

4. ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС В ПАТОГЕНЕЗЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ СД-2 ТИПА В АСПЕКТЕ МС

Современные исследования (2006-07 г.) указывают на приоритетное влияние оксидативного стресса, катализирующего интенсивность атерогенеза посредством инициации самого атеросклеротического процесса и его осложнений [6,9]. Хроническая гипергликемия и как следствие повышенное аутоокисление глюкозы, являются системообразующими кластерами, определяющими специфичность окислительного стресса у больных сахарным диабетом. Это проявляется повышением продуктов перекисного окисления липидов, окисленных липопротеидов низкой плотности и производных арахидоновой кислоты.

Повышение гликирования белков сопровождается увеличением продуктов конечного гликозилирования, которое инициирует экспрессию генов коллагена и других белков капиллярной мембраны, обладающих проатерогенными свойствами. Гликирование, или гликозилирование, обусловлено способностью глюкозы образовывать с аминокетонами различных белков, и с ДНК в частности, различные соединения (интермедиаты), участвующие в обмене и являющиеся исходным материалом для образования необратимых в химических реакциях веществ, которые получили название конечных продуктов гликозилирования (КПГ). Период полураспада этих продуктов более длительный чем белков (от нескольких месяцев до нескольких лет). Скорость образования КПГ зависит от уровня и длительности экспозиции глюкозы. КПГ образуются сравнительно быстро в зависимости от уровня гликемии в крови как внутри-, так и внеклеточно, а их концентрация коррелирует с уровнем глюкозы в крови. Даже умеренная гипергликемия (7-8 ммоль/л) приводит к достоверному их увеличению.

Образование иммунохимических КПГ является предиктором ранних клинических признаков микрососудистых осложнений. Хроническая гипергликемия приводит к накоплению иммунохимических (иммунореактивных) КПГ в узловых и диффузных повреждениях клубочкового аппарата почек, а также в отложениях гиалина, локализованного в артериолах. В клубочковом аппарате почек при наличии иммунохимических КПГ наблюдается увеличение размера пор матричного сита базальной мембраны, что объясняет повышение клубочковой проницаемости, наблюдаемой у больных СД. Аналогичное накопление иммунореактивных КПГ определяется в аорте и, особенно, в атеросклеротических бляшках [14, 31-34].

Гликозилирование белков и образование КПГ является результатом сложной и многоступенчатой цепью метаболических процессов. В итоге первого этапа гликозилирования является образование альмидина (N-гликозиламина)

или соединения глюкоза – белок. Альмидин является лабильным и обратимым соединением, для образования которого требуется всего несколько часов. При условии сохранения повышенного уровня глюкозы образуется вещество Амадори (1-амино, 1-деоксикетоза), стабильная форма, которая окисляется в так называемые «реактивные дикарбонильные интермедиаты» (3-деоксиглюкозон и метил глиоксаль). Окисляясь, дикарбонильные интермедиаты превращаются в КПГ. Кроме того, специфические редуктазы процессом «детоксикации» могут трансформировать дикарбонильные интермедиаты в неактивные метаболиты. Второй путь метаболизма дикарбонильных интермедиатов предпочтителен, так как его конечные продукты не участвуют в механизмах повреждения функций многих белков и тканей [13, 14].

Альтернативный и более короткий метаболический путь накопления КПГ – металкатализируемое аутоокисление различных сахаров и образование из них реактивных дикарбонильных интермедиатов, минуя перечисленные этапы метаболизма. Так, в исследованиях *in vitro* установлено, что около 50% КПГ (в частности, карбоксиметиллизин) образуются путем окисления вещества Амадори, а около 50% – другими метаболическими путями, включая аутоокисление различных сахаров [11-12].

Помимо глюкозы субстратами для образования КПГ потенциально могут являться такие сахара, как фруктоза, глюкозо-6-фосфат и глицеральдегид-3-фосфат.

Эритроциты генетически ожирелых и стрептозотоциновых мышей содержат глиоксалазную активность, необходимую для образования 3-деоксиглюкозона, 3-деоксифруктозы и метилглиоксала, уровень которых повышен при СД. Глиоксалазная система, контролирующая образование КПГ в различных органах и тканях, практически независимо от уровня глюкозы в крови является одним из важнейших регуляторов биологических процессов в организме, определяющих нормальное функционирование организма и длительность его жизни. Глиоксалаза-1 необходима для превращения метилглиоксала сначала в S-D-лактоилглутатион, а затем в D-лактат. В 1993 г. был идентифицирован и клонирован основной 3-деоксиглюкозонредуцирующий фермент (2-оксоальдегидредуктаза), который оказался идентичен альдегидредуктазе и который конвертирует 3-деоксиглюкозон в 3-деоксифруктозу. Таким образом, 2-оксоальдегидредуктаза или альдегидредуктаза является одним из ферментов, участвующих в детоксификации различных интермедиатов КПГ и, в частности, 3-деоксиглюкозона. Различные мутации и другие нарушения гена, ответственного за синтез 2-оксоальдегидредуктазы, будут сочетаться с высоким риском развития сосудистых осложнений диабета. Таким образом, один из реактивных интермедиатов КПГ -3-деоксиглюкозон является продуктом как гликирования белков, так и полиолового пути обмена глюкозы [11, 12, 22, 88, 89].

Дисфункция внутриклеточных белков, вследствие быстрого образования внутриклеточных КПГ, и их количество в гемоглобине эритроцитов может служить объективным маркером конечного гликозилирования в тканях.

У практически здоровых лиц содержание КПП в эритроцитах составляет 0,42%, тогда как у больных СД – 0,75%. КПП кумулируются в эндотелиальных клетках, где они выявляются в комплексе с фактором роста фибробластов, снижая каталитическую активность альдегидредуктазы (2-оксоальдегидредуктазы) и потенцируя последующее дополнительное образование КПП из реактивных дикарбоновых метаболитов. Это ускоряет последующее дополнительное образование КПП из реактивных дикарбоновых метаболитов.

