

Один В.И.¹, Беликова Т.В.², Шустов С.Б.¹, Пушкова Э.С.², Эмануэль В.Л.³

Полиморбидность и некоторые онтогенетические факторы у больных диабетом пожилого и старческого возраста

¹Военно-медицинская академия, 194175 С-Петербург, ул.Боткинская, 20, ²Городской гериатрический центр, 198103 С-Петербург, наб. реки Фонтанки, 148, ³СПб

Государственный медицинский университет им.акад.И.П.Павлова, 197022 Санкт-Петербург, ул.Л.Толстого,6/8. E-mail: OdinVitali@mail.ru

Резюме

Сахарный диабет у пожилых характеризуется полиморбидностью. В то же время недостаточно изучено влияние возраста на клинические особенности диабета. Представляет интерес изучение распространенности и структуры сопутствующих заболеваний у лиц пожилого и старческого возраста в зависимости от онтогенетической фазы дебюта диабета. Исходя из задач исследования были обследованы 169 женщин старшей возрастной группы с клиническим диагнозом сахарный диабет тип 2 (СД2) (ср.возраст – 69,8 лет, ср. ИМТ- 29,5 кг/м², ср. уровень HbA1c – 7,03 %.) Стратификация на группы проводилась по онтогенетической фазе дебюта диабета (менструальная, ранне-постменопаузальная, поздне-постменопаузальная, ранне-инволютивная, поздне-инволютивная формы). Антропометрические, биохимические и иммунохимические исследования (HbA1c) проводили стандартными методами. Когнитивный (КГИ) и аффективный индексы (АФИ) рассчитывали с помощью шкалы SCAG. Коморбидный индекс (КИ) рассчитывался как сумма сопутствующих заболеваний установленных соответствующими специалистами. Наиболее коморбидно отягощенной была ранне-постменопаузальная группа (КИ –6,04±0,5), наименее коморбидно отягощенной поздне-инволютивная группа (КИ –4,5±0,3). В целом в когорте величина КИ позитивно коррелировала с величиной массы тела, АФИ и частотой случаев семейного диабета. Таким образом, полиморбидность у больных диабетом пожилого и старческого возраста имела особенности, определяемые онтогенетическими и наследственными факторами.

Ключевые слова: диабет у пожилых, коморбид, полиморбидность, сахарный диабет тип 2, старение, онтогенез.

Введение

Проблема сахарного диабета пожилых с одной стороны, обусловлена феноменом “старения населения” в развитых странах (1), с другой стороны именно старшая возрастная группа населения определяет заболеваемость сахарным диабетом тип 2 (СД2), который обуславливает более 90% всех случаев диабета в популяции (7;18;19).

Важной особенностью СД2 у пожилых является его сочетание, приближающееся к стопроцентному, с другими болезнями присущими пожилому и старческому возрасту (15). По данным других авторов, важной составляющей коморбидного статуса пожилых больных СД2 является депрессия, которая в пожилом и старческом возрасте достигает феномена “стигмы” (16), а в когорте диабетиков приближается к 50% (17). Существенно, что данное аффективное расстройство провоцирует инвалидизацию и нарушение самообслуживание у пожилых больных СД2 (8). Более того, депрессия значительно увеличивает риск диабетических осложнений, как макрососудистых, так и микрососудистых (5). И, наоборот, отягощенный коморбидный статус провоцирует депрессию (9). Полиморбидность требует приема лекарственных средств в дополнение к используемым антидиабетическим препаратам, что обуславливает полипрагмазию у таких больных и опосредуя побочные эффекты, способствует увеличению смертности в данной когорте (10). В целом когнитивные расстройства и соматические заболевания препятствуют как самоконтролю диабета, так и диспансерному наблюдению, что приводит к прогрессированию диабетических осложнений (6;13).

С другой стороны, СД2 представляет собой гетерогенную группу заболеваний, что подтверждается как клиническими, так и генетическими фактами (14). Ранее предпринимались попытки классифицировать сахарный диабет по клиническим признакам, в том числе, по принадлежности к определенной возрастной группе (2), но от этих классификаций отказались под давлением вновь открываемых общепопуляционных патофизиологических механизмов диабета. Как мы полагаем, наряду с безусловно значимыми для популяции в целом, существуют важные для индивидуума специфические механизмы, характерные для определенного онтогенетического периода.

