

На правах рукописи

КУРНИКОВА ИРИНА АЛЕКСЕЕВНА

ОПТИМИЗАЦИЯ СИСТЕМНОГО ПОДХОДА
В РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ
С ВЫСОКОЙ КОМОРБИДНОСТЬЮ

14.01.04 – Внутренние болезни

14.01.02 – Эндокринология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук



Ульяновск – 2010

Работа выполнена на кафедре факультетской терапии с курсами гематологии и эндокринологии в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования Ижевская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию

Научные консультанты

Доктор медицинских наук, профессор
Чернышова Татьяна Евгеньевна

Доктор медицинских наук, профессор
Гурьева Ирина Владимировна

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор
Малютина Наталья Николаевна

Доктор медицинских наук, профессор
Шутов Александр Михайлович

Доктор медицинских наук, профессор
Новиков Владимир Иванович

Ведущая организация

ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Защита состоится «16» июня 2010 года в 10 часов 00 мин. на заседании диссертационного совета Д 212.278.06 при ГОУ ВПО Ульяновский государственный университет по адресу: Набережная реки Свияги, 106, корпус 1, ауд.703

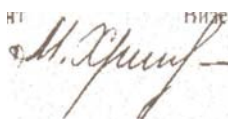
С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Ульяновского государственного университета, авторефератом - на сайте университета <http://www.uni.ulsu.ru>

Отзывы на автореферат просим присылать по адресу: 432000, г. Ульяновск, ул.Л.Толстого,42, управление научных исследований УлГУ

Автореферат разослан « » мая 2010 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

кандидат медицинских наук, доцент



Визе-Хрипунова М.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Среди наиболее актуальных проблем современного здравоохранения выделяется проблема диагностики, терапевтической тактики и медицинского прогноза при полиморбидной патологии [Лазебник Л.Б., 2005; Карпов Ю.А., 2009; Арямкина О.Л. и др., 2009; Kearney P.M. et al., 2005; Sin D.D. et al., 2006; Charlson M. et al., 2007]. Медицинская характеристика развивающегося социума отражает прогрессирующий рост соматической патологии в сочетании с метаболическим синдромом и сахарным диабетом, что вносит значительный вклад в структуру смертности населения [UKPDS, 1998; Лазебник Л.Б., 2005; ADVANS, 2007]. Изучаются как отдельные аспекты полиморбидности, так и проблема в целом [Егорова Е.Г. и др., 2005; Махов В.М. и др., 2007; Авшалумов А.Ш. и др., 2009; Fabbri L.M., Ferrari R., 2006; Lopez A.D. et al., 2006]. «Категория сложности» ведения пациента возрастает многократно, если соматическое заболевание сочетается с системным полиорганным, таким как сахарный диабет. Одновременное формирование у пациента нескольких заболеваний: артериальная гипертония, атеросклероз, ИБС и сахарный диабет, создает не только значительные трудности в диагностике, но влияет на качество оказания помощи и ухудшает прогноз [Дедов И.И., Шестакова М.В. 2002, 2007; Э. Питерс-Хармел, Р. Матур, 2008; Expert Committee, 2003; Wild S., 2004].

Системный подход к изучению коморбидной патологии отвечает условиям нового направления в диагностике – направления будущего – венозологическому подходу к оценке функции организма, позволяет развивать и совершенствовать реабилитационное направление в медицине. Актуальная разработка адекватной системы оказания лечебно-диагностической помощи, основанной на системном анализе с выделением факторов риска, оказывающих воздействие на возникновение и течение коморбидной патологии, позволяет перейти к вопросам прогнозирования.

Цель исследования

Оптимизация комплексной оценки состояния реабилитационных возможностей организма, прогноза течения заболевания и программ реабилитации для повышения качества оказания медицинской помощи больным с патологией внутренних органов на фоне сахарного диабета.

Задачи исследования

1. Изучить структуру соматической патологии у больных сахарным диабетом с позиций причинно-следственных связей и механизмов формирования полиморбидности. Значимость и перспективы оценки индекса коморбидности (ИК).
2. Провести комплексный анализ состояния регуляторных систем организма (метаболических, нейрогуморальных и иммунных) при полиморбидной патологии и определить наиболее значимые показатели для клинично-экспертной диагностики. Определить ведущие факторы,

обеспечивающие сохранность биологических ресурсов организма и разработать математическую программную модель их оценки.

3. Оценить прогностическое значение нарушений регуляции у больных с патологией сердечно-сосудистой и пищеварительной системы на фоне сахарного диабета, их связь с показателями реабилитационных возможностей пациентов.

4. На основании комплексного изучения регуляторных механизмов разработать методы количественной оценки показателей прогноза развития и прогрессирования полиморбидной патологии.

5. Оптимизировать системный подход к изучению эффективности реабилитации на этапах оказания медицинской помощи.

6. Оптимизировать системный подход в оценке психологической составляющей реабилитационного потенциала и качества жизни пациентов.

7. Обосновать с позиций системного анализа перспективы внедрения эндэкологической реабилитации в терапию полиморбидных заболеваний.

Научная новизна

Научная новизна исследования состоит в системности подхода к оценке организма, когда заболевание рассматривается как сложный многоуровневый процесс, включающий соматический, эмоциональный, когнитивный и другие компоненты. Доказано, что приоритетное значение в прогрессировании СД и формировании коморбидной патологии имеют нарушения на уровне основных систем регуляции, а не вторичные изменения внутренних органов.

Впервые с позиций системного анализа изучены основные регулирующие механизмы у больных с полиорганной патологией на фоне сахарного диабета. Определены новые звенья патогенеза сочетанной патологии, поздних осложнений сахарного диабета и факторы риска прогрессирования патологии внутренних органов.

Выделены наиболее значимые гемодинамические, иммунологические, эндокринно-метаболические и адаптационные маркеры высокого риска прогрессирования полиморбидной патологии и формирования неблагоприятного реабилитационного прогноза.

Впервые установлено, что важную роль в формировании и прогрессировании соматических заболеваний на фоне сахарного диабета, играет вегетативная дисрегуляция и снижение реабилитационных возможностей организма, что создает предпосылки для неблагоприятного реабилитационного прогноза и является самостоятельным фактором риска.

Впервые в клиническом исследовании использованы методы надсистемной и венозологической диагностики у больных с полиорганной патологией, оценивались реабилитационные возможности организма.

Впервые в клинической практике применены методы количественной оценки (показатель адаптационного соответствия и морфофизиологический индекс) степени сохранности и перспективы восстановления нарушенных функций организма, контроля процесса реабилитации больных полиморбидной патологией. Определение базовой составляющей реабилитационного потенциала впервые представлено в качестве метода контроля адекватности проводимой

терапии в клинико-экспертной диагностике и реабилитации больных сахарным диабетом. Доказана связь МФИ с вегетативной дисфункцией, нарушениями гормональной регуляции и иммуногенеза.

Впервые оценены информативные возможности интерпретации результатов течения СД и соматических заболеваний с выявлением групп повышенного риска на каждом этапе реабилитации для оперативного контроля эффективности проводимых мероприятий.

Впервые в практику реабилитации больных с эндокринной патологией на этапе восстановительного лечения внедрены методы эндэкологической реабилитации.

Практическая значимость

В результате внедрения в практику здравоохранения (амбулаторно-поликлинической, стационарной помощи, учреждений восстановительной медицины) методов количественной оценки реабилитационных возможностей пациентов определены критерии групп риска с быстрым прогрессированием патологии и неблагоприятным реабилитационным прогнозом, требующих целенаправленной терапии и разработки индивидуального реабилитационного комплекса, выходящего за пределы стандартных лечебно-реабилитационных программ.

Разработан и обоснован комплекс компьютерных программ: «Определение уровня морфофункционального индекса пациента и реабилитационного прогноза» (Св. №2007613898) и «Определение уровня функционального состояния и компенсаторных возможностей организма» (Св. № 2007614560), что позволяет использовать такие категории, как реабилитационный потенциал и реабилитационный прогноз в клинической практике.

В качестве информативного метода динамической комплексной оценки состояния больного сахарным диабетом предложена базовая (биологическая) составляющая реабилитационного потенциала - морфо-функциональный индекс (МФИ), что позволяет с достаточной долей вероятности оценивать реабилитационные возможности больного сахарным диабетом с коморбидной патологией, формулировать реабилитационный прогноз.

Определение МФИ обосновано как метод подбора лекарственных препаратов для больных сахарным диабетом, сравнительной оценки эффективности различных лекарственных препаратов и определения индивидуальной оптимальной дозы.

Доказана необходимость количественной оценки реабилитационного потенциала для формирования групп повышенного риска и дифференцированного проведения реабилитационных мероприятий.

Обоснованы перспективы этапного оказания медицинской помощи больным сахарным диабетом: поликлиника – стационар – санаторий/профилакторий – поликлиника. Включение восстановительной терапии и эндэкологической реабилитации в условиях санатория/профилактория в качестве обязательного этапа медицинской помощи позволило значительно улучшить реабилитационный прогноз у больных СД 1 типа (у 43,2% изменить с

удовлетворительного на благоприятный, у 56,8% – с неблагоприятного на удовлетворительный).

Положения, выносимые на защиту

1. Соматогенные патоморфологические нарушения оказывают принципиальное влияние на течение диабета, который в свою очередь является фактором риска развития и прогрессирования соматической патологии. Заболевания сердечно-сосудистой системы играют определяющую роль в прогнозе СД 1 типа и тяжелой формы СД 2 типа. Патология желудочно-кишечного тракта (гипо-, ахлоргидрия и гипомоторика) ухудшает прогноз сахарного диабета 2 типа легкой и средней тяжести течения.
2. Клинико-экспертная диагностика с определением реабилитационного потенциала (РП), морфофизиологического индекса (МФИ) и индекса коморбидности Чарлсона (ИК) – обязательный компонент первичной диагностики и динамического наблюдения за больными сахарным диабетом с коморбидной патологией.
3. В оценке прогноза для жизни больных СД 2 типа наиболее специфичным показателем является индекс коморбидности (ИК), а для оценки реабилитационного прогноза наиболее чувствительным (92,4%) и специфичным (88,9%) критерием – морфофизиологический индекс (МФИ).
4. Одним из наиболее значимых факторов прогрессирования патологии внутренних органов у больных диабетом является вегетативная дисрегуляция, гиперсимпатикотония с централизацией процессов управления, отражающая срыв механизмов адаптации и определяющая скорость прогрессирования сопутствующих заболеваний наряду с качеством компенсации сахарного диабета.
5. Включение в реабилитационный комплекс эндозкологической реабилитации улучшает реабилитационный прогноз.

Внедрение

Получены и внедрены в практическое здравоохранение и медико-социальную службу Удмуртии, эндокринологическую службу Екатеринбурга и практику эндозкологической реабилитации (санаторий «Ува», Удмуртия; санаторий «Зеленый городок», Московская область) патенты: «Способ определения биологической составляющей реабилитационного потенциала больных сахарным диабетом» (патент на изобретение №2344751 от 27.01.2009г.); «Способ оценки функциональных резервов организма» (патент на изобретение № 2342900 от 10.01.2009г.); «Программное обеспечение определения уровня морфо-функционального индекса пациента и реабилитационного прогноза» (Свидетельство об официальной регистрации №2007613898 от 12.09.07г.); «Программное обеспечение определения уровня функционального состояния и компенсаторных возможностей организма» (Свидетельство об официальной регистрации № 2007614560 от 30.10.07г.).

По материалам диссертации изданы 1 монография, 7 учебно-методических пособий для системы последиplomного образования. Изданы информационные письма: «Критерии физической адаптации больного сахарным

диабетом в практике клинико-экспертной работы» (Ижевск, 2008) и «Реабилитационно-экспертная диагностика в оценке эффективности восстановительного лечения больных сахарным диабетом» (Ижевск, 2008).

Основные положения работы внедрены в учебный процесс кафедр: факультетской терапии с курсами гематологии и эндокринологии (зав. - профессор А.М. Корепанов), внутренних болезней с курсом поликлинической терапии ФПК и ПП (зав. - профессор Л.Т. Пименов) Ижевской государственной медицинской академии; эндокринологии Уральской государственной медицинской академии (ГОУ ВПО «УГМА», Екатеринбург), клинической лимфологии и эндоэкологии (ГОУ ВПО «РУДН», Москва).

Апробация.

Основные положения диссертации доложены на 1 Российском диабетологическом конгрессе (Москва, 1998г), III Всероссийском диабетологическом конгрессе (Москва, 2004г), Международном симпозиуме «Диабетическая стопа» (Москва, 2005г), VI съезде научного общества нефрологов России (Москва, 2005г), на симпозиуме «Проблемы адаптации в кардиологии» в рамках XII научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы кардиологии» (Тюмень, 2005г.); Юбилейной конференции «Эндокринологической службе Удмуртской Республики 50 лет» (Ижевск, 2005); Всероссийской научно-практической конференции «Дисплазия соединительной ткани» (С-Петербург, 2006г.); I Национальном конгрессе терапевтов «Новый курс: консолидация усилий по охране здоровья нации» (Москва, 2006г); V Всероссийском конгрессе эндокринологов «Высокие медицинские технологии в эндокринологии» (Москва, 2006г); VII съезде Научного общества гастроэнтерологов России, посвященном 40-летию Всесоюзного научно-исследовательского института гастроэнтерологии– Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии, (Москва, 2007г.); Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием, «Актуальные вопросы реабилитации и восстановительной медицины».- (Ижевск, 2007); X международной конференции «Профессиональное долголетие и качество жизни» (Россия, Москва, 2007г.), Всероссийской конференции «Мать и дитя» (Москва, 2007), Всероссийском съезде кардиологов (Москва, 2007г.), Всероссийской научно-практической конференции «Опыт реализации национальных проектов и демографическая политика» (Пенза, 2007); III Международном конгрессе «Эндоэкологическая медицина» (Лимассол, республика Кипр, 2007); Международной конференции «Актуальные проблемы диабетологии» (Баку, 2007г), VIII Международном славянском Конгрессе «Кардиостим» (С-Петербург, 2008); IV Всероссийском диабетологическом конгрессе (Москва, 2008); Балтийском форуме современной эндокринологии (С-Петербург, 2008), V Международном конгрессе "Восстановительная медицина и реабилитация 2008" (Москва, 2008г.), IV Всероссийском Конгрессе "Мужское Здоровье" (Москва, 2008г.), Съезде терапевтов Юга России «Врач XXI века: сегодня и завтра» (Ростов–на–

Дону, 2009г.); XVIII Российском симпозиуме с международным участием «Современные аспекты хирургической эндокринологии» (Ижевск, 2009г.).

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 347 страницах компьютерного набора, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 5 глав, представляющих результаты собственных исследований, общего заключения, выводов и практических рекомендаций. Диссертация иллюстрирована 75 таблицами, 68 рисунками, 10 приложениями. Список литературы содержит 434 источника, в том числе 274 отечественных и 160 иностранных авторов.

Публикации.

По теме диссертации опубликовано 78 научных статей и материалы, 14 из них в журналах, рекомендованных ВАК для опубликования материалов докторских диссертаций, 2 информационных письма, получено 4 патента на изобретения. Издано 7 учебно-методических пособий, 1 монография.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В соответствие с поставленными задачами, комплексное клинико-функциональное обследование согласно международным этическим требованиям ВОЗ [правила GCP – Good Clinical Practice] и Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации по проведению биометрических исследований на людях, осуществлено у 513 больных СД 1 и 2 типа, из которых 485 человек полностью завершили запланированную программу исследования. Диагноз сахарного диабета устанавливался в соответствии с рекомендациями ВОЗ 1999г. Тип СД, компенсацию и степень тяжести сахарного диабета оценивали в соответствии с алгоритмами специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом [Москва, 2007]. Средний возраст больных СД 1 типа $42 \pm 7,9$ г.; больных СД 2 типа $57 \pm 6,7$ г.

Использовались методы: проспективного анализа (107 пациентов наблюдались с 1997-99 г.г. по 2007г.; 244 чел. - с 2000г.г. по 2005 г.г.; менее 2-х лет - 19 чел.); ретроспективного анализа (анализ 84 историй болезни, амбулаторных карт и актов освидетельствования в Бюро МСЭ за прошедшие с момента постановки на учет пациентов годы); перспективного анализа (59 прогнозов для пациентов, имеющих группу инвалидности с последующим сравнительным анализом расчетных и реализованных значений). Изучение характера соматической патологии проводили в двух клинических группах. Поскольку главной задачей было «причинно-следственные связи и механизмы формирование синдромов полиморбидности» при сахарном диабете, а не наоборот, мы концептуально распределяли пациентов в группу наблюдения и сравнения по принципу изучения критериев, характеризующих особенности фонового заболевания: тип СД, тяжесть течения и степень компенсации.

Критериями исключения из исследования были: возраст младше 20 лет и старше 60 лет; отсутствие согласия больного на участие в исследовании.

Группа наблюдения включала 342 пациента с неудовлетворительной компенсацией сахарного диабета. Группу сравнения (171 чел.) – составили пациенты, длительное время (1 год и более) имеющие показатели углеводного обмена, соответствующие клинико-метаболической компенсации (табл.2.1.1), у которых уровень HbA1c не превышал 7%. Большой массив информации (513 исследований) обеспечил достаточную идентичность наблюдаемой и сравниваемой групп с определением разности долей по критерию Z.