Внеклеточное накопление КПП изменяет структуру и функциональные свойства как матрикса, так и матриксных взаимодействий. КПП ковалентно взаимодействуют с коллагеном I типа, который взаимодействует с такими различными растворимыми белками плазмы, как липопроотеины низкой плотности, иммуноглобулин G и др. Образование КПП на белках базальной мембраны (коллаген IV типа, ламинин, гепарансульфат протеогликан и др.) приводит к ее утолщению, сужению просвета капилляров и нарушению их функции (снижение адгезии эндотелиальных клеток, снижение пролиферации ретинальных перидитов, повышение пролиферации ретинальных эндотелиальных клеток и др.). Эти нарушения внеклеточного матрикса изменяют структуру и функцию сосудов (снижение эластичности сосудистой стенки, изменение ответа на сосудорасширяющее действие оксида азота и др.), способствуют более ускоренному развитию атеросклеротического процесса. КПП принимают непосредственное участие в экспрессии генов, ответственных за образование различных белков, принимающих участие в развитии патологических и морфологических структур. Расшифрован механизм экспрессии генов под влиянием КПП. Вначале указанные соединения связываются со специфическими КПП-рецепторами, локализованными на моноцитах, макрофагах, эндотелиальных и других клетках, которые опосредуют трансдукцию этого сигнала посредством увеличения образования свободных радикалов кислорода. Последние в свою очередь активируют транскрипцию ядерного NF- κ B фактора-регулятора экспрессии многих генов, отвечающих на различные повреждения. Это специфическое активирующее экспрессию различных белков действие КПП может быть прервано или заблокировано применением антител к рецепторам КПП или антител к КПП [12].

Под воздействием фермента альдозоредуктазы избыточные уровни глюкозы превращаются в сорбитол. При участии фермента сорбитолдегидрогеназы сорбитол метаболизируется во фруктозу с образованием NADH. Скорость конверсии сорбитола во фруктозу значительно ниже, чем скорость образования последнего из глюкозы. Кроме того, сорбитол не диффундирует через мембрану клетки, что и является причиной повышения внутриклеточной его концентрации. Накопление сорбитола в клетке приводит к осмотическому стрессу [12,13, 85–87].

Окислительный стресс – безусловный атрибут неудовлетворительно компенсированного сахарного диабета. Он способствует нарушению эндотелиальной функции сосудов, ухудшая их релаксацию и тканевую перфузию,

развитие гипоксии, цитотоксичность. Это в свою очередь усиливает и без того повышенный окислительный стресс и нарушение функции различных органов и тканей. Эндотелиальная дисфункция, наряду с этим, является первым звеном в развитии атеротромбоза [7].

Такие факторы воспаления как интерлейкин 3, 6, фактор некроза опухоли, фактор роста фибробластов инициируют эндотелиальную дисфункцию. У больных сахарным диабетом имеются дополнительные факторы, инициирующие и поддерживающие дисфункцию эндотелия – артериальная гипертензия, гиперинсулинемия, глюкозотоксичность, дислипидемия, активация процессов перекисного окисления липидов, нарушение коагуляции, проявляющиеся снижением фибринолиза, повышения содержания фибриногена, а также увеличением экспрессии ингибитора 1 типа активатора плазминогена (ИАП-1).

Уникальное положение клеток эндотелия на границе между циркулирующей кровью и тканями делает их наиболее уязвимыми для различных патогенных факторов, находящихся в системном и тканевом кровотоке. Именно эти клетки первыми встречаются с реактивными свободными радикалами, с окисленными липопротеинами низкой плотности, с гиперхолестеринемией, с высоким гидростатическим давлением внутри выстилаемых ими сосудов (при артериальной гипертензии), с гипергликемией (при сахарном диабете). Все эти факторы приводят к повреждению эндотелия сосудов, к дисфункции эндотелия, как эндокринного органа и к ускоренному развитию ангиопатий и атеросклероза [118].

Функциональная перестройка эндотелия при воздействии патологических факторов проходит несколько стадий:

I стадия – повышенная синтетическая активность клеток эндотелия, эндотелий работает как «биосинтетическая машина».

II стадия – нарушение сбалансированной секреции факторов, регулирующих тонус сосудов, систему гемостаза, процессы межклеточного взаимодействия. На этой стадии нарушается естественная барьерная функция эндотелия, повышается его проницаемость для различных компонентов плазмы.

III стадия – истощение эндотелия, сопровождающееся гибелью клеток и замедленными процессами регенерации эндотелия [14, 118].

Дисфункция эндотелия сопровождается повышением экспрессии генов клеточных адгезивных молекул и ИАП-1, а также снижением образования оксида азота, обладающего вазодилатирующим действием.

Оксид азота (NO) или эндотелиальный фактор релаксации выполняет функцию «модератора» основных функций эндотелия и является базовым фактором антиатерогенеза. Оксид азота регулирует активность и последовательность «запуска» всех остальных биологически-активных веществ, продуцируемых эндотелием. Оксид азота не только вызывает расширение сосудов, но и блокирует пролиферацию гладкомышечных клеток, препятствует адгезии клеток крови и обладает антиагрегантными свойствами.

NO является свободным радикалом, значит и высоко нестабильным соединением, поэтому NO-продуцирующая функция эндотелия оказывается наиболее ранним. В результате благоприятное антиатерогенное действие NO нивелируется и уступает место токсическому атерогенному действию других факторов поврежденного эндотелия.

Недостаточность инсулина и гипергликемия при сахарном диабете повышают уровень окислительного или метаболического стресса при относительном или абсолютном снижении активности антиоксидантной защиты. Количественные изменения тканевых прооксидантов могут быть как первичными, так и вторичными.