Таким образом, представляет интерес изучение распространенности и структуры сопутствующих заболеваний у пожилых больных в зависимости от онтогенетической формы диабета.

Материалы и методы

Исходя из задач исследования были обследованы женщины старшей возрастной группы с клиническим диагнозом “СД2”, без тяжелой соматической патологии (хроническая почечная недостаточность, недостаточность кровообращения IIБ-III, дыхательная недостаточность, печеночная недостаточность), не получающие липидоснижающее и гормональное лечение, всего 169 человек. В состоянии компенсации были 27% пациентов (ср.значение HbA1c–5,06%) и 63% % в состоянии субкомпенсации и декомпенсации (ср.значение HbA1c – 7,85%). Для оценки ментально-мнестических (когнитивных) и психо-эмоциональных (аффективных) расстройств использовали шкалу SCAG (Sandoz Clinical Assesment Geriatrics) с расчетом когнитивного (КГИ) и аффективного индексов (АФИ) (11). Заполнение протоколов SCAG проводилось в непосредственном контакте с пациентами. Антропометрические и биохимические исследования проводили стандартными методами. Содержание гликированного гемоглобина (HbA1c) определяли иммунохимическим методом на автоматическом анализаторе “Cobas Mira” с использованием тест-набора фирмы “Roche Diagnostics” (Швейцария). Референтным значением считали значение ниже 5,7 %.

Для оценки влияния возраста на изучаемые параметры применялось собственное подразделение больных женщин на клинические формы СД2 в зависимости от онтогенетической фазы дебюта диабета: 1) менструальная (Ме) форма СД2 (дебют в репродуктивную фазу онтогенеза), 2) ранне-постменопаузальная (ранне-климактерическая) (РПМ) форма СД2 (дебют в период до 5 лет от менопаузы), 3) поздне-постменопаузальная (поздне-климактерическая) (ППМ) форма СД2 (дебют в период от 5 до 10 лет от менопаузы), 4) ранне-инволютивная (РИ) форма СД2 (дебют в период от 10 до 20 лет от менопаузы), 5) поздне-инволютивная (ПИ) форма СД2 (дебют в период более 20 лет после менопаузы).

Наличие долгожителей в роду расценивалось позитивно при наличии долгоживущих (более 90 лет), близких родственников 1-й и 2-й линии родства. Аналогично верифицировался семейный СД2 (ФамСД2), и, соответственно, отсутствие близких родственников больных сахарным диабетом расценивалось, как спорадический СД2.

Оценка коморбидного индекса (КИ) производилась подсчетом общего числа сопутствующих заболеваний у конкретного пациента по установленным клиническим диагнозам соответствующих специалистов. Сопутствующие заболевания были разделены на группы: сердечно-сосудистые заболевания (в т.ч. ишемическая болезнь сердца (ИБС), гипертоническая болезнь (ГБ), хроническая недостаточность мозгового кровообращения

(ХНМК) и их исходы в анамнезе: острый инфаркт миокарда (ОИМ) и острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) последние не включались в общую сумму заболеваний), болезни опорно-двигательного аппарата (в т.ч. остеоартроз, остеохондроз, остеопороз), тиропатии (включая, в совокупности, диффузный нетоксический зоб, узловой нетоксический зоб, диффузно-узловой нетоксический зоб, и аутоиммунные тиропатии (АуТ), в т.ч. аутоиммунный тиреоидит и диффузный токсический зоб в стадии ремиссии), болезни вен (в т.ч. варикозная болезнь), болезни желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (в т.ч. хронический холецистит, хронический гастро-дуоденит, желчно-каменная болезнь, хронический колит, хронический холецисто-панкреатит, язвенная болезнь желудка, язвенная болезнь 12-перстной кишки), болезни легких (в т.ч. эмфизема, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких), болезни мочевыводящих путей (в т.ч. хронический пиелонефрит, хронический цистит, утероптоз), ревматологические аутоиммунные болезни (в т.ч. ревматоидный артрит, ревматизм, псориатический артрит), онкологические болезни (в т.ч. злокачественные - лимфома, рак матки, рак шейки матки, рак молочной железы, рак орбиты, рак почки и доброкачественные – аденома простаты, гемангиома почки, киста почки, киста печени, лейомиома толстой кишки, полип толстой кишки, полип уретры, фиброаденома матки, сириномиелия). Отдельно анализировались глазные болезни (в т.ч. катаракта). Все сопутствующие заболевания находились в стадии ремиссии.

Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ “Statistica” 5-я версия. Использовался метод параметрической статистики на основе t-критерия Стьюдента для тех показателей, тип распределения которых соответствовал требованиям нормальности по результатам теста Шапиро-Уилка ($p > 0.05$) и если дисперсии распределений признаков в сравниваемых группах были равны по результатам применения критерия Левена ($p > 0.05$). Для оценки значимости выявленных различий средних абсолютных величин для рядов с неравным числом вариантов из независимых групп и отсутствием нормального распределения использовался непараметрический метод с применением критерия Манна-Уитни. Для исследования взаимосвязи нормально распределенных количественных признаков использовался параметрический корреляционный анализ Пирсона, при отсутствии нормального распределения, а также исследования связи количественных и качественного порядкового признака использовался непараметрический корреляционный метод Спирмена. Проверка статистических гипотез путем анализа различий частот относительных величин в двух независимых группах объектов исследования проводилась с использованием точного

критерия Фишера и критерия χ^2 с поправкой Йетса. Полученные данные выражались как $M \pm m$. Значения $p < 0.05$ принимались как статистически достоверные.

Результаты и обсуждение

Некоторые клинические характеристики

В ПИ группе наблюдался наиболее старший возраст, что соответствовало фазе онтогенеза дебюта диабета (Табл.1). Другие группы достоверно по возрасту не отличались. КИ слабо негативно коррелировал с возрастом в когорте в целом ($r = -0,186, p = 0,017$), но достоверно только в ПИ группе ($r = -0,550, p = 0,000$). Аналогичным образом, во всех группах, за исключением ПИ группы, в которой ИМТ приближался к идеальному, отмечался избыток массы тела, вплоть до степени ожирения 1 степени в ППМ и РИ группах. В когорте в целом связь величины ИМТ и КИ была прямой ($r = +0,344, p = 0,000$), как и во всех группах в отдельности, но достоверной только в Ме и ППМ группах ($r = +0,388, p = 0,038$ и $r = +0,495, p = 0,019$). Таким образом, наиболее “геронтологически защищенной” была ПИ группа, в которой возраст соотносился обратно пропорционально с соматической отягощенностью, а онтогенетически ранние группы, репродуктивного и климактерического периода, показали известные закономерности негативного влияния массы тела на показатели здоровья (4).

Наиболее высокие показатели гликемии были в Ме группе, как по уровню гликемии натощак (ГлН), так и по уровню HbA1c. Существенно, что только в Ме группе определялась прямая достоверная связь уровня ГлН и ХНМК ($r = +0,411, p = 0,027$). В остальных группах, стратифицированных по онтогенетической фазе дебюта диабета, наблюдалась обратная зависимость показателей гликемии и частоты сопутствующей патологии. В целом в когорте уровень ГлН слабо негативно коррелировал с величиной КИ ($r = -0,176, p = 0,024$). Таким образом, только группа геронтов с дебютом СД2 в относительно раннюю стадию онтогенеза (репродуктивный период), статистически подтвердили общеизвестный метаболический паттерн развития макрососудистых диабетических осложнений (3), но, в целом у геронтов совокупный коморбидный статус определялся другими, нежели уровень гликемии, факторами, в частности связанными с онтогенетической фазой дебюта СД2.

Частота ФамСД2 была достоверно выше в ранне-фазовых (РПМ и РИ), в сравнении с поздне-фазовыми группами (ППМ и ПИ), что, по-видимому, определяло специфику более ранних по онтогенетической фазе групп. В пользу этого заключения, свидетельствует обратное соотношение другого, благоприятного анамнестического фактора – семейного долгожительства, частота которого была существенно ниже в ранне-фазовых группах

(РПМ и РИ), в сравнении с поздне-фазовыми (ППМ и ПИ). Приоритетная корреляция величины КИ и частоты ФамСД2 наблюдалась в ранне-климактерической группе (РПМ) ($r=+0,544, p=0,005$). Частота случаев семейного долгожительства негативно коррелировала во всех группах с величиной КИ, не достигая уровня достоверности ни в одной из таковых. Таким образом, наличие семейного диабета предрасполагало к соматической отягощенности, а долгожительства в семье предполагало обратный эффект.