Полиморбидность оценивалась по индексу коморбидности Чарлсона (ИК) [Charlson ME. et al.,1987;2007]. Индекс Чарлсона (ИК) для пациентов группы наблюдения соответствовал 3,19 соматических заболеваний на человека среди больных СД 1 типа и 8,32 - среди больных СД 2 типа. В группе сравнения ИК был 2,4 и 4,8 соответственно, подтвердив правильность выбранной нами схемы распределения в клинические группы. Диагноз артериальной гипертонии выставлялся в соответствии с рекомендациями ВНОК по диагностике и лечению артериальной гипертонии [2008 г.]. Диагноз стабильной стенокардии (СС) основывался на критериях, изложенных в Руководстве Европейского кардиологического общества по стабильной стенокардии [1997 г.], с учетом и интеграцией клинических и функциональных методов обследования.

Методы исследования. Наряду с общепринятыми методами исследования (анамнестическое, физикальное, лабораторное) проводилось специальное комплексное обследование пациентов. Контроль углеводного обмена обеспечивался в соответствии с рекомендациями ВОЗ (1999) неоднократным исследованием гликемического профиля и гликированного гемоглобина (HbA1c). Концентрацию глюкозы определяли на анализаторе «ASCA AG2» ферментативным колориметрическим тестом. В качестве критериев оценки использованы, предложенные Европейской группой по политике сахарного диабета [European Diabetes Policy Group, 1998] биохимические параметры контроля диабета 1 типа [Балаболкин,2002] и критерии компенсации больных сахарным диабетом 2 типа [Дедов И.И., Фадеев В.В., 1998; Дедов И.И., Шестакова М.В.2007]. Контроль изменений липидного осуществлялся по уровню холестерина (ХС), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой (ЛПВП) плотности, индекса атерогенности по общепринятым алгоритмам. Определение холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), ХС ЛПВП колориметрическим тестом на анализаторах «Flefsor E», «ABX pentra 400». Сравнительный анализ проводился с оптимальными значениями липидных параметров плазмы [Новые Европейские рекомендации III пересмотра, версия 2003], фенотип гиперлипидемии определялся по классификации ВОЗ [2003]. Критерии компенсации диабета и риск развития поздних осложнений СД типа 2 определяли также по критериям European Diabetes Policy Group [1998-99].

Состояние иммунной системы оценивалось стандартными методами в соответствии с методическими рекомендациями МЗ РФ [Шараев П.Н., 2000; Потемкина Е.Е., 2003]. Иммунофенотипирование и определение некоторых функций иммунокомпетентных клеток проводилось методом проточной

цитофлуориметрии с использованием аналитической системы FACS Calibur, (Beckton Dickinson, США) на аппарате «BD Facs Canto II» с определением субпопуляции мононуклеаров периферической крови CD3⁺; CD4⁺; CD8⁺; CD16⁺; CD20⁺ лимфоцитам. Концентрация иммуноглобулинов определялась методом турбидиметрии на анализаторе «ABX pentra 400».

Гормональный профиль оценивали по содержанию иммунореактивного кортизола, трийодтиронина, свободного и связанного тироксина радиоиммунологическим методом иммунохемилюминесцентного анализа на аппарате «Immulite 2000».

Оценка вегетативного обеспечения проводилась методом кардиоинтервалографии. Определялись показатели: Мо (мода), АМо (амплитуда моды), ВР (вариационный размах). Вычисляли производный показатель – индекс напряжения регуляторных систем – ИН и показатель активности регуляторных систем - ПАРС. Вариабельность сердечного ритма изучалась с использованием аппарата «Валента», оснащенного программой для компьютерной обработки показателей спектрального анализа: TP, HF, LF, VLF, ULF, LF/HF, HF (%), LF (%), VLF(%), ULF(%), ИЦ, ИАП и показателей временного анализа: SDNN, SDANN, pNN50. Суточный мониторинг артериального давления (СМАД) проводился на аппарате «BP LAB» (Н. Новгород) с определением 4-х групп основных показателей: средних значений, медианы, моды измерений АД; индексов нагрузки давлением – индекс времени и индекс площади; показателей суточного ритма АД: степень ночного снижения АД (СНСАД) для систолического и диастолического АД; показателей вариабельности АД – стандартного отклонения от среднего значения АД (STD). Дополнительно учитывались: максимальные величины АД, прирост АД утром по сравнению с ночными часами, скорость нарастания АД, наличие «пика» величин АД, интегральный индекс неблагополучия (ИУЧ), индекс времени гипотензии.

Исследования моторно-эвакуаторной функции проводили с использованием сцинтилляционной гамма-камеры МВ 9200, оснащенной ЭВМ «Микросегамс» (Венгрия). Исследование секреторной функции желудка с помощью интрагастральной рН-метрии (аппарат «АГМИ-01», «Исток-система», Фрязино, Московская область).

В оценке функционального состояния психосоциальной сферы и качества жизни использован метод SF-36. Оценка когнитивного потенциала Р300 проводилась в соответствии с рекомендациями Международной ассоциации клинических нейрофизиологов (1998г.). Оценивались нарушения функции ожидания, различения, памяти, переработки информации, принятия решения, выбора реакции и др. По латентному периоду и длине волны Р300 судили о характере и степени активности коры головного мозга. Психологический статус изучали с помощью шкалы личностной и ситуационной тревожности по методике Ч.Д. Спилберга адаптированной Ю.Л. Ханиным.

Оценка адаптационных возможностей организма по индексу функциональных изменений (ИФИ) по формуле Берсеновой А.П. (1997). Для оценки прогноза заболевания и эффективности реабилитации использовался, разработанный нами, способ оценки базовой составляющей реабилитационного потенциала посредством определения морфо-функционального индекса - МФИ (патент на изобретение № 2344751 от 27. 01.2009г.) с автоматизированной

оценкой морфо-функционального индекса (Св.№2007613898 от 12.09.07г.), и показателя адаптационного соответствия (ПАС) (Св. № 2007614560 от 30.10.07г.).

Статистические методы обработки результатов. Аналитический метод, аналитико-графический, экспертных оценок, статистический. При реализации аспектов исследования осуществлялась математическая обработка материала на персональной ЭВМ. Обработка полученных данных производилась с помощью пакета программ STATISTICA 6,0 (Matemática®, Matlab®, Harvard Graphics®) американской фирмы StatSoft (1995г.). Базовыми методами статистического исследования были: линейная описательная статистика (Discriptive Statistics) с исчислением корреляции средних, стандартных отклонений (corr/means/SD), критерия Стьюдента (t-test for independent samples), нелинейный метод множественной регрессии (Multiple Regression) и кластерный анализ (Cluster Analisis). Качественные переменные представлены в виде абсолютных и относительных частот встречаемости (%). Количественные переменные в 2-х независимых группах сравнивались при нормальном типе распределения методом дисперсионного анализа ANOVA, при других формах распределения, применялся непараметрический метод с использованием U-критерия Манна–Уитни для двух групп сравнения или непараметрический метод Краскела–Уоллиса для трёх независимых групп. Достоверность различий независимых групп по качественным признакам – непараметрическим методом с использованием двухстороннего точного критерия Фишера. За уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$. Анализ корреляции переменных производился по методу Пирсона при нормальных распределениях и по методу Спирмена (ранговая корреляция) при других типах распределения. По формулам определялась точность, чувствительность и специфичность предложенных диагностических методов.

Относительный риск (RR) рассчитывали по формуле Вольфа $RR = \frac{ad}{bc}$, где a,b,c,d - значения в полях таблицы 2x2, a - наличие признака в опытной группе, b - отсутствие признака в опытной группе, c – наличие признака в контрольной группе, d - отсутствие признака в контрольной группе. $RR = 1$ рассматривали как отсутствие ассоциации, $RR > 1$ – как положительную ассоциацию («фактор риска») и $RR < 1$ – как отрицательную ассоциацию риска («фактор устойчивости»).

При разработке показателей МФИ и ПАС использован метод компьютерного моделирования - метод сегментирования изображений.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинико-метаболические и функциональные показатели у наших пациентов изучались с позиций их значимости для клинической экспертизы и наличия корреляционных отношений с показателями коморбидности и реабилитационными возможностями организма. Распределение больных сахарным диабетом по профилю коморбидной патологии представлено на рис.1.

• СД 1



• СД 2

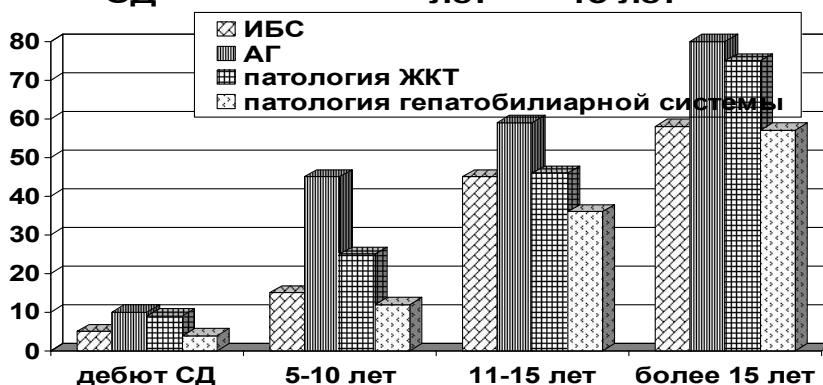


Рис. 1. Динамика формирования соматической патологии при СД

Пациенты, впервые взятые на учет с диагнозом СД 1 типа, как правило, сопутствующей терапевтической патологии не имели, индекс коморбидности Чарлсона составлял 2,0. В процессе динамического наблюдения у больных СД 1 частота регистрации патологии системы пищеварения преобладала над заболеваниями сердечно-сосудистой. При СД типа 2 на момент установления диагноза уже имелся достаточно длительный анамнез по соматическим заболеваниям. В группе из 55 больных впервые выявленным СД 2 типа на момент установления диагноза: 10,9% пациентов уже состояли на учете по артериальной гипертензии, 14,5% наблюдались в связи с патологией желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы, у 5,4% был поставлен диагноз ИБС. В этих случаях значительных затруднений в диагностике не наблюдалось. С увеличением длительности диабета увеличивалась не только доля больных с патологией сердечно-сосудистой системы, что закономерно и обосновано, но мы наблюдали прогрессирующее нарастание полиморбидности по патологии органов пищеварения (1). В структуре сопутствующей патологии у пациентов группы наблюдения преобладала артериальная гипертензия (70%), что довольно близко к средним значениям ($Z=0,24$; $p=0,81$). У больных с удовлетворительной компенсацией сахарного диабета АГ наблюдалась реже ($Z=2,33$; $p=0,02$), но, тем не менее, отмечена у каждого второго пациента. Среди обследованных пациентов по результатам комплексного обследования (ЭКГ, суточный мониторинг сердечного ритма, консультации кардиолога) наличие ИБС отмечено у 2,3%

больных СД 1 типа и 25,4% пациентов с СД 2 типа в группе наблюдения и 33,3% больных СД 2 типа в группе сравнения.

Распространенность сопутствующих заболеваний, связанных с патологией пищеварительной системы у больных СД 2 типа зависела от особенностей течения диабета и составила 91,5% в группе больных с неудовлетворительной компенсацией заболевания и 23,2% в группе сравнения ($Z=8,2$; $p<0,001$). Наиболее часто фиксировались гастриты и гастродуодениты 41,0% у больных СД 2 типа в группе наблюдения и 25,3% - в группе сравнения. Терапевтический диагноз выставлялся, очевидно, и больным с проявлениями гастроинтестинальной формы вегетативной нейропатии. У больных СД 2 типа различия в структуре патологии пищеварительной системы сравниваемых групп оказались незначительны, также как и при патологии мочевыводящей системы.

Достаточно часто встречались сопутствующие заболевания мочевыводящей системы, как у больных СД 1 типа (24,8% в группе наблюдения и 9,7% в группе сравнения), так и СД 2 типа (36,6% в группе наблюдения и 35,2% в группе сравнения). Однако, компенсация СД для обеих групп не имела принципиального значения (СД 1: $Z=0,37$; $p=0,71$; СД 2: $Z=-0,07$; $p=0,95$). Для больных СД 1 типа компенсация нарушений углеводного обмена уменьшала количество больных с воспалительными процессами в мочеполовой системе с 24,8% в группе наблюдения, до 9,7% - в группе сравнения. Для больных СД 2 типа актуальной проблемой была избыточная масса тела (88,7% в группе наблюдения), причем в группе сравнения ожирение встречалось в 2 раза реже, чем в группе наблюдения (44,4%; $Z=6,45$; $p<0,001$).

Параллельно нарастающей длительности течения заболевания и, соответственно, прогрессирования осложнений СД с максимальным риском в период 11-15 лет от начала заболевания. Некоторое снижение риска в 5 группе связано с тем, что часть пациентов выбыла из исследования по причине летальности раньше 15-летнего периода. В 5 группе наблюдения оказались пациенты, которые лучше контролировали свое заболевание, ежегодно получали стационарное лечение в специализированном отделении, отказались от вредных привычек.

В рамках реализации проекта «Мониторинг формирования патологии внутренних органов при сахарном диабете» у 128 больных сахарным диабетом 2 типа (92 женщины и 36 мужчин) на протяжении 7-16 лет анализировалось формирование патологии желудочно-кишечного тракта. У 52 человек этой группы за период с 1995 года по 2008 год оценена динамика клинических характеристик желудочно-кишечного тракта, морфо-функциональная картина и состояние нейроэндокринной регуляции и, с этих позиций, перспективы прогностического применения МФИ и ПАС. Возраст больных при включении в группу наблюдения составил 22-46 лет, продолжительность заболевания от 6 месяцев до 3,5 лет. В начале исследования эпизодические жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта регистрировались в единичных случаях и были связаны с эпизодами декомпенсациями диабета. Через 13 лет практически все обследуемые (49 из 52 больных) предъявляли те или иные жалобы, связанные с расстройством пищеварения. Клинические проявления состояния моторно-эвакуаторной функции

гастродуоденальной зоны в динамике сопоставлялись с показателями электрогастрографии (ЭГГ), радиоизотопной сцинтиграфии и pH-метрии (с оценкой наличия и степени выраженности дуоденогастрального и гастроэзофагеального рефлюксов). Данные ЭГГ, проведенной у каждого больного не менее двух раз (в начале исследования и спустя 8-13 лет), позволили проанализировать динамику тонических характеристик желудка за период наблюдения. Данные электрогастрографии и динамической гастросцинтиграфии позволили проанализировать динамику тонических характеристик желудка за период наблюдения (табл.1).

Таблица 1.

Оценка моторно-эвакуаторной функции желудка больных СД 2 в динамике проспективного наблюдения

Период наблюдения	Тип эвакуации пищи из желудка		
	Количество больных с ускоренным типом эвакуации (T1/2<30мин)	Количество больных с замедленным типом эвакуации (T1/2>45мин)	Количество больных с нормальным типом эвакуации (T1/2=30-45мин)
2000 год (n=23)	9 (39,2%)	10 (43,4%)	4 (17,4%)
2008-2009 гг. (n=21)	5 (23,8%)	14 (66,7%)	2 (9,5%)

При сопоставлении тонических и эвакуаторных характеристик желудка с характеристиками вегетативной регуляции зарегистрирована высокая частота случаев сочетания замедления эвакуации пробного завтрака из желудка и повышения частоты колебаний его стенок ($r=0,41$; $p<0,05$) с наклонностью к дизритмии ($r=0,62$; $p<0,01$).

Задержка пищи в желудке по данным гастросцинтиграфии и нарушения ритма тонического состояния его стенок могут объяснить высокую частоту регистрации рефлюксов его содержимого (изжога, отрыжка, позывы на рвоту и рвоту съеденной пищей). В тех случаях, когда скорость эвакуации пробного завтрака не была изменена, регистрировалось нарушение ритмичности сокращения стенок желудка – синдром дизритмии (табл. 2.).

Таблица 2.

Корреляционная матрица функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта и давности СД 2 типа

	Давность СД	ГСГ T1/2	pH
Давность СД	1,0	- 0,39	- 0,44
ГСГ T1/2	- 0,39	1,0	0,52
pH	- 0,44	0,52	1,0

Полученные данные были сопоставлены с результатами фиброгастроскопии желудка и 12-перстной кишки проведенной повторно у всех больных в 2000 году, повторно в 2001-2008 гг. и 30 больным в августе-ноябре 2009 года. По данным

фиброгастроскопии во всех случаях выявлена тенденция к формированию субатрофических изменений слизистой желудка. Ни в одном наблюдении не зарегистрированы признаки истинного атрофического гастрита.

Проанализирована взаимосвязь кислотообразующей функции желудка (базальных и стимулированных значений рН) – моторно-эвакуаторной функции гастродуоденальной зоны - функционального состояния вегетативной регуляции. Со степенью напряжения вегетативного тонуса, снижением тонуса парасимпатического отдела АНС и гиперсимпатикотонией, по данным спектрального анализа сердечного ритма, была связана, как частота регистрации низких значений базального уровня рН желудочного сока ($r=0,56$; $p<0,64$), так и динамика кислотообразующей функции желудка при проведении инсулинового теста (0,2 ЕД/кг).