Дисфункция эндотелия может быть вторичной по отношению к имеющейся ИР, т.е. является следствием тех факторов, которые характеризуют состояние ИР – гипергликемии, артериальной гипертензии, дислипидемии. При гипергликемии в эндотелиальных клетках активируется фермент протеинкиназа-С, который увеличивает проницаемость сосудов для белков и нарушает эндотелийзависимую релаксацию сосудов. Глютокотоксичность реализует доминирование процессов перекисного окисления, продукты которого угнетают сосудорасширяющую функцию эндотелия. Сочетание неудовлетворительной компенсации углеводного обмена и повышенного механического давления на стенки сосудов при артериальной гипертензии приводит к нарушению архитектуры эндотелиальных клеток, повышению их проницаемости для альбумина, усилению секреции сосудосуживающего эндотелина-1, ремоделированию стенок сосудов. Дислипидемия повышает экспрессию адгезивных молекул на поверхности эндотелиальных клеток, что дает начало формированию атеромы. Таким образом, все перечисленные состояния, повышая проницаемость эндотелия, экспрессию адгезивных молекул, снижая эндотелий-зависимую релаксацию сосудов, способствуют прогрессированию атерогенеза.

Можно предположить и первичность дисфункции эндотелия по отношению к ИР и связанных с ней состояний (гипергликемии, гипертензии, дислипидемии). Действительно, для того чтобы соединиться со своими рецепторами, инсулин должен пересечь эндотелий и попасть в межклеточное пространство. В случае первичного дефекта эндотелиальных клеток трансэндотелиальный транспорт инсулина нарушается. Следовательно, может развиваться состояние ИР. В таком случае ИР будет вторичной по отношению к эндотелиопатии.

Поврежденный эндотелий утрачивает свою устойчивость к тромбообразованию, в результате чего к его поверхности или к эрозированной атеросклеротической бляшке при участии фактора Виллебранда начинают прилипать тромбоциты. Локальная активация эндотелиальных клеток тромбином и другими активными белками и медиаторами на плазматической мембране эндотелия и на тромбоцитах сопровождается появлением нового рецепторного белка GMP 140 (рецепторный белок к плазматической мембране), который имеет выраженный противорецептор на нейтрофильных гранулоцитах. Это приводит к формированию тромбоцитарно-нейтрофильного сгустка непо-

средственно на мембране эндотелиальной клетки. Такая совместная адгезия и агрегация объясняет моментальную активацию нейтрофилов и появление нейтрофильных эйкозаноидов при повреждении сосудистой стенки, что объясняет раннюю взаимозависимость и взаимообусловленность гемостатического и воспалительного ответов на повреждение ткани [7, 86].

Захват моноцитов эндотелиальными клетками осуществляется с помощью адгезивных поверхностно-активных гликопротеидов: Е-селектина, атеро-ЕЛАМА, межклеточной адгезивной молекулы и т.д. Наличие внутри атеросклеротической бляшки большого количества тканевого фактора, фибрин-мономеров и фибрин-полимеров свидетельствует об активном участии в атерогенезе системы гемостаза. Сахарный диабет как независимый фактор риска диффузного поражения сосудистого русла, характеризуется развитием умеренных стенозов – «мягких атером», которые наиболее уязвимы в аспекте разрыва их покрышки [91]. Находясь в атеросклеротической бляшке макрофаги продуцируют различные матриксные металлопротеиназы, которые разрушают компоненты внеклеточного матрикса и способствуют, таким образом, дестабилизации клеточно-матриксного состава бляшки, что может привести к их разрыву и образованию тромба [90].

Свободнорадикальное окисление липидов – неотъемлемая часть многих жизненно важных процессов, таких как перенос электрона флавиновыми элементами, обновление состава липидов биомембран, окислительное фосфорилирование в митохондриях, митогенез, проведение нервного импульса и др. Именно процессам ПОЛ отводится главенствующая роль в развитии многих патологических состояний.

Изменения на первых стадиях дистресса носят вначале преходящий (транзиторный) характер и легко устраняются, если на человека перестают действовать отрицательные факторы. Согласно метаболической теории причин изменения в почках при диабете является длительная гипергликемия и связанные с ней биохимические нарушения (неферментативное гликозилирование белков, полиоловый путь обмена глюкозы, прямая глюкозотоксичность, нарушенный синтез гликозаминогликанов в базальных мембранах клубочковых капилляров). Немалую роль в прогрессировании диабетической нефропатии играет и другой метаболический фактор – гиперлипидемия и связанные с ней изменения липидов в почечной ткани. Гемодинамическая теория объясняет формирование склеротических изменений в почках нарушением внутрисосудистой гемодинамики, т.е. развитием внутриклубочковой гипертензии (высокого статического давления внутри клубочковых капилляров) гиперфильтрации (высокой скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Генетическая теория связывает развитие диабетической нефропатии с наследственными и генетическими факторами (в частности, наследственной предрасположенностью к артериальной гипертензии; генетическими дефектами трансмембранного переноса катионов, полиморфизм гена АПФ и др. [118].

Достижение эугликемической компенсации сахарного диабета и назначение ингибиторов АПФ только на доклинической стадии диабетической нефропа-

тии приводит к устранению функциональных нарушений: дисбаланса тонуса афферентной и эфферентной артериол клубочков, нормализации внутриклубочковой гемодинамики, ликвидации микроальбуминурии. Однако, при длительном (особенно непрерывном) влиянии отрицательно действующих факторов (сахарный диабет в стадии суб- или декомпенсации) наблюдается суммирование патологических изменений. Это приводит к выраженной поломке механизмов саморегуляции (эволюции функциональных нарушений в органические), в результате чего патологически измененные физиологические функции начинают проявляться и вне действующих факторов, становясь, таким образом, без специальных вмешательств, стойкими и часто уже необратимыми. При длительности сахарного диабета более 10-15 лет, а в случаях длительно существующей гипергликемии (неудовлетворительной компенсации углеводного обмена) и раньше происходит склерозирование около 50-75% клубочков, в результате появляется стойкая протеинурия, что свидетельствует о необратимом характере процесса. Именно в этом случае механизмы феномена глюкозотоксичности переходят в «застойную», стационарную форму. С момента появления протеинурии СКФ начинает снижаться на 1 мл/мин в месяц (или около 10 мл/мин в год), что уже через 7-10 лет приводит к развитию терминальной почечной недостаточности.