Существенных различий в виде терапии между группами получено не было, хотя в Ме группе отмечалась наибольшая величина количества принимаемых сахароснижающих таблеток.

Ментально-мнестические и психоэмоциональные характеристики

Величина КГИ была достоверно наиболее высокой в ПИ группе – $8,02 \pm 0,85$ баллов (против $5,24 \pm 0,27$ и $5,65 \pm 0,37$ в РПМ и РИ группах, $p < 0,05$). С величиной КИ отмечалась прямая связь величины КГИ во всех группах, не достигающая уровня значимости. Более значимая связь КГИ определялась с возрастом, где она носила прямой преимущественно во всех группах достоверный характер ($r=+0,586, p=0,000$, $r=+0,579, p=0,003$ и $r=+0,343, p=0,011$ в Ме, ППМ и РИ группах соотв.). Эти данные согласуются с представлениями о более выраженных когнитивных расстройствах при старении у диабетиков (12). Различий в величине АФИ получено не было. Во всех группах величина АФИ позитивно соотносилась с величиной КИ, с приоритетной корреляцией в РИ группе ($r=+0,290$, $p=0,039$). Также преимущественно во всех группах определялась более значимая связь величины АФИ и возраста ($r=+0,564, p=0,001$, $r=+0,403, p=0,045$ и $r=+0,311, p=0,021$ в Ме, РПМ и РИ группах соотв.). Таким образом, если выраженность когнитивных нарушений у диабетиков-геронтов определялась в большей степени величиной возраста, то степень выраженности аффективных расстройств, наряду с возрастом, также тесно ассоциировалась с соматической отягощенностью. Эти данные согласуются с представлениями о связи депрессии и полиморбидности других авторов (8).

Некоторые кардиоваскулярные заболевания и их последствия

Наиболее отягощенной кардиоваскулярными заболеваниями группой оказалась ранне-климактерическая группа РПМ, которая доминировала по числу практически всей патологии (Табл.2). И наиболее тесно связанным фактором с частотой данной патологии в этой группе оказалась величина возраста ($r=+0,462, p=0,020$ и $r=+0,555, p=0,003$ для ОНМК и ОИМ соотв.). Характерно, что в группе с наиболее отдаленным онтогенетически дебютом диабета – ПИ, наблюдалась достоверно обратная связь возраста и частоты случаев ГБ ($r=-0,358, p=0,027$). Возможно, это объяснялось наличием в этой группе определенных протективных механизмов, в частности, проявляющихся наличием

недостовойной негативной связи частоты ГБ с ИМТ и числом случаев семейного долгожительства. Таким образом, с точки зрения наличия кардиоваскулярной патологии, для ранних онтогенетически форм СД2 (РПМ), величина возраста имела более прогностически неблагоприятное значение, в отличие, от онтогенетически позднефазовых форм, в частности, ПИ, что позволяет трактовать ранне-фазовые формы СД2, как проявления ускоренного старения.

Структура сопутствующей патологии

Минимальный КИ наблюдался в ПИ группе, особенно в сравнении с РПМ группой, в которой определялся максимальный КИ (Табл.3). В ПИ группе наблюдалось минимальное число случаев ревматических болезней, заболеваний ЖКТ, болезней опорно-двигательного аппарата и заболеваний щитовидной железы. В РПМ группе наблюдалась наиболее значимая реципрокная связь изученной патологии с важнейшими анамнестическими факторами. Так, в этой группе частота случаев ФамСД2 достоверно позитивно коррелировала с частотой болезней почек ($r=+0,586, p=0,003$), и, напротив, достоверно негативно с частотой случаев семейного долгожительства ($r=-0,537, p=0,008$). Таким образом, по нашим данным в российской популяции диабетиков-геронтов, как и в североамериканской, на первом месте по частоте стояла ГБ (до 92%), но в нашем случае у пациентов значительно чаще встречались заболевания опорно-двигательного аппарата и катаракта, а чаще тиропатии (15).