Результаты комплексной оценки функционального состояния желудочно-кишечного тракта и нейрогуморальной регуляции на завершающем этапе были связаны с особенностями течения сахарного диабета (стабильное или лабильное течение). Качество компенсации диабета значимо коррелировало с разнообразием и степенью выраженности жалоб больных, показателями рН-метрии, но не с характеристиками динамической гастросцинтиграфии (рис.2). Не было выявлено связи между уровнем компенсации углеводного обмена и степенью клинических проявлений энтерального синдрома и копрологическими показателями ($r=0,15$, $p>0,05$ и $r=0,24$, $p>0,21$, соответственно).

По оценке желудочной секреции у больных с неудовлетворительной компенсацией диабета чаще наблюдалось снижение секреторной функции желудка: рН тела желудка — $2,28 \pm 0,46$, антрального отдела — $2,57 \pm 0,54$. В процессе мониторинга значимая взаимосвязь качества компенсации диабета и показателей рН-метрии сохранялась ($r=0,66$; $p<0,05$).

Не выявлено корреляции рН желудочного сока натощак с продолжительностью заболевания. Зарегистрирована слабая корреляция рН со степенью тяжести сахарного диабета: диабетической нефропатией ($r=0,35$), диабетической ретинопатией ($r=0,30$), синдромом диабетической стопы ($r=0,23$). В то же время, степень повышения, отражающая резервные возможности кислотообразующей функции желудка, была связана с возможностью прироста ИНРС не только на инсулининдуцированную гипогликемию ($r=0,49$; $p<0,05$), субмаксимальный тест с гистамином ($r=0,50$; $p<0,01$), но и на ортопробу ($r=0,51$; $p<0,05$).

В результате определены характерные проявления вегетативной дисрегуляции желудка: снижение моторно-эвакуаторной функции желудка, так называемый, «ленивый желудок»; нарушение тонуса стенки желудка с формированием синдрома дизритмии; нарушение влияния n.Vagus на париетальные клетки желудка при сохранении возможностей повышения рН на субмаксимальную нагрузку гистамином; высокая частота безболезненных форм язвенной болезни желудка, эрозивного гастрита, рефлюкс-гастрита и рефлюкс-эзофагита.

При распределении больных на 2 подгруппы учитывалось состояние АНС: с эйтоническим состоянием - АМо менее 50% (21 человек) и гиперсимпатикотонией (19 человек) – АМо более 80%. Зарегистрированы существенные различия реакции больных на острую нагрузку белком. При эйтоническом состоянии выявлено дальнейшее повышение не только тонуса симпатического отдела автономной

нервной системы и ИНРС, но и повышение степени централизации процессов управления, уровня катехоламинов в крови. При исходной гиперсимпатикотонии регистрировалось снижение степени прироста АМо, ИНРС, гипокатехоламинемия.

Секреция гастрина на инсулиновый клэмп в группах с эйтоническим и гиперсимпатотоническим состоянием автономной нервной системы была разнонаправлена. В группе с эйтонией на всех стадиях теста зарегистрирована гипергастринемия. Динамика показателей не имела значимой корреляции с такой характеристикой тонуса парасимпатической нервной системы, как ВР ($r=0,03$), но была связана с нарушением вегетативного равновесия - ИВР ($r=0,42$), обусловленного снижением симпатической иннервации: АМо ($r = -0,52$), ИНРС ($r = -0,47$).

Таким образом, понижение секреторной функции желудка у больных сахарным диабетом связано, с одной стороны, с уменьшением содержания или отсутствием собственной продукции одного из физиологических стимуляторов желудочной секреции — инсулина, с другой — с развитием патологии желудочно-кишечного тракта.

По данным динамической рН-метрии выявлено прогрессирующее снижение кислотообразующей функции желудка, а по данным гастросцинтиграфии - снижение его эвакуаторной функции. Наиболее значимое снижение пропульсивной функции (выделение зон интереса при гастросцинтиграфии) отмечено в пилорическом отделе желудка. Эндоскопическая картина характеризовалась тенденцией к формированию атрофических изменений слизистой оболочки желудка. Частота регистрации эрозивно-язвенных дефектов слизистой оболочки желудка составила за первые 5 лет мониторинга 18%, за последующие 5 лет – 63,6%. По данным фиброгастроскопии, проведенной в 2008-2009 гг., только в 7 случаях не было зарегистрировано эрозивно-язвенных дефектов слизистой оболочки. Функциональное состояние желудочно-кишечного тракта через 10 лет от манифестации диабета не зависело от его компенсации, но выявило достаточный уровень корреляции с длительностью диабета (табл. 3.).

Зарегистрированная нами отрицательная корреляция между ИНРС, обусловленная, прежде всего, гиперсимпатикотонией и замедление моторно-эвакуаторной функции желудка, связано с тем, что поражаются обе части ВРС. Развивается денервационный эффект (эффект Орбели), который проявляется не повышением мощности функции СНС, а увеличением ее тонуса, что подтверждается положительной корреляцией между рН и $T^{1/2}$ в нашем исследовании ($r = 0,52$).

Таблица 3.

Корреляционная матрица между функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта по данным ГСГ ($T^{1/2}$), рН-метрии и степенью гиперсимпатикотонии (r)

Критерии	Гиперсимпатикотония	ГСГ $T^{1/2}$	рН
ИНРС	1,0	- 0,37	- 0,41
ГСГ $T^{1/2}$	- 0,37	1,0	0,63
рН	- 0,41	0,63	1,0

Полученные данные подтверждены результатами кластерного анализа (рис.2.).

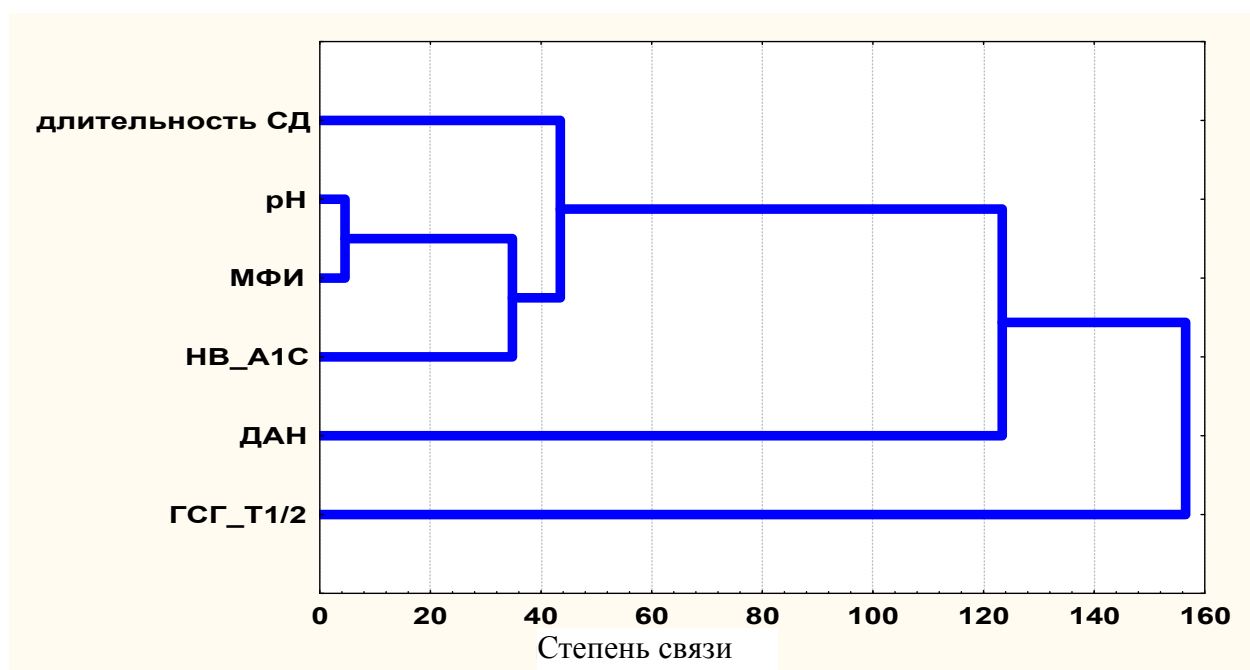


Рис.2. Иерархическая диаграмма распределения статистически значимой взаимосвязи между МФИ, ПАС, Δ рН, время полувыведения радиофармпрепарата по данным динамической гастросцинтиграфии - $T_{1/2}$, (кластерный анализ).

Доказано, что развитие и прогрессирование сопутствующей патологии оказывает влияние на клиническую картину сахарного диабета. Заболевания желудочно-кишечного тракта у больных сахарным диабетом развивались на фоне прогрессирования СД и у пациентов с давностью более 10 лет отмечены в 100% наблюдений. Установлено прогрессирующее развитие функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, которые через 10-13 лет от начала СД оформились в органические изменения. Определяющую роль в нарушениях моторно-эвакуаторной функции желудка имело снижение симпатической иннервации с формированием гиперсимпатикотонии - эффекта Орбели (денервационной гиперчувствительности), а в нарушении кислотообразующей функции – наличие и степень снижения парасимпатической иннервации, парасимпатического тонуса АНС. Степень напряжения регуляторных систем зависит от тонуса симпатического отдела автономной нервной системы и влияет на мобилизацию функционального резерва, который имеет прямую связь с уровнем функционирования и обратную со степенью напряжения регуляторных систем. Судить о функциональном резерве и, следовательно, о реабилитационном потенциале, можно по соотношению уровня функционирования и степени напряжения регуляции, сопоставляя показатели вегетативного гомеостаза и функционирования ЖКТ. Важнейшим критерием является возможность прироста степени гиперсимпатикотонии и уровня регуляции (централизация процессов управления).

Риск развития сопутствующих заболеваний пищеварительной системы также был выше у больных с тяжелым течением СД2 (RR=1,21, p<0,001;OR=2,09). Резко увеличивались шансы на развитие гастропатологии при избыточной массе тела (OR=5,37; p<0,001).

Компенсация сахарного диабета незначительно влияла на прогноз сопутствующих заболеваний пищеварительного тракта у больных СД1 (RR=1,12, p=0,088;OR=1,19), но в группе больных СД2 при плохой компенсации диабета риск сопутствующей патологии увеличивался многократно (RR=3,94, p=0,001;OR=35,3, p<0,001). У 12 пациентов с лабильным течением СД1 были выявлены, эндоскопически подтвержденные сопутствующие хронические гастриты (5) и гастродуодениты (7), осложненные дуоденостазом (4), дуоденогастральным рефлюксом (12). Длительность СД более 10 лет уже не оказывала влияния на формирование патологии органов пищеварения.

Лабильное течение СД и риск формирования заболеваний пищеварительного тракта были связаны между собой при изучаемых типах СД (СД1 - OR=4,96, p<0,001; СД2 - OR=4,47, p<0,001). Индекс атерогенности ≥ 3 оказывал влияние на риск развития патологии пищеварительного тракта у больных СД 1 (RR=1,47, p=0,035;OR=1,94, p<0,001), а у больных СД 2 наблюдалась отрицательная ассоциация (RR<1, p<0,001), что может быть одной из причин нарушений диеты у этой группы больных.

В процессе исследования зарегистрировано прогрессирующее увеличение количества больных АГ, как при 1 типе СД, так и при 2 типе СД. Однако на начало наблюдения у больных СД типа 1 ни в одном случае АГ не выявлена, а последующая динамика артериальной гипертонии связана прежде всего с формированием диабетической нефропатии (ДН) и ее прогрессировании (r=0,72, p<0,001). У больных сахарным диабетом 2 типа на начало наблюдения уже в 19,7% регистрируются эпизоды появления АГ более 140/85 мм.рт.ст., а у 6,6% выявлена хроническая инфекция мочевыводящих путей. В дальнейшем скорость прогрессирования АГ у больных СД2 была ниже, чем при СД 1 типа (65% и 39,8% соответственно) и в меньшей степени связана с патологией почек (57,3% и 19,9% соответственно).

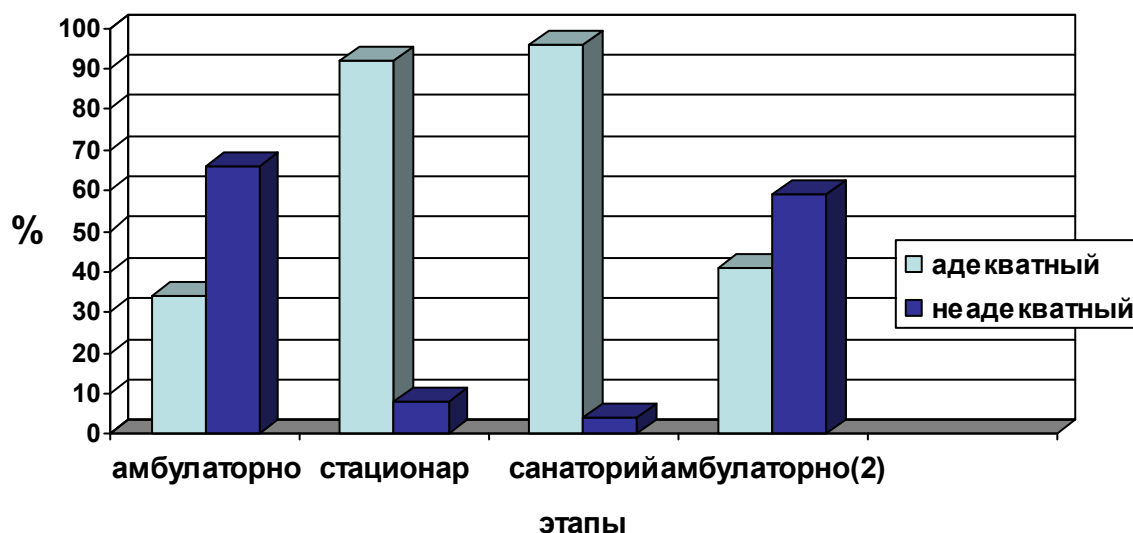


Рис.3. Адекватность контроля АД на этапах мониторинга больных СД.

Контроль АД на этапах мониторинга (поликлиника – стационар – санаторий – поликлиника) 264 больных СД 2 типа представлен на рис.3. Эффективность контроля артериального давления была достаточно высокой в условиях стационара и при выписке, на этапе восстановительного лечения в условиях санатория. Но, как только медицинский контроль над больными ослабевал (амбулаторный этап), практически у 1/2 больных показатели АД превышали целевые значения (рис.3).

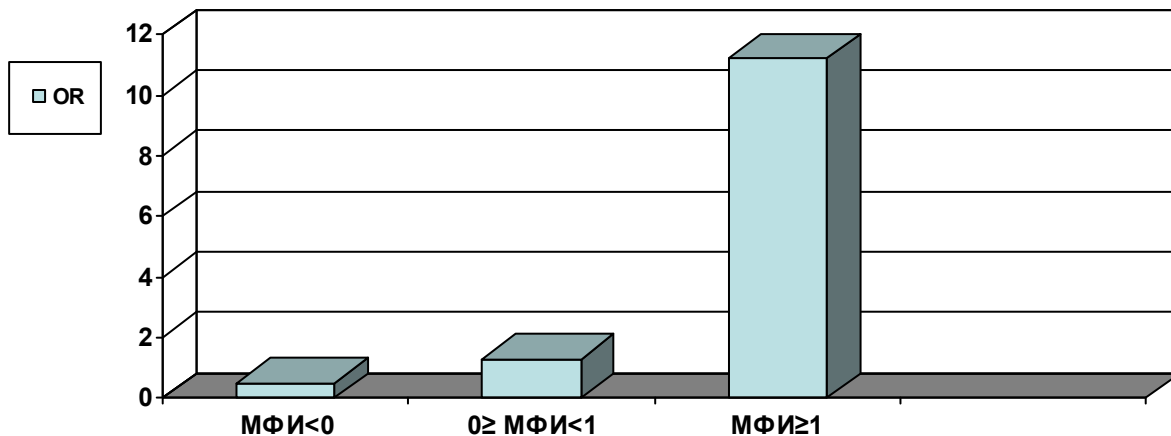


Рис.4. Риск развития и прогрессирования АГ у больных СД 2 в зависимости от базовой составляющей реабилитационного потенциала.

Установление достоверной связи морфофизиологического индекса (уровня МФИ) с наличием артериальной гипертензии и автономной нейропатии у больных сахарным диабетом, позволило перейти к следующему этапу исследования (рис.4). А именно, определение наиболее значимой в диагностическом плане и контроле течения СД группы показателей АД.

Таблица 4

Корреляция (r) осложнений сахарного диабета, влияющих на регуляцию сердечного ритма и реабилитационных возможностей пациента.

Variable	ДАН	АГ	КОМП__СД	МФИ	Р__П__
АГ	-,0504 p=,365	1,0000 p= ---	,0677 p=,224	,3506* p=,000*	,3192* p=,000*
КОМП__СД	-,0617 p=,268	,0677 p=,224	1,0000 p= ---	,2879* p=,000*	,3224* p=,000*
МФИ	-,0392 p=,481	,3506* p=,000*	,2879* p=,000*	1,0000 p= ---	,8672* p=0,00*
Р__П__	-,0195 p=,726	,3192* p=,000*	,3224* p=,000*	,8672* p=0,00*	1,0000 p= ---

Отдельно были изучены показатели суточного мониторинга артериального давления как критерии клинико-функциональной диагностики и оценки реабилитационного прогноза.

