Красноглинском районе в 2009-2010 гг. // **Управление качеством медицинской помощи. 2012. №1.** <http://medlan.samara.ru/ru/node/7916>

12. **Первышин Н.А.** Об усовершенствовании формы амбулаторной консультации врача-эндокринолога // Управление качеством медицинской помощи. 2014. № 2. С. 71–75. <http://medlan.samara.ru/ru/node/23204>

13. Д.А. Спиваков, **Н.А. Первышин**, Л.С. Зеленко. Разработка автоматизированного рабочего места врача-эндокринолога // Международная научно-техническая конференция «ПИТ-2018»: сборник науч. трудов; под ред. С.А. Прохорова. Самара: Издательство Самарского научного центра РАН, 2018. С. 747-750 Перспективные информационные технологии (ПИТ 2018) [Электронный ресурс]: труды Международной научно-технической конференции / под ред. С.А. Прохорова. – Самара: Издательство Самарского научного центра РАН, 2018. – 1424 с.

14. **Первышин Н.А.**, И.В. Лебедева, Е.А. Лебедева, И.И. Березин, С.В. Булгакова. Опыт применения программы для ЭВМ «Автоматизированное рабочее место врача-эндокринолога» на амбулаторном приеме пациентов // Охрана труда и техника безопасности в учреждениях здравоохранения 2019 №4. с. 19-27.

15. **Первышин Н.А.** Анализ динамики распространенности осложнений сахарного диабета в Самарской области в 2010-2017 гг. Национальная Ассоциация Ученых. Проблемы Медицинских наук. 2021. N. 3 (35(62):24-28. doi: <https://doi.org/10.31618/nas.2413-5291.2020.3.62.355>

Список патентов

1. **Первышин Н.А.**, Зеленко Л.С., Галкин Р.А., Спиваков Д.А. Автоматизированное рабочее место врача-эндокринолога для приема пациентов с сахарным диабетом (АРМЭ СД) // Свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ № 2018619024 от 27.07.18 <https://www1.fips.ru/publication-web/publications/document?type=doc&tab=PrEVM&id=644BF10A-C871-4BB6-8E1A-84CC2F818D58>

2. **Первышин Н.А.**, Лебедева Е.А., Галкин Р.А., Булгакова С.В. Клинический калькулятор прогноза быстрого прогрессирования хронической болезни почек у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // Свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ № 2022662575 5 июля 2022 г. https://www.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=EVM&DocNumber=2022662575&TypeFile=html

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

НbA1c	гликозилированный гемоглобин
АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
АРМЭ СД	автоматизированное рабочее место эндокринолога амбулаторного приема пациента с СД
АССЗ	атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания
БД	база данных
ГБУЗ	государственное бюджетное учреждение здравоохранения
ДАД	диастолическое артериальное давление
ДН	диабетическая нефропатия
ЕГИСЗ	единая государственная информационная система здравоохранения
МЗ РФ	Министерство Здравоохранения Российской Федерации
МЗ СО	Министерство Здравоохранения Самарской области
МИС	медицинская информационная система
НМИЦ	национальный медицинский исследовательский центр
ОИМ	острый инфаркт миокарда

ОНМК	острое нарушение мозгового кровообращения
САД	систолическое артериальное давление
СД	сахарный диабет
СДС	синдром диабетической стопы
ФРСД	Федеральный регистр СД
ФПр СД	формализованный протокол амбулаторного приема пациента СД
ХБП	хроническая болезнь почек