Выводы

1. В целом в обследованной когорте величина коморбидного индекса была позитивно ассоциирована с величиной массы тела и числом случаев семейного диабета.
2. Коморбидный индекс позитивно коррелировал с величиной аффективного индекса, с приоритетной связью в ранне-инволютивной группе.
3. Минимальный коморбидный индекс определялся в поздне-инволютивной группе, где определялась выраженная негативная связь возраста и числа сопутствующих заболеваний.
4. В ранне-фазовых, ранне-постменопаузальной и ранне-инволютивной группах, наряду с более высокой частотой случаев семейного диабета и меньшей частотой случаев семейного долгожительства в сравнении с поздне-фазовыми (поздне-постменопаузальная и поздне-инволютивная) группами, отмечались более высокие значения коморбидного индекса.

Библиография

1. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения.- СПб.: Наука, 2003.- 468 с.
2. Всемирная Организация Здравоохранения. Сахарный диабет: доклад комитета экспертов ВОЗ. Серия технических докладов №310.- Женева, 1966.- 57с.
3. Один В.И. Аутоиммунный сахарный диабет /под ред. А.А. Новика.- СПб.:ВМедА,2003.-С.80-111.
4. Ожирение / под ред. Н.А.Белякова и В.И. Мазурова.- СПб.:Изд-во СПбМАПО,2003.- С.101-106.
5. Black S.A., Markides K.S., Ray L.A. Depression predicts increased incidence of adverse health outcomes in older Mexican Americans with type 2 diabetes // Diabetes Care.-2003.- Vol.26,№10.-P.2822-2828.
6. De Sonnaville J.J., Van der Feltz F., Ernst L. et al. Retinopathy screening in Type 2 diabetes: reliability of wide-angle fundus photography // Diabet. Med.- 1996.-Vol.13.-P.482-486.
7. DECODE Study Group. Age- and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts // Diabetes Care.- 2003.-Vol.26,№ 1.-P.61-69.
8. Egede L.E. Diabetes, major depression and functional disability among U.S. adults // Diabetes Care.-2004.-Vol.27,№2.-P.421-428.
9. Egede L.E. Effect of comorbid chronic disease on prevalence and odds of depression in adults with diabetes / Psychosom. Medicine.-2005.-Vol.67.-P.46-51.
10. Good C.B. Polypharmacy in elderly patients with diabetes // Diabetes Spectr.-2002.- Vol.15,№4.-P.240-248.
11. Grasel E. When home care ends-changes in the physical health of informal caregivers caring for dementia patients: a longitudinal study // J.Am.Geriatr.Soc.-2002.-Vol.50.№ 5.-P.843-849.
12. Gregg E.W., Yaffe K., Cauley J.A. et al. Is diabetes associated with cognitive impairment and cognitive decline among older women? //Arch. Intern. Med.- 2000.-Vol.160,№ 24.- P.174-180.
13. Gregg E.W., Brown A. Cognitive and physical disabilities and aging-related complications of diabetes // Clin.Diabetes.-2003.-Vol.21,№3.-P.113-118.
14. Hansen L., Pedersen O. Genetics of type 2 diabetes mellitus: status and perspectives // Diabetes Obes. Metab.-2005.-Vol.7,№2.-P.122-135.

15. Niefeld M.R., Braunstein J.B., Wu A.W. Saudek C.D., Weller W.E., Anderson G.F. Preventable hospitalization among elderly Medicare beneficiaries with type 2 diabetes // Diabetes Care.-2003.-26,№5.-P.1344-1349.
16. Small G.W. Recognition and treatment of depression in the elderly // J. Clin. Psychiatry.-1991.-Vol.52,Suppl.1.-S11-22.
17. Songer A., Kosabasoglu A., Balcioglu I. et al. The relationship between diabetic control levels and psychiatric symptomology // Integr. Psychiatry.-1993.-Vol.9.-P.34-40.
18. Teuscher A.U., Reinli K., Teuscher A. Glycaemia and insulinaemia in elderly European subjects (70-75 years) // Diabet. Med.-2001.-Vol.18.-P.150-153.
19. Winer N., Sowers J.R. Epidemiology of diabetes // J.Clin.Pharmacol.-2004.-Vol.44.-P.397-405.