Средние по времени показатели, не имеющие достоверной связи с типом, стажем и компенсацией СД, сразу оказалась вне зоны внимания. Наибольшее значение имели показатели вариабельности (ВСАД день, ВСАД ночь, ВДАД день, ВДАД ночь) и индексы площади в ночное время (ИП САД ночь, ИП ДАД ночь), именно с ними был связан МФИ. Показатели суточного ритма АД значительно менялись в зависимости от типа, стажа и компенсации СД. Уменьшение показателей ВСАД, ВДАД и индекса площади в ночное время у больных СД свидетельствовало о прогрессировании заболевания. Показатели нагрузки давлением (ИП) в ночное время обладали дополнительной диагностической ценностью в клинико-экспертной диагностике СД, т.к. отражают не только качество компенсации СД, но и характеризуют реабилитационные возможности организма больного.

В нашем исследовании риск развития сопутствующей сердечно-сосудистой патологии имел положительную ассоциацию типом 2 СД ($RR=3,4$, $p<0,001$), и шансы на формирование сердечно-сосудистой патологии при 2 типе диабета были значительно выше ($OR=15,7$; $X^2=151,6$). Тяжесть течения имела значение у больных СД1 ($RR=1,96$, $p=0,095$) и в 3 раза увеличивала риск формирования сердечнососудистых заболеваний ($OR=3,47$; $p=0,008$), однако для СД 2 тяжесть течения имела слабо выраженную отрицательную ассоциацию для RR ($RR=0,86$, $p<0,001$) и влияла на увеличение шансов ($OR=0,39$; $p=0,03$).

Длительность течения СД 1 более 10 лет способствовала и увеличению относительного риска и отношения шансов (RR=3,43, $p<0,001$; OR=8,29, CI 95% 4,36-15,76) по формированию патологии. В группе больных СД 2 RR=1,6 (CI 95% 1,38-1,84) выглядел менее убедительно, но по показателю OR=5,73 (CI 95% 2,89-11,36) видно значительное влияние по признаку давности заболевания (табл.6). Почти в 3 раза увеличивался риск сердечно-сосудистой патологии у больных СД 2 с ИМТ более 30 (RR=2,95, $p=0,063$). Риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний при плохой компенсации СД1 (RR=1,16, $p=0,021$; OR=1,27), СД2 (RR=1,39, $p<0,001$; OR=2,28). Утверждать, что риск развития сопутствующей сердечно-сосудистой патологии увеличивают колебания уровня гликемии у больных СД (OR_{сд1}=2,19, CI 95% 0,46-10,45; OR_{сд2}=5,93 CI 95% 0,75-46,91) при полученном уровне CI 95% не представляется возможным. Подтвердилось значение нарушений липидного обмена (индекс атерогенности) в развитии и прогрессировании коронарной патологии у больных диабетом, и гораздо более значимым этот фактор был у больных СД1 (OR_{сд1}=11,4; OR_{сд2}=30,9).

Оценивая по тем же критериям риск развития сопутствующих инфекционных заболеваний мочевыделительной системы, мы отметили как факторы повышающие риск у больных СД2: тяжелое течение (RR=3,71, $p=0,043$; OR=14,91, $p<0,005$), длительность диабета более 10 лет (RR=1,65, $p=0,041$; OR=2,31, $p=0,002$), ожирение (RR=2,06, $p=0,007$; OR=2,81, $p<0,001$), высокий индекс атерогенности (RR=1,98, $p=0,048$; OR=3,19, $p<0,001$). У больных СД 1 риск инфекции мочевыводящих путей увеличивали факторы: тяжелое течение СД, неудовлетворительная компенсация диабета и дислипидемия.

В группе больных СД1 риск почечной патологии повышался при неудовлетворительной компенсации СД (RR=2,6,p=0,007;OR=3,07,p<0,001), высоком индексе атерогенности (RR=2,44,p=0,046;OR=3,28, p<0,001). С лабильным течением СД1 ассоциация была отрицательной (RR=0,59, p=0,023;OR=0,53, p=0,028).

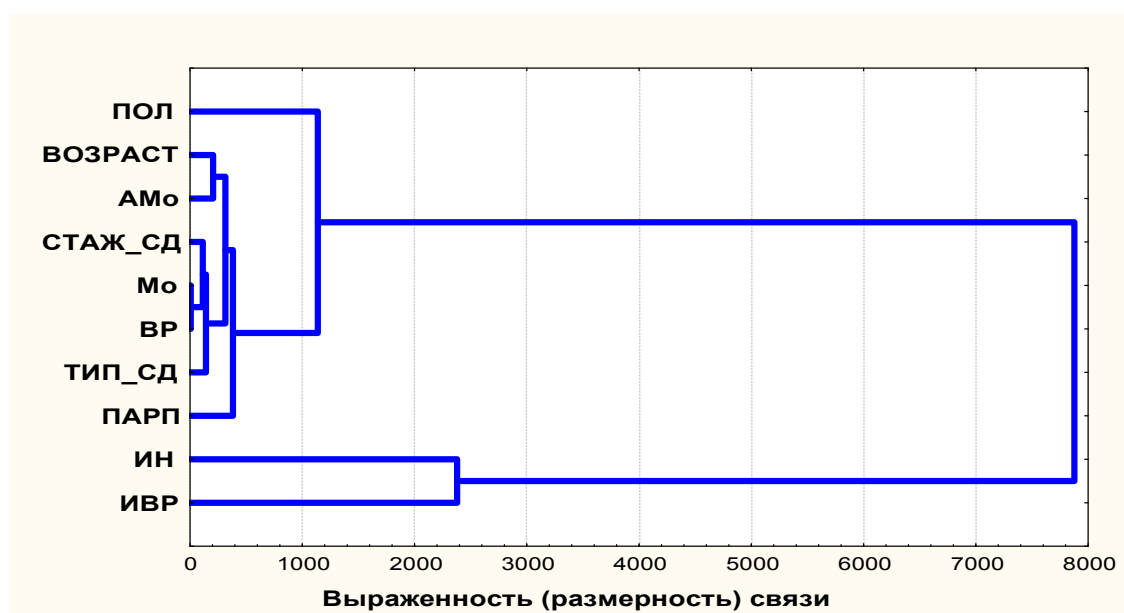


Рисунок 5. Иерархическая диаграмма распределения статистически значимой взаимосвязи между показателями variability сердечного ритма и основными характеристиками заболевания.

ВР– вариационный размах; Мо–мода; АМо– амплитуда моды; ИН–индекс напряжения регуляторных систем; ИВР – индекс вегетативного равновесия; ПАРП – показатель адекватности регуляторных процессов.

В процессе исследования были выявлены особенности вегетативной регуляции у больных сахарным диабетом с высокой коморбидностью. Функциональное состояние АНС методом вариационной пульсометрии оценено у 228 пациентов. Иерархическая диаграмма взаимосвязи между показателями variability ритма, полом, возрастом, давностью и типом СД представлена на рис. 5. От давности СД в прямой зависимости оказались Мо и ВР, и это подтверждало ведущую роль сосудистых осложнений в изменчивости показателей.

Отдельно оценивались показатели variability у 101 пациента с кардиальной автономной нейропатией по результатам суточного мониторинга сердечного ритма. Результаты сравнивались с данными, полученными Н. Ю. Захаровой, В. П. Михайловым [2003] на большом массиве здоровых лиц и признанными стандартами [Пирогова, Е.А., 1989; Макаров Л.М., 2003; Рогоза, А.Н. и др.,2005; Рябыкина Г.В., Соболев А.В., 2005]. Представлены данные о значительных нарушениях регуляции сердечного ритма, обусловленных диабетической кардиальной нейропатией практически у всех обследованных независимо от возраста.

ЧСС в каждой возрастной группе примерно на 10-12% превышала возрастную норму. Наблюдалось снижение всех показателей временного анализа.

Увеличение спектра VLF, свидетельствующее об активации центральных механизмов регуляции, подтверждало напряжение адаптационных механизмов, переведенных организмом с уровня контроля на уровень централизации.

Также о крайнем напряжении адаптации и даже срыве вегетативной регуляции говорят данные о повышении ULF у пациентов в возрастных группах, начиная с 30 лет. Сравнительно с возрастными нормами [Н.Ю. Захарова, В.П. Михайлов, 2004] изменения по возрастным группам очень значительные. У молодых пациентов наблюдалась активация как симпатической, так и парасимпатической системы, но гиперсимпатикотония преобладала, поэтому коэффициент LF/HF также оказался повышен.

В возрасте 30-40 лет, вместо преобладания по возрастной норме парасимпатической активности и понижения симпатической, мы увидели у наших пациентов уменьшение парасимпатической активности, что более характерно для пациентов следующего десятилетия жизни.

Нарушение вегетативного равновесия сопровождалось одновременной активацией двух систем разнонаправленного действия, что приводило к быстрому истощению системы регуляции сердечного ритма и адаптационных возможностей организма.

Начиная с возраста 41 год, наблюдалась активная централизация механизмов регуляции (увеличение VLF), что обычно начинается на 10-15 лет позднее. Признаки вегетопатии наблюдались у большинства пациентов, снижение ТС на фоне декомпенсации свидетельствовало об уменьшении резервных возможностей организма больного.

В целом, можно сказать, что «старение регуляторных систем» у больных сахарным диабетом с кардиальной автономной нейропатией происходит на 10 лет раньше биологического возраста пациента.

Полученные данные подтверждают гипотезу о том, что одной из наиболее значимых причин для раннего развития атеросклероза и, сопряженной с ним, патологии сердечно-сосудистой системы является помимо эндотелиальной дисфункции и синдром «раннего старения регуляторных систем».

Прогрессирующее нарушение секреции и моторики желудочно-кишечного тракта у больных СД с патологией органов пищеварения рано приводит к атрофическим процессам даже пациентов молодого возраста (по паспорту, но не по состоянию регуляторных систем).

Влияние компенсации СД на спектральные характеристики обследованных больных представлено в таблице 5.

Таблица 5.

Спектр частотных диапазонов у больных СД

Показатель	СД 1(сравн.)	СД	СД 1	СД 2	P1	P2
	n=16	2(сравн.) n=31	(набл.) n=26	(набл.) n=37	СД1 СД2	Комп/ Дек
ЦИ	130,2±7,4	132±11,2	125,5±9,9	119,9±7,1	0,11;0,001	0,57;0,001
ЧСС д.ср.	87,4±1,9	84,7±12,4	82,5±13,0	82,6±7,9	0,14;0,40	0,39;0,55
SDNN(мс ²)сут	0,02±0,01	0,029±0,01	0,034±0,007	0,11±0,01	0,001; 0,01	0,001;0,001
SDANN(мс ²)сут	0,04±0,01	0,058±0,01	0,06±0,006	0,10±0,01	0,001; 0,01	0,001;0,001
pNN 50%	6,5±0,9	5,74±0,11	8,29±0,9	4,8±0,7	0,001; 0,01	0,001;0,001
TF(мс ²)	6157,7±26,4	5544,4±48,7	3801,3±71,1	4998,7±29,6	0,001; 0,01	0,001;0,001
ULF (%)	42,6±7,1	51,4±6,5	36,5±5,7	30,8±3,0	0,001; 0,01	0,001;0,001
ULF (мс ²)	2750,1±98,8	2339,6±74,3	2246,1±26,1	1611,3±32,7	0,001; 0,01	0,001;0,001
VLF (%)	25,6±2,9	24,6±4,4	33,9±3,1	23,4±2,7	0,001;0,17	0,422;0,001
VLF(мс ²)	1940,5±43,4	1462,1±67,8	2549,2±28,7	1817,7±42,0	0,001; 0,01	0,001;0,001
LF (%)	17,5±3,3	12,63±1,7	17,4±2,2	24,2±4,8	0,901; 0,01	0,001;0,001
LF(мс ²)	1684,8±16,8	975,4±19,2	1941,4±36,5	1749,2±32,4	0,001; 0,01	0,001;0,001
HF (%)	14,2±1,7	11,8±2,4	11,7±1,2	21,6±5,6	0,001; 0,01	0,001;0,001
HF(мс ²)	1449,1±21,8	766,7±17,9	1137,7±22,6	1646,6±34,1	0,001; 0,01	0,001;0,001
LF/HF	1,23±0,8	1,32±0,1	1,58±0,1	0,92±0,4	0,03; 0,001	0,54;0,001

P1 – достоверность различий между группами;

P2- достоверность различий у больных с разным типом СД

Установлено, что неудовлетворительная компенсация сахарного диабета (группа наблюдения) приводила к значительным изменениям показателей variability сердечного ритма (VPC), но направленность и выраженность нарушений у больных с разными типами СД была неодинакова. Так, циркадный индекс у большинства больных СД 2 типа был очень низким – 1,19±0,08, что возможно только при выраженном нарушении центрального звена регуляции сердечного ритма.

Мощность низкочастотного спектра (LF-24,2±2,1%, VLF-23,4±3,7%, ULF-30,8±8,4%) преобладала над мощностью высокочастотного (HF-21,6±2,9%), что характерно для выраженной вегетопатии и срыва вегетативной регуляции. При этом возраст пациента и стаж диабета принципиального значения не имели. Декомпенсация СД 1 типа не отражалась на ЦИ пациентов (1,32±0,17), но сопровождалась уменьшением общей мощности спектра (ТС 1675±233 мс²), преобладанием мощности низкочастотного спектра (ULF-36,5±11%, VLF-33,9±4,7%, LF-17,4±6,9%) над высокочастотным (HF-11,7±1,5%). Увеличение VLF у больных с неудовлетворительной компенсацией СД 1 типа свидетельствовало об активации центральных эрготропных и гуморально-метаболических процессов в организме. Коэффициент вагосимпатического баланса больных СД 1 типа плохой компенсации (LF/HF) был выше среднего показателя - 1,58±0,4, подтверждая гиперсимпатикотонию. У больных СД 2 типа декомпенсация диабета, также сопровождавшаяся вегетативным дисбалансом, протекала на фоне повышенной активности парасимпатической нервной системы (LF/HF-0,92±0,07).

Абсолютные значения показателей мощности волнового спектра варьировали в широких пределах и дублировали относительные показатели, но с гораздо меньшей достоверностью.

Сравнительный анализ спектральных характеристик был проведен у больных СД 2 типа с сопутствующими заболеваниями: 28 больных с диагнозом артериальная гипертония 2 ст., риск IV и 17 пациентов с хроническими заболеваниями пищеварительной системы. Оценивались LF/HF, HF %, LF %, VLF%, ULF%, индекс централизации ИЦ (LF+ VLF/ HF). Полученные результаты представлены на диаграмме (рис.6.).

В группе больных СД+АГ наблюдалось увеличение LF ($38,5\pm 12,7\%$), что характерно для хронического стресса, причем достоверно выше, чем в группе сравнения ($p=0,001$; $r=0,31$). Снижение HF ($15,4\pm 5,5\%$) прогнозируемый процесс, часто наблюдается у больных с патологией сердечно-сосудистой системы и также свидетельствует о состоянии хронического стресса. Уровень ULF%, который у больных СД в группе сравнения уже был выше нормальных значений, у больных с артериальной гипертонией оказался еще более высоким ($p=0,0002$; $r=0,48$), что характерно для срыва вегетативной регуляции. У двух пациентов из этой группы значения ULF(%) занимали практически весь спектр (76% и 91%). В обоих случаях пациенты умерли от острых сосудистых «катастроф» в течение полугода несмотря на активную терапию гипотензивными препаратами. В группе пациентов с артериальной гипертонией наблюдалась активация центральных эрготропных и гуморально-метаболических процессов (VLF $31,5\pm 7,3\%$), превышающее значение не только в группе сравнения ($p=0,001$; $r=0,37$), но и стандартные показатели здоровых лиц ($28,6\pm 11,2\%$). Этот показатель демонстрирует практически прямое влияние артериальной гипертонии на метаболический гомеостаз у больных СД и объясняет причины, по которым затруднено достижение удовлетворительной компенсации диабета у пациентов с сопутствующей АГ. И также объясняет один из механизмов прогрессирования осложнений СД у больных с артериальной гипертонией.

Увеличение ИЦ ($4,1\pm 0,9$) в группе СД+АГ подтверждало высокую активность центрального контура регуляции по отношению к автономному. А это в прогностическом отношении свидетельствовало об истощении регуляторных механизмов и высоком риске развития «сосудистых катастроф» (OR=2,7; $p=0,001$).

В группе наблюдения СД+ППС направленность регуляторных процессов также свидетельствовала о хроническом стрессе (LF↑HF↓), а VLF% и ULF% были повышены, но не достигали уровня достоверности по отношению к группе сравнения. Можно говорить лишь о тенденции к централизации механизмов регуляции. Однако эти данные подтверждают первичность АГ в патогенезе дисрегуляции в группе СД+АГ.