С этих позиций особенно актуальным является изучение системного анализа признаков, характеризующих биологические факторы адаптации на стадии эустресса у больных сахарным диабетом типа 2 в аспекте единства нейромоторного, нейротрансмиссивного и вегетативного системных комплексов, когда мы еще можем достаточно эффективно провести коррекцию нарушенных программ адаптации.

Вне зависимости от вида стрессора, особая роль при стрессе отводится симпатoadреналовой системе (САС). Уже в начальную фазу стресса происходит повышение уровня катехоламинов (адреналина, норадреналина) в крови и моче, под влиянием которых происходит быстрая мобилизация легкодоступных источников энергии, в частности, увеличивается уровень глюкозы в крови. Активация САС может рассматриваться как один из пусковых механизмов усиления выработки адаптивных гормонов и адаптивной реакции в целом [86].

Продуктами перекисного окисления липидов (ПОЛ) являются предшественники простагландинов и их производных – тромбоксанов и простациклина. Постоянно протекающие в клеточных мембранах реакции перекисной окисления способствуют обновлению их липидного состава и поддержанию соответствующей активности всех липидзависимых мембранно-связанных ферментов, к которым относятся практически все ферментные системы организма. Процессы ПОЛ представляют собой цепную реакцию и включают инициирование, удлинение, разветвление, обрыв цепей окисления. Основная роль в инициировании перекисных реакций принадлежит активным формам кислорода, таким как супероксид-радикал, синглетный кислород, гидроксил-радикал.

Избыточное образование продуктов ПОЛ оказывает повреждающее действие на уровне клеток, и их цитотоксичность связана с накоплением перекисей липидов в ЛВП. При этом свободные радикалы участвуют в деструкции эндотелия. Как известно, окислительные процессы в организме связаны с использованием кислорода по двум путям: 1) оксидазному, или основному, сопряженному с образованием АТФ, который и служит главным источником энергии; 2) оксигеназному, характеризующемуся включением кислорода в молекулу окисляемого субстрата. При втором пути кислород полностью не восстанавливается до воды и образуются активные формы кислорода, такие как супероксидный анион, перекись водорода, гидроксильный радикал. Последние активно реагируют с фосфолипидами, прежде всего с арахидоновой и докозогексаеновой кислотами мембран, с образованием продуктов перекисного окисления. При распаде образовавшихся гидроперекисей появляется избыток свободных радикалов (RO^{\cdot}), несущих неспаренный электрон. Соединяясь с молекулой кислорода, они образуют новый радикал (RO_2^{\cdot}), который и называется перекисным.

Затем перекисные радикалы вступают во взаимодействие с молекулами жирных кислот, образуя высокотоксичные гидроперекиси ($ROOH$) и новый свободный радикал. Этот процесс протекает лавинообразно с увеличением концентрации свободных радикалов, которые затем снова формируют цепи окисления. Эта практически цепная реакция прерывается лишь взаимодействием с антиоксидантами.

Обладая высокой реактогенной способностью, свободные радикалы вступают в реакции с ненасыщенными жирными кислотами, являющимися компонентом мембранных фосфолипидов, в результате чего возникают новые цепи окисления, а в зонах наибольшей активности липоперекисаации – каналы активной проницаемости, через которые свободно проходят ионы и вода. Липоновые конъюгаты, являющиеся первичными продуктами ПОЛ, относятся к токсичным метаболитам, которые оказывают повреждающее действие на липопротеиды, белки, ферменты и нуклеиновые кислоты. Дальнейшими продуктами ПОЛ служат альдегиды и кетоны (малоновый диальдегид и др.), которым принадлежит важная роль в синтезе простагландинов, прогестерона и других стероидов. Взаимодействие диальдегидов со свободными группами мембранных соединений способствует образованию конечных продуктов ПОЛ (основание Шиффа и др.), непрерывное накопление которых дестабилизирует мембраны и вызывает деструкцию клеток.

Беспредельное увеличение количества свободных радикалов и гидроперекисей липидов должно было бы привести к быстрому разрушению клеточных структур, но в естественных условиях этого не происходит благодаря наличию в организме сложной и многокомпонентной системы биоантиоксидантов и естественных антиоксидантов, способных при химическом воздействии ингибировать свободнорадикальное окисление липидов. При нормальных условиях в организме сохраняется равновесие между скоростью ПОЛ и активностью

антиоксидантной системы (витамины Е, С, группы В, супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионтрансфераза, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза и др.), что является одним из основных показателей гомеостаза.

Цитотоксическое действие избыточного образования продуктов ПОЛ, проявляется повреждением мембран эритроцитов, лизосом. При этом изменяется структура мембран клеток, вплоть до их разрыва, ингибируется активность цитохромоксидазы.

Свободные радикалы — высокореактивные нестабильные химические соединения, повреждающие сосудистую стенку. Конечным продуктом ПОЛ является малоновый диальдегид, который ингибирует простаглицлин, способствуя агрегации тромбоцитов и тромбообразованию. Специфическим ингибитором простаглицлинсинтазы в микросомах эндотелия сосудов служит перекись липидов — 15-гидроксиарахидоновая кислота. Одновременно со снижением синтеза простаглицлина повышаются синтез и количество тромбоксанов, способствующих прилипанию тромбоцитов к клеткам эндотелия, что нарушает микроциркуляцию и инициирует атероматозный процесс.