Таблица 1

Некоторые клинические характеристики и параметры компенсации обследованных больных СД2 женщин

Онтогенет. форма СД2	Возраст (лет)	Индекс массы тела (кг/м ²)	Гликемия натощак (ммоль/л)	Гликиров. гемоглобин А1с (%)	Фамильный СД2 (%)	Долгожители в семье (%)	Лечение СД (диет/ таб/ инс) (%)	Кол-во таб./сут.
Менструальная (n=29)	65,2±1,67 ^a	29,0±1,05	8,46±0,51 ^{a,b,c}	7,85±0,48 ^{a,b}	41,4 ^{a,b}	34,4	20,7 / 69,0 / 10,3	2,24±0,36 ^{1,2}
Ранняя постмено-паузальная (n=25)	66,4±1,72 ^b	29,5±1,19 ^a	6,92±0,41 ^a	6,69±0,28 ^a	48,0 ^{c,d}	32,0	32,0 / 64,0 / 4,0	1,54±0,32
Поздняя постмено-паузальная (n=23)	65,1±1,23 ^c	31,5±1,03 ^b	8,12±0,51 ^d	7,35±0,47	13,0 ^{a,c,e}	39,1 ^a	34,8 / 65,2 / 0,0	2,05±0,48
Ранняя инволютивная (n=54)	68,8±0,98 ^d	30,83±0,84 ^c	6,90±0,29 ^{b,d}	6,74±0,29 ^b	46,3 ^{e,f}	16,7 ^a	33,3 / 63,0 / 3,7	1,43±0,18 ¹
Поздняя инволютивная (n=38)	79,4±1,38 ^{a,b,c,d}	26,81±0,59 ^{a,b,c}	7,23±0,38 ^c	6,87±0,39	13,2 ^{b,d,f}	26,3	42,1 / 52,6 / 5,3	1,34±0,29 ²
	^{a-d} =0,000	^a =0,042 ^{b,c} =0,000	^{a-d} <0,05	^a =0,045 ^b =0,037	^a =0,025 ^{b-f} <0,01	^a =0,033		^{a,b} =0,048

Таблица 2

Некоторые кардиоваскулярные заболевания и их осложнения

Онтогенетическая форма СД2	Хроническая недостаточность мозгового кровообращения (%)	Ишемическая болезнь сердца (%)	Гипертоническая болезнь (%)	Острое нарушение мозгового кровообращения (в анамнезе) (%)	Острый инфаркт миокарда (в анамнезе) (%)
Менструальная (n=29)	27,6 ^{a,b}	39,6	86,2	6,3	3,5 ^a
Ранняя постменопаузальная (n=25)	52,0 ^a	80,0	92,0 ^a	16,0	20,0 ^{a,b}
Поздняя постменопаузальная (n=23)	34,8	73,9	78,3	17,4	13,0
Ранняя инволютивная (n=54)	29,6	72,2	75,9	14,8	3,7 ^b
Поздняя инволютивная (n=38)	50,0 ^b	78,9	71,2 ^a	10,5	5,3

^{a,b}=0,047^a=0,044^a=0,050
^b=0,018

Таблица 3

Структура сопутствующей патологии обследованных больных

Онтогенетич. форма СД2	Коморбидный индекс (у.е.)	Ревмат. болезни (%)	Онкологические болезни (%)	Болезни желудочно-кишечного тракта (%)	Болезни опорно-двиг. аппарата (%)	Болезни почек (%)	Тиропатии (%)
Менструальная (n=29)	5,66±0,38 ^a	24,1 ^{a,b}	4,2	72,4 ^a	72,4	27,6	41,4
Ранняя постмено-паузальная (n=25)	6,04±0,48 ^b	12,0	32,0	60,0	80,0 ^a	48,0	28,0
Поздняя постмено-паузальная (n=23)	5,14±0,45	4,4 ^a	30,4	69,6 ^b	65,2	30,4	34,8
Ранняя инволютивная (n=54)	5,45±0,22 ^c	9,3	20,4	70,4 ^c	79,6 ^b	33,3	40,7
Поздняя инволютивная (n=38)	4,50±0,32 ^{a,b,c}	5,3 ^b	15,8	39,5 ^{a,b,c}	55,3 ^{a,b}	26,3	23,7

^{a,b}=0,028
^c=0,015

^a=0,049
^b=0,025

^a=0,007
^b=0,023
^c=0,003

^a=0,044
^b=0,012