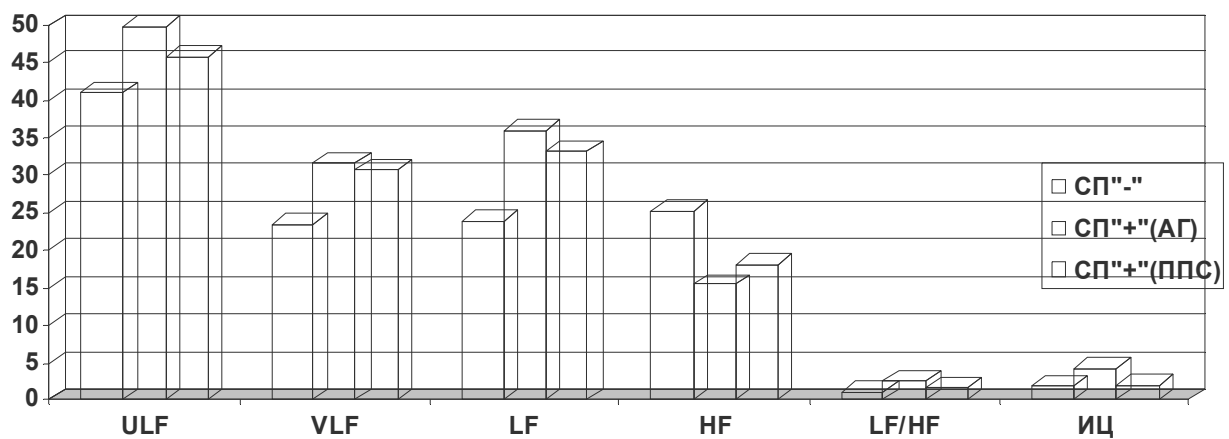


Рис.6. Спектр частотных диапазонов у больных СД 2 типа на фоне сопутствующей патологии

СП «-» - группа больных СД без сопутствующих заболеваний; СП «+» (АГ) – группа больных с сопутствующей артериальной гипертензией; СП «+» (ППС) - группа больных с сопутствующей патологией пищеварительной системы.

Полученные результаты позволяют считать, что наибольшее значение в оценке вегетативного статуса имеют показатели ЦИ, ТС, LF/HF, HF %, LF %, VLF%, ULF% и интегральные показатели. В качестве критериев вегетативного статуса у больных с разным типом СД целесообразно использовать разные показатели.

У больных с СД 2 типа признаки вегетативной дисфункции наблюдаются с дебюта заболевания и сопровождают развитие процесса постоянно. Неблагоприятным прогностическим фактором для усиления процессов дизрегуляции и перехода на более высокий и энергоемкий уровень управления являются сопутствующие патологии у больных СД и особенно заболевания сердечно-сосудистой системы. Основным методом профилактики развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний при СД 2 типа – лечение диабетической нейропатии.

Изучение динамики гормональных показателей (ТТГ, Т3, Т4, св. Т4, кортизол) подтвердило, что принципиальное значение и связь с показателями реабилитационных возможностей имел только уровень кортизола. Корреляция между МФИ и показателем кортизола оказалась довольно высока – $r=0,56$. Это позволило нам оценить дебютное увеличение уровня кортизола больных СД 1 типа как реакцию организма на стресс при переходе от срочной адаптации к долговременной.

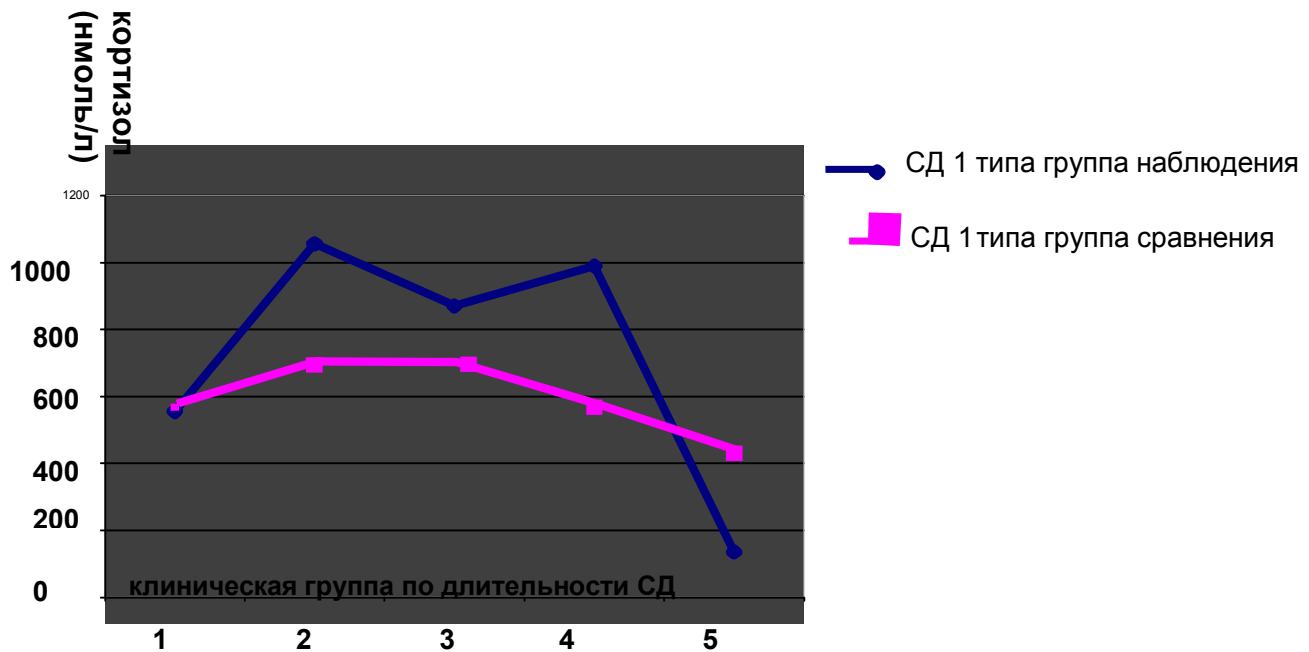


Рисунок 7. Динамика уровня кортизола у больных СД 1 типа.

Уровень кортизола при СД 1 типа прогрессивно увеличивался (рис.7.), у больных группы наблюдения и превышал нормативные показатели, достигая максимума в период 10-15 лет, что подтверждает нарастание напряжения адаптационных возможностей организма, завершившееся резким истощением защитных механизмов в группе больных с длительностью СД более 15 лет.

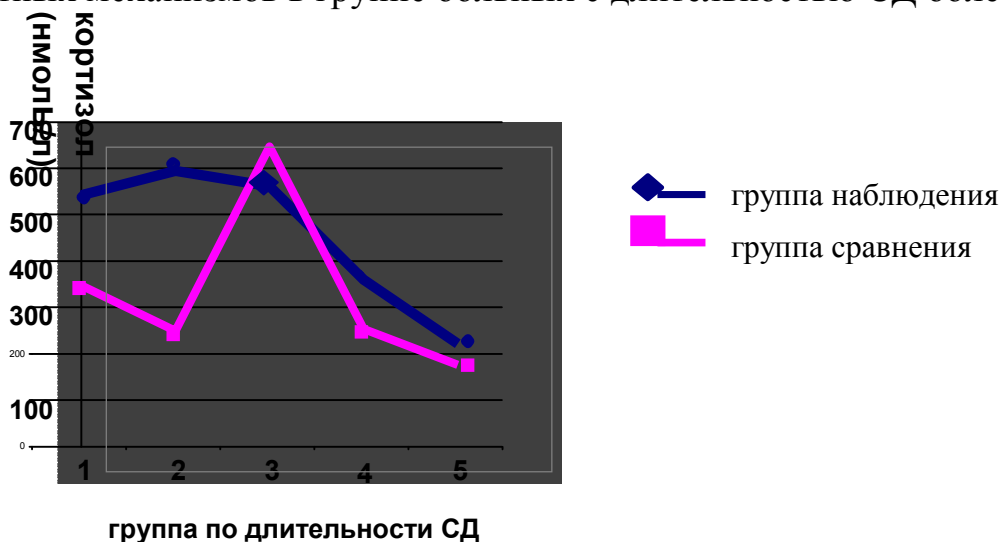


Рисунок 8. Динамика уровня кортизола у больных СД 2 типа.

Длительно существующая неудовлетворительная компенсация СД отрицательно влияла на механизмы эндокринной регуляции адаптационных процессов, истощая надпочечники (рис. 9).

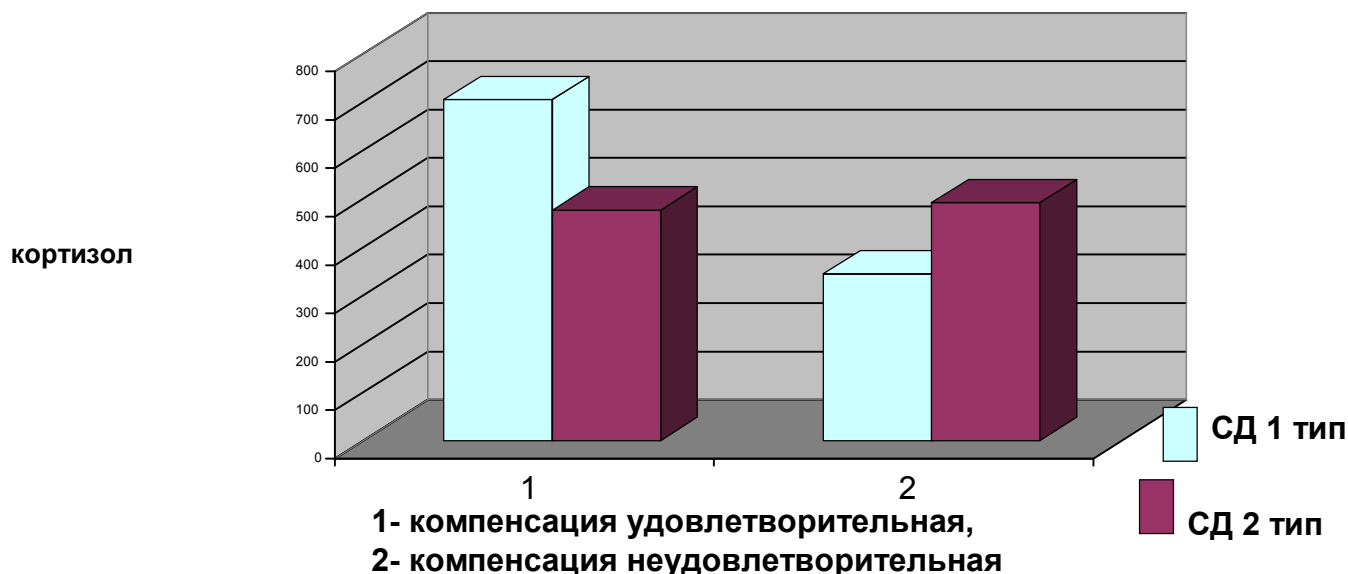


Рисунок 9. Уровень кортизола в зависимости от компенсации сахарного диабета.

Морфо-функциональный индекс (МФИ) хорошо зарекомендовал себя как диагностический критерий оценки тяжести течения СД. Отличался высокой чувствительностью (92,4%), специфичностью (88,9%), точностью (91,2%) и диагностической эффективностью (90,7%) (табл.6).

Таблица 6.

Сравнительная оценка диагностической точности, чувствительности, специфичности и эффективности ИФИ и МФИ у больных сахарным диабетом

Показатели	ИФИ (n=373)	МФИ (n=373)
ИП	92 (24,7%)	220 (59,0%)
ЛО	89 (23,9%)	18 (4,8%)
ИО	108 (29,0%)	120 (32,2%)
ЛП	84 (22,4%)	15 (4,0%)
Д. чувствительность	50,0%	92,4%
Диагн. специфичность	56,3%	88,9%
Диагн. точность	53,6%	91,2%
Диагн. эффективность	53,2%	90,7%

Сравнительный анализ тяжести течения сахарного диабета и уровня биологической составляющей реабилитационного потенциала позволил выявить четкую связь между ними (табл.7). Сравнение показателя неблагоприятного реабилитационного прогноза рассчитанного с помощью МФИ и определенное группой экспертов в значительной степени совпадает.

Были сопоставлены результаты клинического и реабилитационного прогноза по оценке экспертов и МФИ. Достоверность оценок экспертов и

показателя МФИ совпала только для больных СД 1 типа. В оценке реабилитационного прогноза больных СД 2 типа различия были более значительными.

Таблица 7.

Корреляция (r) между степенью тяжести сахарного диабета, морфофункциональным индексом и неблагоприятным реабилитационным прогнозом

Критерии тяжести течения	n	МФИ > 1	неблагоприятный РПР по оценке экспертов	Z	P
Сахарный диабет 1 типа					
<i>Средняя степень тяжести</i>	132	0,32	0,38	0,89	0,37
<i>Тяжелое течение</i>	69	0,91	0,81	1,45	0,15
Сахарный диабет 2 типа					
<i>Легкое течение</i>	27	0,18	0,27	0,47	0,64
<i>Средняя степень тяжести</i>	208	0,48	0,63	2,98	0,003
<i>Тяжелое течение</i>	77	0,87	0,98	2,29	0,022

При средней степени тяжести течения СД эксперты чаще давали неблагоприятный реабилитационный прогноз, переоценивая тяжесть болезни. Определение МФИ позволило обеспечить объективность и динамичность наблюдения за счет количественной характеристики биологической составляющей РП, объективно оценить компенсаторные возможности организма и составить точный индивидуальный реабилитационный прогноз, поднимая уровень достоверности определения реабилитационных возможностей с уровня «D» на уровень «C».

Таблица 8.

Оценка МФИ в зависимости от тяжести течения сахарного диабета

Тип СД	Степень тяжести сахарного диабета	Группа наблюдения		Группа сравнения		P
		n	МФИ	n	МФИ	
СД 1	Средней тяжести	87	0,18[-1,4;1,07]	45	-0,14[-1,16;1,02]	0,142006
	Тяжелая	42	1,95[0,48;3,98]	27	0,28[-2,93;1,75]	0,000056
СД 2	Легкая	7	-0,98[-1,3;0,7]	20	-1,7[-3,2;1,32]	0,131000
	Средней тяжести	147	0,92[-1,74;4,6]	61	0,63[-0,9;2,59]	0,000164
	Тяжелая	59	2,4[1,04;4,86]	18	0,94[0,7;2,12]	0,000631

Полученные результаты подтвердили связь тяжести течения сахарного диабета и адекватности метаболического контроля, что особенно достоверно у больных с течением СД 2 типа средней тяжести и тяжелым (табл. 8). При легком течение СД 2 пациенты имели небольшую длительность болезни с момента манифестации СД, а сама группа оказалась малочисленной для высокоточного статистического анализа. Отдельно следует рассмотреть группу пациентов с диабетом средней тяжести СД 1 типа. Из 87 пациентов группы

наблюдения 37 человек (42,5%) имели длительность СД менее 5 лет без диагностированных сосудистых осложнений и, несмотря на неудовлетворительную компенсацию, у 23 человек (26,4%) показатель МФИ был <0 . Именно эти пациенты значительно изменили достоверность разницы между группами. Из числа остальных у 33 пациентов (38%) $0 \leq \text{МФИ} \leq 1$, у 31 больного (35,6%) МФИ был ≥ 1 .

В отдельную группу наблюдения были выделены пациенты с МФИ > 1 в дебюте заболевания, для которых был определен неблагоприятный клинический и реабилитационный прогноз.

Таблица 9.

Анализ эффективности прогностического индекса МФИ
у больных сахарным диабетом

Тип СД	МФИ > 1			МФИ ≤ 0			P
	Число наблю-дений (чел.)	Осложнения + сопутств. патология в дебюте СД	Осложн.+ сопутств ч/з 3 года (чел.)	Число наблю-дений (чел.)	Осложнения +сопутств. патология в дебюте СД	Осложн.+ Сопутств ч/з 3 года (чел.)	
СД 1	9	0 (0%)	8 (89%)	14	0	0	0,00001
СД 2	17	3 (17,6%)	17(100%)	13	3 (23%)	3 (23%)	0,00001

У больных СД 1 типа с неблагоприятным по МФИ прогнозом в дебюте заболевания, уже через 3 года артериальная гипертония обнаружена у 3 человек (34%), катаракта у 1 человека (11%), микроальбуминурия и непролиферативная ретинопатия у 3 человек (34%). В этой же группе 1 пациентка умерла от острого коронарного синдрома, и только у 1 (11%) пациента признаков сопутствующих заболеваний не обнаружено. У больных СД 2 типа с неблагоприятным прогнозом к манифестации заболевания у 8 пациентов определена сопутствующая патология (количество случаев): артериальная гипертония – 1, ИБС – 1, катаракта – 1, хронический пиелонефрит – 2, остеохондроз – 2, хронический необструктивный бронхит – 1. Через 3 года, помимо указанных осложнений и сопутствующих заболеваний, у 14 пациентов был установлен диагноз артериальная гипертония (82%), у 4 (23,5%) - периферическая ангиопатия, у 1 пациента развился инфаркт миокарда, а всего диагноз ИБС был поставлен 4 больным (23,5%). А также 9 пациентам (53%) определена группа инвалидности (табл.9).

Сравнительная оценка с динамикой осложнений в группе пациентов с МФИ ≤ 0 не оставляет сомнений в том, что пациенты с МФИ > 1 в дебюте заболевания составляют группу риска по раннему развитию сердечно сосудистых осложнений и требуют более тщательного наблюдения и интенсивной профилактической терапии.

Обследованы 139 больных СД с установленной группой инвалидности. По результатам исследований, корреляция МФИ, РП и РПР оказалась высокой и составила $r=0,68$ и $r=0,71$ соответственно, что позволило нам определять

клинический, реабилитационный прогноз, показатель перспективности медицинских реабилитационных мероприятий (рис. 10).