Перекисному окислению подвергаются липиды и фосфолипиды артериальной стенки, химическое модифицирование ЛНП при помощи малонового диальдегида или ацетилирования сопровождается изменением их структуры и физико-химических свойств. Окисленные ЛНП начинают интенсивно поглощаться макрофагами и гладкомышечными клетками артерий путем нерегулируемого эндоцитоза, приводя к массивному накоплению в их цитоплазме эфиров холестерина и появлению большого числа липидных вакуолей, столь характерных для «пенистых» клеток. Такие ЛНП распознаются макрофагами и другими иммунокомпетентными клетками как «чужеродные», что инициирует процессы гуморального иммунитета и выработку специфических аутоантител [11, 14, 2, 85, 86, 94].

Перекисная деструкция мембран наблюдается в клетках артерий, тромбоцитарных и эритроцитарных мембранах в начальной стадии атеросклероза и у больных с нарушенной толерантностью к глюкозе и сахарным диабетом 2 типа с различными клиническими вариантами течения [12, 14, 49].

У больных сахарным диабетом имеется четко выраженная взаимосвязь между показателями ПОЛ, системой гемостаза. Нарушения в перечисленных системах способствуют развитию ангиопатий. Изучение состояния мембранных процессов в тромбоцитах является исключительно важным, поскольку именно эти процессы лежат в основе адгезии и агрегации тромбоцитов, играют существенную роль в механизмах тромбообразования и атерогенеза [175]. Показано, что тромбоциты, как важный элемент системы гемостаза, связывая его сосудистый компонент с коагуляционным, играют ведущую роль в развитии сосудистых осложнений у больных СД [105].

К физиологическим свойствам тромбоцитов относят их способность к адгезии, агрегации, к реакции высвобождения, транспорту ряда компонентов плазмы путем адсорбции последних на своей поверхности. В первую очередь

это касается плазменных факторов гемокоагуляции (адсорбционно-транспортная функция). Расположение тромбоцитов по периферии кровяного потока уменьшает проницаемость капилляров, способствуя контакту с эндотелием сосудов (ангиотрофическая функция). В связи со способностью к реакции высвобождения тромбоциты выделяют вазоактивные вещества, некоторые факторы свертывания крови, в том числе активаторы агрегации, ретракции сгустка, ингибиторы фибринолиза (гемостатическая функция), участвуют в контроле за течением свободнорадикальных процессов, в иммунных реакциях, обладают способностью к фагоцитозу, являются источником ростовых факторов — тромбоцитарных факторов роста. Все это характеризует тромбоциты как полифункциональные клетки [32–34].

Структурная организация клеточных мембран, в конечном счете, определяет функциональные свойства и активность тромбоцитов.

Свободные радикалы повреждают липидные и белковые компоненты клеток, способствуют образованию и накоплению высокотоксичных липоперекисных соединений, усиливающих процессы дестабилизации клеточных мембран и субклеточных структур, нарушающих структурную организацию фосфолипидов мембран, повреждая особенно резко мембранный транспорт [31–34, 88]. Тромбоциты, как и другие циркулирующие клетки, способны продуцировать свободные радикалы, играющие важную роль в механизме активации и агрегации тромбоцитов. Тромбоциты активируются очень низкими, физиологическими концентрациями химически генерируемых лейкоцитами радикалов и гемоглобином, получаемым при повреждении мембран эритроцитов. Знание роли свободно — радикального окисления в физиологии тромбоцитов очень важно, так как тромбоциты находятся в тесном контакте с другими клетками, генерирующими свободные радикалы кислорода, что необходимо для понимания механизма атеросклероза и его тромбоцитарных осложнений и последующей терапии в виде антитромбоцитарных агентов [32, 218].

Окислительный стресс происходит при наличии дисбаланса между образованием свободных радикалов (окислителей) и способностью организма снижать (или акцептировать) эти вещества [31–33]. На фоне окислительного стресса и сами тромбоциты становятся генераторами гидропероксидов на фоне избыточной продукции супероксид-анионов моноцитами и полинуклеарами. С другой стороны, понижается активность эритроцитарной супероксиддисмутазы и сокращается содержание витамина Е в эритроцитах [144].

В условиях оксидативного стресса разобщаются процессы окислительного фосфорилирования, инактивируются мембраносвязывающие ферменты, нарушается проницаемость биологических мембран, в том числе и наименее устойчивых лизосомальных. Это приводит к выходу лизосомальных ферментов и в конечном итоге к деструктивным изменениям в клетке [88, 22].

Адаптация свободно-радикального окисления липидов при адаптации к широким широтам происходит на фоне значительной мобилизации резервов и обеспечивает лишь несовершенную адаптацию. Длительное проживание на

Севере приводит к превышению почти в 2 раза скорости свободно-радикального окисления липидов по отношению этого показателя для жителей средних широт. Уровень антирадикальной защиты жителей северных широт более чем в 2 раза ниже этого показателя для жителей средних широт. Очевидно, что проживание на Севере влечет за собой интенсификацию процессов свободно-радикального окисления липидов и быстрое расхождение биоантиоксидантов. Согласно наблюдению Stolik-Grujic S. et al. (1997), в сыворотке больных сахарным диабетом повышается содержание ряда структурно-функциональных компонентов биомембран (коллагена, ламелина), которые в изолированных системах способствуют образованию МДА-индикатора интенсивности процессов ПОЛ, а также снижению активности каталазы глутатион-пероксидазы – важных элементов противоокислительного потенциала [202].