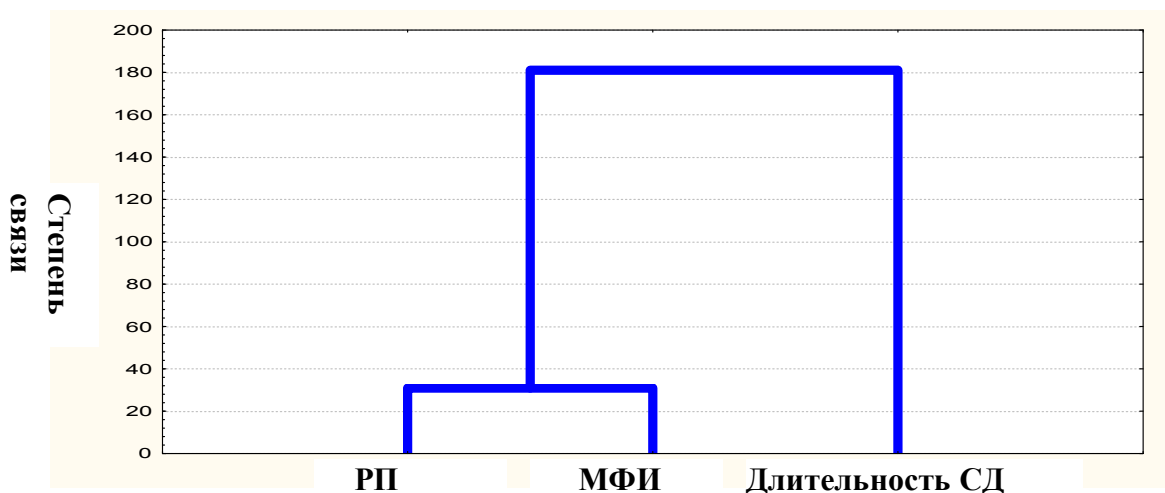


Рисунок 10. Иерархическая диаграмма распределения статистически значимой взаимосвязи между МФИ и РП (кластерный анализ). МФИ – морфо-функциональный индекс; РП – реабилитационный потенциал.

Показатели фагоцитарной активности иммунной системы у пациентов с 1 типом СД оценивались в зависимости от реабилитационных возможностей (уровня МФИ). У больных с низкими реабилитационными возможностями ($\text{МФИ} > 1$) отмечено достоверное увеличение общего количества ($n \times 10^9/\text{л}$) лейкоцитов (с $6,7 \pm 1,6$ до $7,3 \pm 2,4$) в основном за счет макрофагов (количество сегментоядерных нейтрофилов увеличилось с $55,2 \pm 11,6\%$ до $58,1 \pm 12,4\%$). Достоверных различий в показателях, характеризующих фагоцитарную активность, в группах пациентов с $\text{МФИ} < 0$ и $0 > \text{МФИ} < 1$ не установлено. Изменения в гуморальном звене иммунитета у больных СД 1 типа в основном были связаны с содержанием $\text{CD}20^+$, увеличение отмечено при $0 > \text{МФИ} < 1$, что свидетельствует об активации гуморальных механизмов защиты в состоянии недостаточной компенсации СД при условии сохранности РП (табл.13). В этот же период наблюдается увеличение уровня ЦИК. Специфичность иммунного ответа связана с уменьшением только Ig A (с $1,8 \pm 0,1$ г/л до $1,62 \pm 0,4$ г/л, $P < 0,005$), что мы объясняем вегетативными нарушениями в организме больных по мере прогрессирования диабета и уменьшением секреторной активности слизистых. У больных СД 2 типа длительная неудовлетворительная компенсация заболевания на фоне снижения реабилитационных возможностей пациента приводила к прогрессирующему уменьшению $\text{CD}20^+$ (с $12,5 \pm 5,1\%$ до $10,8 \pm 2,9\%$, $P < 0,1$). Также как у больных СД 1 типа, при субкомпенсации увеличивался уровень ЦИК, но уменьшалось количество Ig A .

При исследовании клеточного иммунитета установлена отрицательная корреляция МФИ по $\text{CD}4^+$ ($r = -0,28$) и Ta ($r = -0,37$). Относительные показатели уровня лимфоцитов были менее информативны, чем абсолютные. Общее количество их достоверно увеличивалось у пациентов с СД 1 типа и $\text{МФИ} > 1$.

В группе больных СД 2 типа активация CD4+ на фоне субкомпенсации заболевания и удовлетворительного РП подтверждалась увеличением коэффициента CD4+/CD8+ (с 4,9±2,5 до 5,6±3,4, P<0,05). У больных СД 2 типа направленность реакции была противоположной (табл.10). В динамике наблюдения зависимость показателей клеточного иммунитета и реабилитационных возможностей организма проявлялась в активации Т-лимфоцитов.

Таблица 10

Показатели клеточного иммунитета у больных сахарным диабетом 1 типа и базовая составляющая реабилитационного потенциала (m±σ)

Показатели	МФИ<0	0 >МФИ<1	МФИ>1	P1	P2	P3
n (чел)	26	27	21			
Лимфоциты (%)	33,7±8,6	34,2±10,4	32,6±10	P≥0,1	P≥0,1	P≥0,1
Лимфоциты (×10000)	2,7±0,9	2,8±0,9	4,1±2,4	P≥0,1	P≥0,1	<0,005
CD3+ (%)	63,1±15,0	62,9±12,1	62,4±12,4	P≥0,1	P≥0,1	P≥0,1
Ta (%)	51,3±19,0	34,3±15	36,3±6,7	P<0,01	P≥0,1	P<0,01
CD4+ (%)	50,3±16,0	50,5±14,2	49,6±13,1	P≥0,1	P≥0,1	P<0,1
CD8+ (%)	14,4±6,5	12,7±4,8	13,6±4,1	P<0,5	P<0,5	P≥0,1
CD4+/CD8+	5,0±2,4	4,9±3,1	4,9±2,2	P≥0,1	P≥0,1	P≥0,1

У больных СД 1 типа с МФИ>1 значительно уменьшалось количество активных Т-лимфоцитов (с 51,3±19,0 % до 36,3±6,7 %). У больных СД 2 типа также отмечено уменьшение активных Т-лимфоцитов и увеличение уровня CD4+ (49,4±11,1 % до 52,5±13,8 %, P<0,1). Увеличение коэффициента CD4+/CD8+ в динамике наблюдения в сочетании с увеличением МФИ всегда является прогностически неблагоприятным для течения СД у конкретного пациента и свидетельствует о прогрессировании нейропатических и сосудистых осложнений СД (табл.11).

Таблица 11

Показатели клеточного иммунитета у больных сахарным диабетом 2 типа и базовая составляющая реабилитационного потенциала (m±σ)

Показатели	МФИ<0	0 >МФИ<1	МФИ>1	P1	P2	P3
n (чел)	33	32	50			
Лимфоциты (%)	36,9±9,9	33,3±8,4	33,0±10,3	<0,05	P≥0,1	<0,05
Лимфоциты (×10000)	3,3±1,3	4,05±2,6	2,7±1,1	<0,05	P<0,01	<0,05
CD3+(%)	61,3±11,0	66,6±12,6	66,1±13,2	P<0,1	P<0,5	P<0,5
Ta(%)	43,5±17,0	34,7±12,7	38,4±13,1	P<0,1	P<0,5	P<0,1
CD4+(%)	49,4±11,1	53,0±11,9	52,5±13,8	P<0,1	P≥0,1	P<0,1
CD8+(%)	12,9±6,5	12,5±5,2	13,9±6,6	P≥0,1	P<0,1	P<0,1
CD4+/CD8+	4,9±2,5	5,6±3,4	4,9±3,1	P<0,05	P<0,05	P≥0,1

Нарушения в иммунной системе происходят на уровне регуляции и имеют достоверную связь с базовой составляющей реабилитационного потенциала по CD4 (r= - 0,28;p=0.001), активности Т-лимфоцитов – (r=-0,37;p=0,003) и CD4+/CD8+ (r=-0,34;p=0,008). С уменьшением реабилитационного потенциала

коррелирует уровень кортизола ($r=0,49; p=0,004$) и соотношение субпопуляций лимфоцитов CD4+/CD8+.

Анализ показал, что при сахарном диабете (СД) происходит патологическое изменение когнитивного потенциала P300 и формирование патологических алгоритмов. Когнитивные нарушения начинаются у больных СД значительно раньше, чем принято считать – практически в дебюте заболевания. Через 5 лет от начала заболевания на 30% увеличивается показатель латентности и в 2 раза % отклонений P300 по сравнению с дебютом заболевания. Отклонение когнитивного вызванного потенциала P300 и латентности достигает уровня умеренных когнитивных нарушений через 2 года после дебюта СД, выраженных клинических изменений – при стаже заболевания 6-10 лет. В оценке качества жизни (SF-36) больных СД с увеличением стажа отмечено прогрессивное снижение уровня физического функционирования (PF), ролевого (RD) и эмоционального (RE) особенно, в группе со стажем 15 лет (до 0). Уровень социального функционирования и психологического здоровья также снижался, но начинается процесс позже. При стаже СД более 15 лет пациент практически терял собственную позицию в обществе, нуждался в руководстве и в поведении полностью зависел от личностей с более высоким эмоциональным потенциалом. Объективность полученных при опросе данных подтверждается прогрессирующим увеличением латентности по P300 и скачкообразным увеличением % отклонений. Эти показатели изменялись довольно рано – при длительности заболевания более 2 лет и не прогрессировали, но дальнейшее ухудшение качества жизни свидетельствовало, что на определенном этапе, состояние когнитивной системы теряло доминирующее значение в психологической адаптации.

Таблица 12.

Взаимосвязь МФИ с основными показателями качества жизни (SF-36) и уровня тревожности по шкале Спилберга-Ханина.

Показатель	Коэффициент корреляции (r) СД 1 типа (n = 29)	Коэффициент корреляции (r) СД 2 типа (n = 49)
PF	- 0,27	- 0,5
RD	0,06	0,01
P	- 0,08	- 0,06
GH	0,1	0,42
VT	0,05	0,26
SF	- 0,26	-0,27
RE	0,00	0,11
MH	-0,06	0,29
TC	0,09	0,04
LT	- 0,11	- 0,24

PF – физическое функционирование; RD – ролевое функционирование; P – боль; GH – общее здоровье; VT – жизнеспособность; SF – социальное функционирование; RE – эмоциональное функционирование; MH – психологическое здоровье; TC – ситуационная тревожность; LT – личностная тревожность.

Показатели общего здоровья, жизнеспособности зависели от возраста пациента, что объясняет различия этих показателей у пациентов с различными типами и стажем СД.

Показатель физического функционирования кроме названных был связан с наличием осложнений и сопутствующих заболеваний: диабетическая энцефалопатия, артериальная гипертония и недостаточность кровообращения.

Параметры когнитивного потенциала Р300 (% отклонения, латентность) оказались в зависимости от выраженности автономной нейропатии, посредством чего проявлялась зависимость когнитивных нарушений от компенсации и давности СД. Использование восстановительных программ позволило значительно улучшить качество жизни больных СД.

В нашем исследовании не установлена связь и между МФИ и показателями реактивной (ТС) и личностной тревожности (ЛТ). Полученные данные подтверждают значение МФИ как показателя только базовой составляющей РП, не отражающего состояния психологической составляющей выше пределов физического функционирования. Однако ТС и ЛТ тесно коррелировали с показателями психологического здоровья (МН) и социального функционирования (SF). Эти данные представлены в таблице 13.

Таблица 13.

Взаимосвязь основных показателей качества жизни (SF-36), уровня тревожности (шкала Спилберга-Ханина) и базовой составляющей реабилитационного потенциала.

Показатель	PF	RD	P	GH	VT	SF	RE	МН
МФИ	$r=$ - 0,27 $P=$ 0,08	0,06 0,70	- 0,08 0,63	0,10 0,53	0,05 0,76	- 0,26 0,10	0,00 0,98	- 0,06 0,73
ТС	$r=$ - 0,25 $P=$ 0,11	- 0,06 0,70	0,26 0,10	- 0,02 0,91	- 0,09 0,56	- 0,16 0,30	- 0,24 0,14	- 0,44 - 0,004
ЛТ	$r=$ - 0,15 $P=$ 0,35	0,19 0,23	0,32 0,04	- 0,14 0,39	0,12 0,45	- 0,48 0,001	- 0,16 0,33	- 0,34 0,03

Показатель реактивной тревожности ТС имел отрицательную корреляцию с психологическим здоровьем, а личностная тревожность оказалась в прямой зависимости от болевых проявлений (P) $r=0,32$ и в обратной зависимости от социального функционирования ($r= - 0,48$) и психологического здоровья ($r= - 0,34$).

Изучены показатели реабилитационных возможностей организма в оценке эффективности применения агонистов имидазолиновых рецепторов и ингибиторов АПФ. Нам удалось доказать, что у больных СД 1 и 2 типов с кардиальной автономной нейропатией на фоне декомпенсации отмечаются разнонаправленные типы вегетативных реакций. Декомпенсация сахарного диабета 2 типа сопровождалась активацией парасимпатических реакций, что не только снижало эффективность применения моксонидина, но в ряде случаев создавало нежелательные эффекты, как например увеличение ИП ДАД 1 и ухудшение показателей адаптации (увеличение МФИ). В этой группе ТС также увеличивалась, но в меньшей степени ($3801,3 \pm 544$ мс²), а ULF даже увеличивался

до $42,6 \pm 7,1\%$, что не позволяло считать уровень оказываемой помощи достаточным.

Впервые в практику восстановительной терапии больных сахарным диабетом в условиях санатория были включены методы эндоэкологической реабилитации. Установлено улучшение метаболических показателей (уменьшение HbA_{1c} с $9,91 \pm 1,2\%$ до $7,72 \pm 1,8\%$, $p < 0,001$; уровня триглицеридов с $2,8 \pm 0,4$ г/л до $1,5 \pm 0,5$ г/л, $p < 0,001$), повышение реабилитационных возможностей организма под влиянием ЭРЛ (МФИ уменьшился с $0,82 \pm 0,1$ до $0,41 \pm 0,1$, $p < 0,001$) и улучшение реабилитационного прогноза.

Разработанные нами методы оценки функционального состояния и компенсаторных возможностей организма на основе критериев физической адаптации (патенты на изобретение №2344751 и № 2342900) позволили приблизить методы определения показателей реабилитации к широкому практическому внедрению. Определение МФИ и РП, таким образом, становится рабочим инструментом в клинико-функциональной диагностике и средством для контроля качества и достаточности проводимой терапии у больных сахарным диабетом на этапах оказания медицинской помощи, позволяет перевести такие категории как «реабилитационный потенциал» и реабилитационный прогноз из области научных исследований в практическую работу.

Внедрение МФИ позволило нам на практике реализовать принцип оценки отклонения от нормы в биологической основе жизнедеятельности – строении и функционировании регуляторных систем, связанный с наличием системного заболевания.

На основании данных проспективного наблюдения 36 пациентов в течение 10 лет (с 1997 по 2007 г.г.) мы подтвердили критерии МФИ, разработанные на «горизонтальном срезе» в группе из 513 больных сахарным диабетом методом множественной регрессии. Группа наблюдения включала 13 больных с СД 1 типа (4 женщины, 9 мужчин) средний возраст которых в дебюте заболевания составлял $26 \pm 5,4$ года и 23 больных СД 2 типа (15 женщин и 8 мужчин) в возрасте $51 \pm 7,3$ года.

Поскольку ранее мы уже доказали, что МФИ не зависит от типа СД и возраста пациента, в дальнейшем анализировали данные пациентов только с позиции проспективного исследования. Группа оказалась немногочисленной, т.к. изначально формировалась по принципу: начало наблюдения – дебют СД. Большая часть пациентов, ежегодно принимала стационарное лечение. Интервал между наблюдениями составлял не более 3-х лет. За время наблюдения умерло 3 пациента: 1 – ОНМК по типу ишемического инсульта; 1 – острый инфаркт миокарда; 1 – кетоацидотическая кома.

Стабильное течение сахарного диабета наблюдалось у 28 больных, лабильное – у 6 пациентов. МФИ рассчитывался на начало госпитализации и перед выпиской из стационара (рис. 11).

Лабильное течение СД сопровождалось отрицательной динамикой показателя МФИ в целом. В каждом конкретном случае отмечена корреляция между ухудшением клинического прогноза заболевания и увеличением МФИ. Это позволило уточнить критерии оценки.

1) если $MFI \leq 0$, а после повторного обследования оставался таким же ($MFI \leq 0$), то тактика лечения выбрана правильно, лечение не требует коррекции, имеет место сохранение высокого уровня функциональных возможностей организма;

2) если $MFI \leq 0$, а после повторного обследования увеличивался и находился в пределах $0 < MFI < 1$, то имело место ухудшение функциональных возможностей организма, лечение требовало коррекции;

3) если $MFI \geq 1$, то имело место резкое ухудшение функциональных возможностей организма, лечение требовало коррекции, пациент нуждался в стационарном лечении и/или направлении на медико-социальную экспертизу;

$0 < MFI < 1$ – средний уровень функциональных возможностей организма, наличие острого или хронического заболевания в состоянии компенсации, высокий риск развития осложнений сахарного диабета;

$MFI \geq 1$ – низкий уровень функциональных возможностей организма, наличие хронического заболевания с плохой компенсацией сахарного диабета, риск развития острых сосудистых осложнений (инфаркт, гипертонический криз, инсульт, и т.д.).

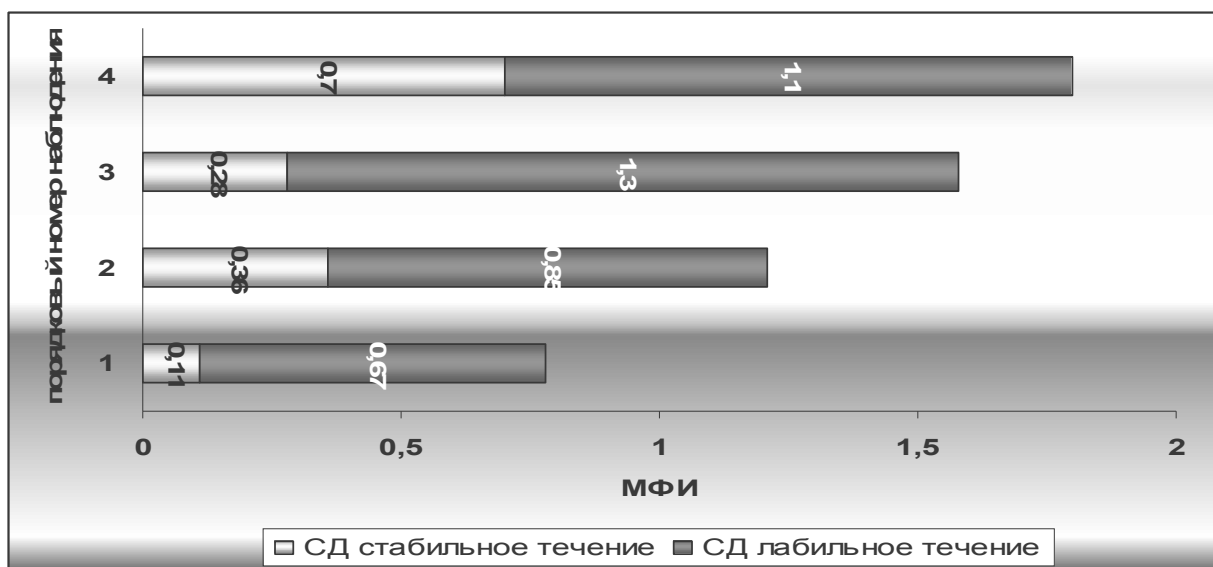


Рисунок 11. Диаграмма динамики показателя МФИ у больных с разным течением СД.

МФИ – морфофункциональный (морфофизиологический) индекс;

1 исследование – дебют сахарного диабета (0-2 года от начала заболевания);

2 исследование – по прошествии 5 лет от начала заболевания;

3 исследование - по прошествии 8 лет от начала заболевания

4 исследование - по прошествии 10 лет от начала заболевания

Сравнительный анализ биологической составляющей реабилитационного потенциала (РП), реабилитационного прогноза (РПР) и показателей РП и РПР, установленных в ФБ МСЭ по УР показал высокую корреляцию $r=0,81$. Было обследовано 79 больных, всего не совпало 7 заключений (8,9%). Каждый случай

несовпадения был разобран в индивидуальном порядке в динамике проспективного исследования.

Как оказалось, более чем в половине случаев (4 чел.) показатель МФИ был точнее:

- 1 пациент с МФИ 0,16, высоким РП и благоприятным РПР по МФИ и сомнительным по результатам освидетельствования МСЭ был реабилитирован через год.

- 2 пациентов с МФИ $> 1,5$, но «удовлетворительным РП» и относительно благоприятным РПР изменили группу инвалидности на более тяжелую в течение года (по МФИ – это ожидаемая перспектива);

- 1 пациенту с МФИ 0,11, но низким РП и неясным прогнозом по МФИ после переосвидетельствования определили удовлетворительный РП и относительно благоприятный РПР. Стабильность в этих показателях сохранялась в течение 4-х лет наблюдения и переосвидетельствования. Отрицательной динамики в клиническом течении заболевания также не отмечено.

У оставшихся 3-х пациентов сомнения вызвали сами заключения и представленные направляющим лечебным учреждением характеристики.

Таким образом, из имеющихся на сегодняшний день способов системных биологических оценок состояния организма наиболее близкими к решению поставленной задачи нам представлялись методы оценки реабилитационных возможностей. По нашему мнению пациенты с высокими значениями МФИ изначально входят в группу риска по развитию сердечно-сосудистых осложнений и требуют более тщательного наблюдения и интенсивной профилактической терапии осложнений.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее значимые факторы, оказывающие влияние на продолжительность жизни больных СД: патология сердечно-сосудистой системы, органов пищеварения, патология почек, и, прежде всего, диабетическая нефропатия.
2. Оценка коморбидности у больных сахарным диабетом является важной составляющей клинического и реабилитационного прогноза. Анализ рисков тяжелого течения и неудовлетворительной компенсации сахарного диабета показал, что имеет значение тип СД. Для больных СД 1 типа основным предиктором тяжелого течения является артериальная гипертензия ($OR=3,45$). Для больных СД 2 типа: заболевания пищеварительного тракта ($OR=2,09$) и инфекции мочевыводящих путей ($OR=14,9$). Индекс коморбидности (ИК) Чарлсона $\geq 5,0$ является независимым предиктором неблагоприятного прогноза для жизни.
3. Наиболее важным фактором, определяющим риск развития и формирования полиморбидности при сахарном диабете, относится неудовлетворительная компенсация метаболизма, приводящая к перегрузке регуляторных систем, активации центральных эрготропных и гуморально-метаболических процессов регуляции. Вегетативными маркерами реабилитационного прогноза являются индекс напряжения регуляторных систем ИН ($r=0,78$, $p<0,001$), индекс вегетативного равновесия ИВР ($r=0,48$, $p=0,002$), индекс централизации ИЦ ($r=-0,52$, $p=0,02$).
4. Формирование автономной нейропатии у больных сахарным диабетом приводит к развитию «синдрома раннего старения регуляторных систем». Характеристика показателей вегетативной регуляции соответствует не текущей декаде (паспортному возрасту), а следующей возрастной декаде пациента, что приводит к повышению коморбидности по сердечно-сосудистой патологии с поражением органов-мишеней, прогрессированию патологии органов пищеварения и почек.
5. Патология желудочно-кишечного тракта протекающая на фоне сахарного диабета проявляется прогрессирующей гипо-ахлоргидрией, гипомоторикой желудка и кишечника и сопровождается артериомезэнтериальной компрессией. Прогноз ее формирования и скорость прогрессирования определяется уровнем сохранности биологических ресурсов (показатель МФИ).
6. В клинико-экспертной диагностике сердечно-сосудистой патологии при синдроме полиморбидности определяющее значение имеют показатели variability артериального давления и суточного ритма. Дополнительной диагностической ценностью в клинико-экспертной диагностике СД для прогноза течения обладают показатели нагрузки давлением (ИП) в ночное время, характеризующие реабилитационные возможности организма больного.
7. Пациенты с высоким морфо-функциональным индексом ($МФИ>1$) в дебюте заболевания составляют группу риска по раннему развитию сердечно-сосудистой патологии и требуют более тщательного наблюдения и интенсивной профилактической терапии.
8. К числу ведущих факторов, обеспечивающих сохранность биологических ресурсов организма больного сахарным диабетом, относятся стойкая

компенсация заболевания не менее 6 месяцев, эйтония, увеличение уровня иммунорегуляторных клеток и $MFI < 1$. В оценке реабилитационного прогноза MFI является наиболее чувствительным (92,4%) и специфичным (88,9%) критерием.

9. Нарушения в иммунной системе происходят на уровне регуляции и имеют достоверную связь с базовой составляющей реабилитационного потенциала по $CD4$ ($r = -0,28$; $p = 0,001$), активности Т-лимфоцитов – ($r = -0,37$; $p = 0,003$) и $CD4+/CD8+$ ($r = -0,34$; $p = 0,008$). С уменьшением реабилитационного потенциала коррелирует уровень кортизола ($r = 0,49$; $p = 0,004$) и соотношение субпопуляций лимфоцитов $CD4+/CD8+$.

10. Нарушение психологической адаптации по критерию когнитивного вызванного потенциала $P300$ отмечается у больных СД в дебюте заболевания. Традиционно используемые психологические таблицы тестов значительно уступают по качеству оценки показателя $P300$. Значительное влияние на качество жизни оказывают низкие показатели ролевого и эмоционального функционирования, приводящие к снижению комплаентности, невнимательному отношению к выполнению рекомендаций врача в домашних условиях.

11. Определение реабилитационных возможностей пациентов позволяет оптимизировать назначение лекарственных препаратов и снизить риск полипрогмазии.

12. Включение эндэкологической реабилитации в стандарты лечения является перспективным методом оказания медицинской помощи на всех этапах, способствует увеличению реабилитационного потенциала и улучшению реабилитационного прогноза.

Практические рекомендации.

1. Для составления прогноза для жизни и трудоспособности больных сахарным диабетом с коморбидной патологией рекомендовано определение индекса коморбидности Чарлсона. Пациентов с индексом $\geq 5,0$ необходимо выделять в особую группу риска и обеспечить динамическое наблюдение с контролем функции сердечно-сосудистой, пищеварительной и мочевыделительной системы.

2. Для составления реабилитационного прогноза, оценки возможностей возможности компенсации, перспективности и объема проводимых реабилитационных мероприятий, обеспечения индивидуальности подхода при составлении программы реабилитации на любом этапе наблюдения рекомендована количественная оценка реабилитационных возможностей организма больного (определение базовой составляющей реабилитационного потенциала) с определением морфофункционального индекса (MFI).

3. Для скрининговой оценки реабилитационных возможностей организма больных соматическими заболеваниями рекомендованы разработанные в рамках данного научного исследования автоматизированные системы контроля: «Определение уровня морфофункционального индекса пациента и реабилитационного прогноза» (Св. №2007613898) и «Определение уровня функционального состояния и компенсаторных возможностей организма»

(Св.№ 2007614560) для пациентов, без поражения вегетативной нервной системы.

4. Предложенный способ контроля обеспечивает повышение комплайентности у больных СД и дополнительную мотивацию к выполнению рекомендаций врача и регулярному оперативному и безболезненному контролю своего состояния.

5. В плане развития экспертной диагностики сахарного диабета предложено принципиальное изменение в практической оценке показателей суточного мониторирования артериального давления (СМАД). Показатели суточного ритма, вариабельности АД и индекс площади - рекомендованы как наиболее значимые критерии в клинической и медицинской экспертизе больных сахарным диабетом с коморбидной патологией.

6. На этапе восстановительного лечения рекомендовано и внедрено применение методов эндоэкологической реабилитации.

Список опубликованных работ по теме диссертации.

1. Патент на изобретение № 2342900 «Способ оценки функциональных резервов организма» / И.А. Курникова - № 2007138472/14(042084); заявл. 18.10.2007; зарегистр. 10.01.2009г. Бюллетень Федерального государственного учреждения «Федеральный институт промышленной собственности и Федеральной службы по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам», «Изобретения, полезные модели», № 1, 2009. – С.693.

2. Патент на изобретение № 2344751 «Способ Курниковой определения биологической составляющей реабилитационного потенциала больных сахарным диабетом» / И.А. Курникова - № 2007135935/14(039288); заявл. 28.09.2007; зарегистр. 01.2009г. Бюллетень Федерального государственного учреждения «Федеральный институт промышленной собственности и Федеральной службы по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам», «Изобретения, полезные модели», № 3, 2009. – С.1069-1070.

3. Свидетельство об официальной регистрации: № 2007613898 Программное обеспечение определения уровня морфофункционального индекса пациента и реабилитационного прогноза (ПО МФИ) / И.А. Курникова - № 2007613499; заявл. 30.08.07; зарегистр.12.09.07. Бюллетень Федерального государственного учреждения «Федеральный институт промышленной собственности и Федеральной службы по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам» "Программы для ЭВМ, базы данных, топологии интегральных микросхем", выпуск 4, 2007. – С. 249.

4. Свидетельство об официальной регистрации №2007614560 Программное обеспечение определения уровня функционального состояния и компенсаторных возможностей организма / И.А. Курникова - № 2007614038; заявл.16.10.07; зарегистр. 30.10.07. Бюллетень Федерального

государственного учреждения «Федеральный институт промышленной собственности и Федеральной службы по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам» "Программы для ЭВМ, базы данных, топологии интегральных микросхем", выпуск 1, 2008 г. – С. 93.

5. Курникова, И. А. Избыточность морфофункциональных характеристик спортсменов экстракласса/ Е.А. Дудина, И.А. Курникова // Российские морфологические ведомости. – 1999. – №3-4. – С. 87-90.

6. Курникова, И. А. Генотипические особенности в виде высокой степени гетерозиготности в качестве маркера неординарных адаптивных возможностей на примере высококлассных спортсменов/ Е.А. Дудина, И.А. Курникова // Российские морфологические ведомости. – 2000. – № 1-2. – С. 37-40.

7. Курникова, И. А. Иммуногистохимический анализ некоторых сигнальных путей в первичной культуре нейронов гиппокампа / И.А. Курникова [и др.] // Российские морфологические ведомости. – 2000. - № 3-4. – С.87-91.

8. Курникова, И. А. Этапы формирования диабетической гастропатии / Т.Е. Чернышова, И.А. Курникова [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2004. - №1. - С.24-25.

9. Курникова, И. А. Адаптационный потенциал в оценке морфофункционального состояния и реабилитационного потенциала, больных сахарным диабетом / И.А. Курникова // Российские морфологические ведомости. – 2007. - № 3-4. – С.113-116.

10. Анализ первичной инвалидности вследствие сахарного диабета взрослого населения Удмуртской Республики / О.А. Корепанова, И.А. Курникова, Е.Д. Мухаметгалеева // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. – 2008. - №3. – С.37-39.

11. Курникова И.А. Дисплазия соединительной ткани: прогностическое значение в диабетологии / Т.Е. Чернышова, И.А. Курникова, И.С. Маслова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2009, № 6 (111). – С.76-79.

12. Курникова И.А. Вариабельность артериального давления в клинико-экспертной диагностике сахарного диабета / И.А. Курникова, Т.Е. Чернышова // Артериальная гипертония. - 2009, Т.15, №6. – С.697-702.

13. Курникова И.А. Количественная оценка реабилитационных возможностей организма больных сахарным диабетом / И.А. Курникова, В.В. Трусов, Т.Е. Чернышова [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2010. - №2. – С.45-51.

14. Курникова И.А. Адаптация в клинике внутренних болезней: критерии диагностики, прогностическое значение, пути коррекции (монография) / Т.Е. Чернышова, И.А. Курникова - Ижевск, 2010. – 301с.

15. Курникова, И. А. Данные суточного мониторирования артериального давления и вариабельности сердечного ритма в оценке состояния вегетативной регуляции у больных сахарным диабетом 2 типа / И.А. Курникова, И.А. Кузнецова, О.А. Копысова // Вестник аритмологии. – 2005.- № 39.- Приложение «А». – С. 49.

16. Дисплазия соединительной ткани у больных сахарным диабетом: прогностическое значение, перспективы терапии препаратами магния / Т.Е. Чернышова, И.А. Курникова [и др.] // Вестник аритмологии. – 2008. – Приложение «А». – С. 171.
17. Диабетическая нейропатия (патогенез, диагностика, лечение): учебное пособие для слушателей кафедр послевузовского и дополнительного профессионального образования / Т. Е. Чернышова, В.В. Трусов, И.А. Курникова [и др.] – М.:ИД МЕДПРАКТИКА – М, 2005. – 108 с.
18. Схемы лечения основных заболеваний эндокринной системы: учебно-методическое пособие для студентов медицинских ВУЗов / И. А. Курникова [и др.] – Ижевск: Экспертиза, 2005. – 44 с.
19. Клинические ситуации в терапии в 2-х частях (УМО): учебное пособие для студентов старших курсов медицинских вузов и слушателей ФПК и ПП. / А.М. Корепанов, И.А. Курникова [и др.] – Ижевск, 2006. – 280 с.
20. Энтеральные синдромы при сахарном диабете: учебно-методическое пособие для слушателей ФПК ПП медицинской академии, эндокринологов и диабетологов / Т.Е. Чернышова, И.А. Курникова [и др.] – Ижевск, Экспертиза, 2005. – 63 с.
21. Диетотерапия сахарного диабета: учебно-методическое пособие для слушателей ФПК и ПП медицинских академий, эндокринологов и диабетологов / Т.Е. Чернышова [и др.] – Ижевск, Экспертиза, 2005. – 80 с.
22. Поликлинический этап реабилитации больных сахарным диабетом: организация, технологии: учебно-методическое пособие /И.А. Курникова [и др.] – Ижевск, 2008. – 68 с.
23. Патология сердца у больных сахарным диабетом: уч. пособие / авт.-сост. Л.Т. Пименов, Т.Е. Чернышова, А.В. Ежов, И.А. Курникова. - Ижевск, 2009. – 80с. – (Национальный проект «Здоровье»).
24. Основы диетологии и диетотерапии в практике врача первичного звена: учебное пособие / Т.Е. Чернышова, А.Е. Шкляев, Л.Т. Пименов, И.А. Курникова и др. - Ижевск, 2009. – 68с. - (Национальный проект «Здоровье»).
25. Курникова, И. А. Морфофизиологический индекс и показатели вегетативной регуляции сердечного ритма в оценке эффективности медицинской реабилитации больных сахарным диабетом / И.А. Курникова, Т.Е. Чернышова, И.В. Гурьева // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2008. – № 1 (9). – С.19-22.
26. Чернышова, Т.Е. Проблема болевого синдрома в практике эндокринолога / Т.Е. Чернышова, И.А. Курникова [и др.] // Вертеброневрология. – 2008. – Т.XV, №1-2. – С. 8-10.
27. Курникова И.А. Эффективность эндоэкологической реабилитации на клеточно-организменном уровне у больных сахарным диабетом 2 типа с поражениями кожи / И.А. Курникова, С.А. Зыкина // Международный научно-практический журнал «Здоровье, демография, экология финно-угорских народов». – 2008.- № 2. – С. 32-35.