Современные представления о возникновении сосудистых осложнений при диабете основываются на признании важного значения нарушений функций тромбоцитов. При этом свободнорадикальные процессы и процессы свертывания крови взаимосвязаны – активация одного из них влечет активацию другого.

Эффект влияния тромбинемии на процессы ПОЛ в плазме крови реализуется преимущественно через тромбоциты, которые являются основными источниками продуктов ПОЛ в плазме крови, и сводится к ускоренному освобождению арахидоновой кислоты – родоначальника ряда гидроперекисей, накопление которых сопровождается активацией тромбоцитов.

Активация тромбоцитов ведет к ускоренному выходу из этих клеток собственных им факторов плазмокоагуляции, которые активируют образование протромбиназы, а, следовательно, способствуют росту тромбинемии. В итоге замыкается цикл: тромбиногенез → активация ПОЛ в тромбоцитах → активация тромбоцитов → реакция высвобождения → активация тромбиногенеза [31].

Таким образом, при СД выраженность гормонально-метаболических изменений, составляющих кластеры МС, а также оксидативный стресс и нарушение цикла NO, выступают в роли системообразующей базы патогенеза эндотелиальной дисфункции у больных СД-2 типа с различными клиническими вариантами течения, постоянно проживающих в неблагоприятных условиях Севера РФ.

5. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ УПРАВЛЕНИЯ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА КАК КЛАСТЕРЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Современное управление диабетом предполагает не только достижение целевых значений метаболического и биохимического контроля, с учетом индивидуальных особенностей для каждого пациента, но и достижение целевых уровней АД с целью предупреждения развития острых и хронических сосудистых осложнений [6, 213].

Результаты проспективного исследования по диабету, проведенного в Великобритании (UKPDS) выявили ряд нерешенных проблем вторичной профилактики диабета. Цель работы состояла в необходимости решения двух ключевых вопросов: можно ли упредить развитие осложнений диабета путем контроля гликемии и артериального давления [213].

Сочетание СД-2 и АГ наблюдается в клинической практике достоверно чаще, чем это можно предположить, исходя из распространенности каждого из них. АГ выявляется в 2 раза чаще у больных СД-2, нежели у лиц без нарушений углеводного обмена. С другой стороны, у больных АГ выше риск развития СД-2. Подобное сочетание достоверно коррелирует с избыточной массой тела и дислипидемией, которые являются кластерами МС.

Частота заболеваемости ИБС у больных в СД-2 в 2 раза превышает заболеваемость у пациентов без СД. В настоящее время доказано, что СД – независимый и мощный фактор риска развития ИБС. СД-2 является независимым фактором риска «умеренных стенозов» («мягких» атером). Мягкие атеромы наиболее уязвимы. Разрыв их покрышки приводит к образованию интрокоронарного тромба, развитию острого коронарного синдрома и внезапной смерти. Кроме того, для пациентов с СД-2 характерно диффузное поражение коронарного русла, что создает дополнительные сложности при использовании хирургических методов коррекции. Особенностью метаболизма кардиомиоцитов при СД-2 является нарушение поступления глюкозы в клетку. Поступающая глюкоза плохо метаболизируется, поскольку ферменты гликолиза ингибированы свободными жирными кислотами.

Результаты исследования UKPDS, целью которого ставилось изучение интенсивной монотерапии, показали ограниченность современных фармакологических подходов и выдвинули необходимость назначения одновременно нескольких препаратов для обеспечения контроля как гликемии, так и артериального давления [213], и сопутствующих им ИБС, что требует назначения дополнительных не только антиангиальных препаратов, либо препаратов обладающих двойным действием (анигипертензивным и антиангиальным), но и уменьшающие явления липотоксичности.

Таким образом, с одной стороны исследование UKPDS продемонстрировало реальную возможность снижения риска развития осложнений, а с другой стороны ясно дало понять, что существует еще много серьезных проблем, требующих решения, чтобы преодолевать последствия этого тяжелого заболевания.

Сравнительный анализ эффективности целенаправленной, долговременной, интенсивной, мультифакторной терапии и традиционной терапии в плане их влияния на сердечно-сосудистые и микрососудистые осложнения у пациентов с диабетом 2 типа был проведен в процессе исследования Steno-2. По дизайну исследование было проспективным, рандомизированным, открытым, слепым, длительностью 7,8 лет. В исследовании участвовало 160 пациентов с диабетом 2 типа (средний возраст 55 лет), метаболическим синдромом и персистирующей микроальбуминурией. Закончили исследование 81% пациентов. Половина пациентов были рандомизированы на интенсивную терапию с установлением жестких целевых параметров и поэтапным введением изменений в повседневный образ жизни (курсы прекращения курения, преобладание в рационе овощей, фруктов и рыбных блюд, физические нагрузки). Медикаментозная терапия была нацелена на коррекцию гипергликемии, гипертонии, дислипидемии, микроальбуминурии и включала прием аспирина для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Остальные 80 пациентов получали традиционную терапию, направленную на коррекцию множественных факторов риска, назначенную их лечащими врачами, согласно национальным рекомендациям. К окончанию исследования была выявлена специфическая достоверная межгрупповая разница в динамике следующих ключевых клинических и биохимических показателей (в группе интенсивной терапии): более низкие показатели систолического и диастолического давления, HbA_{1c}, уровни общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности, уровни триглицеридов в сыворотке крови натощак, суточной экскреции альбумина. Кроме того, в суточном рационе увеличилось потребление углеводов и снизилось потребление жиров в процентах от общей калорийности. Пациенты группы интенсивной терапии придерживались рациона с преобладанием рыбы, овощей и фруктов. Не было выявлено разницы в динамике массы тела и объема талии у пациентов обеих групп в ходе всего исследования, а также не было зарегистрировано тяжелых побочных эффектов терапии.