28. Реабилитационный потенциал и адаптационные возможности больных сахарным диабетом / И.А. Курникова [и др.] // Агрокурорт. – 2007. – №3(28). – С. 39-43.
29. Чернышова, Т.Е. Мильгамма и тиогамма 600 – новые перспективы терапии диабетической ретинопатии/ Т.Е. Чернышова, И.А. Курникова // Ремедиум Приволжье – 2007. – №7. – С32-33.
30. Курникова, И. А. Опыт реабилитации больных сахарным диабетом в условиях санатория «Ува»/ И.А. Курникова, С.А. Зыкина // Материалы юбилейной конференции врачей-курортологов и физиотерапевтов здравниц системы российского объединения «Агрокурорт» 11-12 сентября. – Ижевск, 1997. – С. 27-30.
31. Курникова И. А. Показатели вегетативной регуляции в оценке эффективности лечебно-реабилитационного воздействия у больных сахарным диабетом / И.А. Курникова // Труды X международной конференции «Профессиональное долголетие и качество жизни» 24-26 сентября. – М, 2007. – С. 117-118.
32. Курникова И.А. Оценка эффективности восстановительных программ и реабилитационный прогноз у больных сахарным диабетом / И.А. Курникова // Труды X международной конференции «Профессиональное долголетие и качество жизни» 24-26 сентября. – М, 2007.- С. 118- 120.
33. Курникова И.А. Оценка эффективности «Школы больного сахарным диабетом» в медико-социальной реабилитации / И.А. Курникова, И.С. Маслова, Т.Е. Чернышова // Сборник статей IV Международной научно-практической конференции «Новые медицинские технологии в охране здоровья здоровых, в диагностике, лечении и реабилитации больных. – Пенза, 2008. – 59-61.
34. Курникова И.А. Медицинская реабилитация больных сахарным диабетом 2 типа с гастроинтестинальной формой диабетической нейропатии / И.А. Курникова, Г.И. Климентьева, С.А. Зыкина // Материалы V Международного конгресса "Восстановительная медицина и реабилитация 2008", - 29-30 сентября 2008г., - Москва, - С.100-101.
35. Курникова, И. А. Опыт ЭРЛ (эндоэкологической реабилитации по Ю.М. Левину) больных с поражениями кожи на фоне сахарного диабета / И.А. Курникова, С.А. Зыкина // Материалы III Международного конгресса «Эндоэкологическая медицина» 21-28 октября. – Лимассол (Республика Кипр), 2007. – С.86.
36. Реабилитационный потенциал и адаптационные возможности больных сахарным диабетом / И.А. Курникова [и др.] // Актуальные вопросы реабилитации и восстановительной медицины: материалы межрегиональной НПК с международным участием – Ижевск, 2007. – С. 42-49.
37. Курникова, И.А. Оценка эффективности восстановительных программ у больных сахарным диабетом с нарушением когнитивных функций / И.А. Курникова // Актуальные вопросы реабилитации и восстановительной медицины : материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием – Ижевск, 2007.- С. 189-196.

38. Роль вегетативной дисфункции в формировании синдрома диабетической стопы / И.А. Курникова [и др.] // Материалы Международного симпозиума «Диабетическая стопа». – М., 2005. – С. 30.
39. Курникова И.А. Регуляция иммунного ответа у больных сахарным диабетом 2 типа / И.А. Курникова, Т.Е. Чернышова, И.В. Гурьева // Высокие медицинские технологии в эндокринологии : материалы V Всероссийского конгресса эндокринологов , 30 октября-2 ноября. – М, 2006.- С. 36
40. Вегетативная дисфункция и сосудистые осложнения сахарного диабета / И.А. Курникова [и др.] // Высокие медицинские технологии в эндокринологии: материалы V Всероссийского конгресса эндокринологов, 30 октября-2 ноября. – М., 2006. – С. 243.
41. К проблеме дисплазии соединительной ткани у больных сахарным диабетом с синдромом диабетической стопы / И.А. Курникова [и др.] // Новый курс консолидация усилий по охране здоровья нации: материалы 1 Национального конгресса терапевтов, 1-3 ноября. – М., 2006. – С. 118.
42. Иммунные нарушения в патогенезе метаболического синдрома и сахарного диабета / И.А. Курникова [и др.] // Новый курс: консолидация усилий по охране здоровья нации: материалы 1 Национального конгресса терапевтов, 1-3 ноября. – М., 2006. – С. 118.
43. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани – предиктор прогрессирования синдрома диабетической стопы. Перспективы коррекции / Т.Е. Чернышова, И.А. Курникова [и др.] // Новый курс: консолидация усилий по охране здоровья нации: материалы 1 Национального конгресса терапевтов, 1-3 ноября. – М., 2006. – С. 236.
44. Курникова И.А. Функциональные резервы организма в оценке эффективности бенфотиамина в терапии больных метаболическим синдромом, ассоциированным с синдромом поликистозных яичников / И.А. Курникова, М.В. Тактаева // Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России. – 2008г. - С. 498-499.
45. Курникова, И.А. Медицинская реабилитация больных сахарным диабетом с гастроинтестинальной формой диабетической нейропатии / И.А. Курникова, Г.И. Климентьева, Т.Е. Чернышова // Сборник материалов III Национального конгресса терапевтов: «Новый курс: консолидация усилий по охране здоровья нации». – Москва, 4-6 ноября 2008 г. – Москва.- 2008.- с.138
46. Курникова, И. А. Определение базовой составляющей реабилитационного потенциала в оценке эффективности лечебно-реабилитационного воздействия у больных сахарным диабетом / И.А. Курникова, С.А. Зыкина, Т.Е. Чернышова, Е.Д. Мухаметгалеева // Сборник материалов III Национального конгресса терапевтов: «Новый курс: консолидация усилий по охране здоровья нации». – Москва, 5-7 ноября 2008 г. – Москва.- 2008.- с.137
47. Курникова, И.А. Эффективность медицинской и психологической реабилитации больных сахарным диабетом, осложненным эректильной дисфункцией на санаторно-курортном этапе / И.А. Курникова, С.А. Зыкина, И.Н. Мальцева // Материалы IV Всероссийского Конгресса "Мужское Здоровье". – Москва, 12-14 ноября 2008г. – Москва. – 2008.- С.165-166.

48. Курникова, И. А. Оценка иммунологического статуса больных сахарным диабетом 2 типа / И.А. Курникова, Т.Е. Чернышова, И.В. Гурьева // Совершенствование последипломного образования : материалы межрегиональной конференции, посвященной 15-летию факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки. – Ижевск, 2006. – С. 101-102.
49. Курникова, И.А. Некоторые особенности течения гастроинтестинальной формы диабетической нейропатии / И.А. Курникова, Г.И. Климентьева, Т.Е. Чернышова // Тезисы VII съезда Научного общества гастроэнтерологов России, посвященного 40-летию Всесоюзного научно-исследовательского института гастроэнтерологии – Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии 20-23 марта. – М.,2007. – С. 395-396.
50. Курникова, И.А. Состояние желудочной секреции у больных сахарным диабетом / И.А. Курникова, Г.И. Климентьева, Т.Е. Чернышова // Материалы VII съезда Научного общества гастроэнтерологов России, посвященного 40-летию Всесоюзного научно-исследовательского института гастроэнтерологии – Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии 20-23 марта. – М.,2007. – С. 390-391.
51. Курникова, И. А. Адаптационные возможности организма и планирование беременности при сахарном диабете / И.А. Курникова, М.В. Тактаева // Опыт реализации национальных проектов и демографическая политика: Всероссийская научно-практическая конференция. – Пенза, 2007. – С. 106-108.
52. Курникова, И. А. Оценка клинической эффективности фемостона в компенсации сахарного диабета у больных с климактерическим синдромом / И.А. Курникова, М.В. Тактаева // Материалы IX Всероссийского научного форума «Мать и дитя», 2-5 октября. – М., 2007. – С. 440.
53. Планирование беременности при сахарном диабете с учетом адаптационного потенциала организма / И.А. Курникова, М.В. Тактаева // Материалы IX Всероссийского научного форума «Мать и дитя», 2-5 октября.- М., 2007. – С. 440-441.
54. Клиническая значимость динамической гастросцинтиграфии в выявлении автономной нейропатии у больных сахарным диабетом / И.А. Курникова [и др.] // Материалы I Российского диабетологического конгресса, 1-3 июля.- М.,1998.- С. 185.
55. Формирование синдрома «ленивого» желудка у больных сахарным диабетом, возможности патогенетической терапии / Чернышова Т.Е., И.А. Курникова [и др.] // Клиническая эндокринология – достижения и перспективы : материалы Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 80-летию со дня рождения проф. Д.Я.Шурыгина, 17-18 апреля – СПб, 2003. – С. 67-68.
56. Влияние экстракорпоральных методов лечения на продолжительность «медового месяца» при инсулинзависимом сахарном диабете / И.А. Курникова [и др.] // Материалы I Российского диабетологического конгресса, 1-3 июля. – М., 1998. - С. 186
57. Курникова, И. А. Резервы адаптации у больных инсулинозависимым сахарным диабетом / И.А Курникова, О.Г. Мерзлякова, И.С. Маслова //

Материалы III Всероссийского диабетологического конгресса, 24-27 мая. – М., 2004, - С. 37-38

58. Курникова, И. А. Место динамической гастросцинтиграфии в доклинической диагностике автономной нейропатии / И.А. Курникова, Г.И. Климентьева, О.Г. Мерзлякова // Материалы III Всероссийского диабетологического конгресса, 24-27 мая. – М., 2004. – С. 392-393.

59. Влияние препарата тиогамма на резервы адаптации у больных диабетом 2 типа / И.А. Курникова [и др.] // Материалы XII Российского национального конгресса «Человек и лекарство», 18-22 апреля. – М., 2005. – С. 160.

60. Экономическая эффективность пролонгированной терапии тиогаммой 600 для коррекции диабетической автономной кардиальной нейропатии / Т.Е. Чернышова, И.А. Курникова [и др.] // Материалы XII Российского национального конгресса «Человек и лекарство», 18-22 апреля. – М., 2005. – С. 282.

61. Чернышова, Т. Е. Предотвращение прогрессирования инфекции мочевыводящих путей у больных сахарным диабетом 1 типа / Т.Е. Чернышова, О.А. Булдакова, И.А. Курникова // Материалы XII Российского национального конгресса «Человек и лекарство», 18-22 апреля. – М., 2005. – С. 332.

62. Чернышова, Т. Е. Результаты многолетнего мониторинга течения диабетической нефропатии / Т.Е. Чернышова, О.А. Булдакова, И.А. Курникова // VI съезд научного общества нефрологов России : сборник материалов.- Москва, 2005. – С. 142.

63. Реабилитационно-экспертная диагностика в оценке эффективности восстановительного лечения больных сахарным диабетом: информационное письмо / И.А. Курникова [и др.] – Ижевск, 2008.- 19с.

64. Курникова, И. А. Критерии физической адаптации больного сахарным диабетом в практике клинко-экспертной работы: информационное письмо / И.А. Курникова, Т.Е. Чернышова, Е.Д. Мухаметгалеева – Ижевск, 2008.- 12 с.

65. Чернышова, Т. Е. Механизмы системной адаптации при сахарном диабете 2 типа: перспективы пролонгированной терапии таурином / Т.Е. Чернышова, И.А. Курникова, М.В. Ерашова // Материалы IV Всероссийского диабетологического конгресса. – Москва, 19-22 мая 2008. – С. 130.

66. Влияние функционального состояния желудка на течение сахарного диабета 2 типа / Г.И. Климентьева, И.А. Курникова [и др.] // Материалы IV Всероссийского диабетологического конгресса. – Москва, 19-22 мая 2008. – С. 190.

67. Курникова, И. А. Вегетативная дисфункция и реабилитационный потенциал больных сахарным диабетом / И.А. Курникова // Материалы IV Всероссийского диабетологического конгресса. – Москва, 19-22 мая 2008. – С. 192.

68. Курникова, И. А. Заместительная терапия гелем тестостерона в медицинской и психологической реабилитации больных сахарным диабетом / И.А. Курникова, Т.Е. Чернышова, С.А. Зыкина // Материалы IV Всероссийского диабетологического конгресса. – Москва, 19-22 мая 2008. – С. 281.

69. Курникова, И. А. Критерии физической адаптации в оценке лечебно-реабилитационного воздействия физиотенза у больных сахарным диабетом / И.А. Курникова // Балтийский журнал современной эндокринологии. – 2008, № 1 (приложение). – С.29-30.
70. Курникова, И. А. Клинико-экспертная диагностика на этапах медицинской реабилитации больных сахарным диабетом / И.А. Курникова, Т.Е. Чернышова // Балтийский журнал современной эндокринологии. – 2008, № 1 (приложение). – С.30-31.
71. Значение нарушений метаболизма соединительной ткани в ранней диагностике синдрома диабетической стопы / Т.Е. Чернышова, И.А. Курникова [и др.] // Балтийский журнал современной эндокринологии. – 2008, № 1 (приложение). – С.46-47.
72. Курникова И. А. Вегетативная дисфункция в патогенезе сосудистых осложнений сахарного диабета / И.А. Курникова // Эндокринологической службе Удмуртской Республики 50 лет: сборник научных статей. – Ижевск, 2005. – С. 121-129.
73. Чернышова, Т. Е. Является ли кардиальная автономная нейропатия предиктором смертности больных сахарным диабетом? / Т.Е. Чернышова, В.И. Витер, И.А. Курникова // Эндокринологической службе Удмуртской Республики 50 лет: сборник научных статей. – Ижевск, 2005. – С. 75-85.
74. Место оценки вегетативной дисфункции в медико-социальной экспертизе синдрома диабетической стопы / И.А. Курникова [и др.] // Становление и развитие Первой республиканской клинической больницы – центра специализированной медицинской помощи населению Удмуртской Республики : сборник научно-практических работ. К 85-летию организации. – Ижевск, 2007. – Ч. II. – С. 167-169.
75. Вариабельность сердечного ритма в прогнозировании декомпенсации сахарного диабета / И.А. Курникова [и др.] // Становление и развитие Первой республиканской клинической больницы – центра специализированной медицинской помощи населению Удмуртской Республики : сборник научно-практических работ. К 85-летию организации. – Ижевск, 2007. – Ч. II. – С. 165-167.
76. Оценка вариабельности сердечного ритма и риск внезапной смерти у больных сахарным диабетом / И.А. Курникова [и др.] // Становление и развитие Первой республиканской клинической больницы – центра специализированной медицинской помощи населению Удмуртской Республики: сборник научно-практических работ. К 85-летию организации. – Ижевск, 2007. – Ч. II. – С. 175-177.
77. Критерии эффективности реабилитации больных сахарным диабетом / И.А. Курникова [и др.] // Материалы Съезда терапевтов Юга России «Врач XXI века: сегодня и завтра», 17-18 сентября 2009 г., Ростов-на-Дону. - Ростов-на-Дону, 2009. – С.61.
78. Особенности реабилитации больных сахарным диабетом типа 2 в сочетании с артериальной гипертензией в условиях санатория / И.А. Курникова [и др.] // Материалы Съезда терапевтов Юга России «Врач XXI века: сегодня и завтра», 17-18 сентября 2009 г., Ростов-на-Дону. - Ростов-на-Дону, 2009. – С.49.

79. Морфо-функциональный индекс в реабилитационной диагностике и оценке эффективности лечения больных сахарным диабетом / И.А. Курникова [и др.] // Материалы XVIII Российского симпозиума с международным участием «Современные аспекты хирургической эндокринологии», 9-11 сентября 2009 г, Ижевск. – Ижевск, 2009.- С.126-131.

Список принятых сокращений.

АГ – артериальная гипертония;
АМо – амплитуда моды;
АНС – автономная нервная система;
АП – адаптационный потенциал;
БСРП – базовая составляющая реабилитационного потенциала;
ВАР – вариационный размах; ВСР – вариабельность сердечного ритма;
ДАН – диабетическая автономная нейропатия;
ИАП – индекс активации подкорковых нервных центров;
ИВР – индекс вегетативного равновесия;
ИН – индекс напряжения регуляторных систем;
ИЦ – индекс централизации;
КАН – кардиальная автономная нейропатия;
Мо – мода;
МФИ – морфо-функциональный индекс;
ПАРС – показатель активности регуляторных систем;
ПАС – показатель адаптационного соответствия;
РП – реабилитационный потенциал;
РПР – реабилитационный прогноз;
СД-1 – сахарный диабет 1 типа; СД-2 – сахарный диабет 2 типа;
СП – сопутствующая патология;
СС – стабильная стенокардия;
СМАД – суточный мониторинг артериального давления;
T_{1/2} – период полувыведения радиофармпрепарата из желудка (при гастросцинтиграфии);
ФК – функциональный класс (стенокардия);
ФР – функциональные резервы организма;
ХМ – холтеровское мониторирование;
HbA1c – гликозилированный гемоглобин;
pH – показатель кислотно-щелочного равновесия.

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии

www.gastroscan.ru/literature/