Разница между группами терапии по первичным исходам, полученная на промежуточном этапе исследования, привела в финале к следующим различиям в клинических исходах: сердечно-сосудистые заболевания развились у 44% пациентов из группы традиционной терапии в сравнении с 24% пациентов из группы интенсивной терапии. Полученная разница свидетельствует о 50%-м снижении относительного риска у пациентов, получавших интенсивную терапию. Кроме того, в группе интенсивной терапии относительный риск развития нефропатии, ретинопатии и автономной нейропатии (вторичные исходы) снизился на 60%.

Таким образом, у пациентов с диабетом 2 типа, метаболическим синдромом и персистирующей микроальбуминурией целенаправленная, интенсивная мультифакторная стратегия, включающая коррекцию образа жизни и сочетанную медикаментозную терапию, оказалась эффективнее традиционной терапии в снижении риска развития сердечно-сосудистых и микрососудистых осложнений. Это диктует чрезвычайную актуальность достижения целевых показателей артериального давления, а также хорошего гликемического контроля для эффективной профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Это демонстрирует включение экспертами ВОЗ в перечень критериев компенсации и целей достижения терапии сахарного диабета 2-го типа, уровней систолического и диастолического артериального давления, а также показатели ХС ЛПВП, ХС ЛПНП и ТГ.

Современный взгляд на сердечно-сосудистую заболеваемость подразумевает комплексный подход к оценке и коррекции всех значимых факторов риска, метаболических нарушений, оксидативного стресса, борьбу с ожирением и лечение сопутствующих заболеваний.

Как было представлено ранее, современные представления о патогенетической взаимосвязи сахарного диабета 2-го типа и артериальной гипертензии свидетельствуют о ведущей роли инсулинорезистентности и связанной с ней гиперинсулинемии, которые запускают целый каскад опосредованных механизмов повышения артериального давления и нарушений углеводного обмена.

Инсулинорезистентная скелетная мускулатура характеризуется изменением своего морфологического строения, что приводит к обеднению микроциркуляторного русла, повышению общего периферического сопротивления сосудов, возрастанию сердечного выброса, а также увеличению пути диффузии глюкозы к клетке. В дополнение к этому, хроническая гиперинсулинемия стимулирует клеточную пролиферацию, поскольку инсулин представляется важным независимым фактором роста, способствует повышению секреции как других факторов роста, так и контринсулярных гормонов, что суммарно вносит существенный вклад в развитие артериальной гипертензии.

Неферментативное гликозилирование структурных белков клеточных мембран, как следствие глюкозотоксичности, активация полиолового пути обмена глюкозы и процессов перекисидации инициирует окислительный стресс, что в последующем приводит к нарушению функции эндотелия и снижению секреции оксида азота.

Синергизм описанных процессов инициирует развитие неспецифических васкулитов, что способствует специфическому ремоделированию сердечно-сосудистой системы. Глюкозотоксичность приводит к снижению функции β-клеток, их секреторной активности и апоптозу, нарушению механизмов синтеза инсулина, увеличению соотношения проинсулин/инсулин и, более того, стимулирует процессы ремоделирования сосудов через активацию протеинкиназы C.

Окислительный стресс – доминантный кластер интегративных межфункциональных взаимодействий патогенеза сосудистых нарушений, способствует снижению продукции оксида азота (NO) – универсального ан-гипотензивного фактора, который тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток, замедляет образование неоинтимы и гипертрофию сосудистой стенки, ингибирует синтез и экспрессию цитокинов и молекул адгезии, тормозит агрегацию и адгезию тромбоцитов. Помимо этого, NO также регулирует базальный тонус системных, коронарных и легочных сосудов, ингибирует синтез эндотелиального констрикторного фактора эндотелина-1, снижает высвобождение норадреналина в симпатических нервных окончаниях, увеличивает секрецию простагландинов, антиоксидантов и белков теплового шока семейства Hsp70.

Развитие артериальной гипертензии у больных с метаболическими нарушениями обусловлено еще как минимум четырьмя важнейшими механизмами, реализующимися вследствие гиперинсулинемии. Это активация симпатической нервной системы, задержка натрия и воды, а также изменение электролитного состава клеток. Помимо этого, ожирение, сопровождающееся увеличением числа адипоцитов, обуславливает избыточный синтез свободных жирных кислот (СЖК), что снижает вазодилатирующие свойства инсулина и продукцию оксида азота [47, 48].

У больных СД-2 типа артериальная гипертензия в подавляющем большинстве случаев сочетается не только с нарушениями углеводного обмена, но и с ожирением и дислипидемией, которые связаны между собой выраженной инсулинорезистентностью. Атерогенная метаболическая триада характерная для пациентов с абдоминальным ожирением, включает: гиперинсулинемию, гипо- α -холестеринемию, высокий уровень мелких плотных ЛПНП, что в совокупности создает более высокую вероятность развития атеросклеротических поражений у больных с инсулинорезистентностью, чем известные традиционные факторы риска.

Гликозилирование ЛПНП ведет к нарушению их взаимодействия с апо-В-, Е-рецепторами клетки и замедлению катаболизма и, как следствие этого, к развитию гиперлипопротеидемии и гиперхолестеринемии. Гликозилирование же липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) ведет к ускорению их катаболизма и, как следствие этого, к развитию гипо- α -липопротеидемии [13, 38, 48].

Конечные продукты гликозилирования – самостоятельные атерогенными факторами, способствуют повышению проницаемости эндотелия, усилению адгезии клеток крови, активации хемотаксиса моноцитов/макрофагов в артериальную стенку, пролиферации гладкомышечных клеток. Таким образом, гликозилированные липопротеиды следует рассматривать как атерогенную модификацию [48].

Прямое поступление СЖК и других биологически активных субстанций, выделяющихся из жировой ткани в печень, является одним из патогенетических механизмов ИР. СЖК, поступающие в системный кровоток, нарушают

функцию инсулиновых рецепторов и усугубляют тканевую периферическую инсулинорезистентность – эффект липотоксичности. Более того, избыточное высвобождение СЖК, являющихся субстратами для синтеза триглицеридов (ТГ), приводит к увеличению продукции липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), основных транспортеров ТГ.

В то же время элиминация ЛПОНП и ЛПНП в условиях инсулинорезистентности снижена вследствие уменьшения активности липопротеидлипазы и печеночной триглицеридлипазы. Результатом этого является увеличение продолжительности циркуляции атерогенных липопротеидов. Уровень липопротеидов высокой плотности снижается, так как для их образования необходимы апопротеины и фосфолипиды, высвобождающиеся из ЛПОНП и ЛПНП в процессе их липолиза. По последним данным, считается, что сама жировая ткань, обладая эндокринной и паракринной функциями, секретирует вещества, влияющие на чувствительность тканей к инсулину и сосудистый тонус: интерлейкин-6, ингибитор активатора плазминогена-1, трансформирующий ростовой фактор В, СЖК, ангиотензиноген, лептин и фактор некроза опухолей- α (ФНО- α) [47, 48].

Таким образом, главной задачей лечения АГ при сочетании с СД-2 типа является максимальное снижение общего риска сердечно-сосудистых заболеваний, что предполагает снижение уровня АД, коррекцию модифицируемых факторов риска, лечение сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний.

Международная группа экспертов по эффективному управлению сахарным диабетом второго типа (Глобальное партнерство для эффективного контроля, 12 октября 2005, Лондон) выделяет 10 важных этапов в достижении хорошего гликемического контроля:

1. Стремиться к достижению хорошего гликемического контроля, определенного как $HbA_{1c} < 6,5\%$.
2. Мониторировать HbA_{1c} каждые 3 месяца в дополнение к регулярному самоконтролю глюкозы.
3. Агрессивно управлять гипергликемией, дислипидемией и артериальной гипертензией, добиваясь наилучших возможных результатов.
4. Там, где это возможно, направлять вновь выявленных больных СД второго типа к специалистам-диабетологам или эндокринологам.
5. Обращать внимание при разработке плана лечения на патофизиологию данного заболевания, включая и лечение инсулинорезистентности.
6. Интенсивно лечить пациентов с тем, чтобы добиться уровня $HbA_{1c} < 6,5\%$ в течение первых 6 месяцев.
7. Если через 3 месяца с момента начала терапии, если не добились цели ($HbA_{1c} < 6,5\%$), рассматривать возможность назначения комбинированной терапии.
8. Инициировать комбинированную терапию или инсулинотерапию немедленно всем пациентам, если уровень $HbA_{1c} > 9\%$.

9. Использовать комбинированную терапию с учетом взаимодействия механизмов действия различных препаратов.

10. Активно внедрять multidisciplinary подходы в управление сахарным диабетом, активно внедрять программы обучения, самоконтроля, разделяя ответственность с нашими пациентами в плане достижения хорошего гликемического контроля.

Т.о. необходимо исходно оценить общий (суммарный) сердечно-сосудистый риск развития сердечно-сосудистых осложнений, чтобы стратифицировать пациента в соответствующую группу риска и определиться с тактикой лечения [6].

При выборе антигипертензивной терапии необходимо руководствоваться не только выраженностью гипотензивного эффекта, но также и влиянием на состояние органов-мишеней, функцию сосудистого эндотелия, возможность коррекции сопутствующих заболеваний. При этом следует учитывать влияние препаратов на обмен веществ и чувствительность тканей к инсулину. Задачей при лечении артериальной гипертензии с позиции современных представлений является снижение суммарного сердечно-сосудистого риска, что особенно актуально для больных сахарным диабетом 2-го типа.

6. ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И КОНТИНГЕНТ ОБСЛЕДУЕМЫХ

6.1. Общеклинические исследования.

Решение задач, стоящих перед обществом по реализации национального проекта в здравоохранении России, зависит от системного понимания и осуществления комплекса реализующих мероприятий. При этом возможно взаимодействие всех научных, образовательных структур (в том числе медицинских) и здравоохранения (М.А. Пальцев, А.А.Хадарцев, 2005, 2007).

Сахарный диабет (и особенно сахарный диабет 2-го типа) является острой медико-социальной проблемой, относящейся к приоритетам национальных систем здравоохранения практически всех стран мира, защищенным нормативными актами ВОЗ. Драматизм и актуальность проблемы определяется широкой распространенностью СД, высокой смертностью и ранней инвалидизацией больных (И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко 2004).

В настоящее время во всех странах мира, особенно в промышленно развитых, наблюдается «пандемия» сахарного диабета, который является одним из наиболее распространенных неинфекционных заболеваний. Наиболее важным модифицируемым фактором риска СД-2 является ожирение (М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова, В.М. Креминская 2002).

По данным ВОЗ, в 2000 г. в мире насчитывалось около 160 млн. больных сахарным диабетом, а число больных ожирением превысило 300 млн. К 2010 г. в мире будет более 230 млн. больных сахарным диабетом, причем у 80 - 90% заболевших – сахарный диабет типа 2. Около 40% взрослого населения РФ имеют избыточную массу тела. В виду того, что СД-2 и ожирение приобрели по распространенности глобальный характер в настоящее время введен даже термин «DiObesity», т. е. «диожирение» (И.И.Дедов, Г.А.Мельниченко 2004; М.И.Балаболкин, Е.М. Клебанова, В.М. Креминская 2002).

Успехи диабетологии привели к существенному снижению смертности от кетоацидоза и увеличению продолжительности жизни больных. Однако практическая медицина столкнулась с новой грозной проблемой – поздними сосудистыми осложнениями диабета: микроангиопатии (ретинопатия и нефропатия), макроангиопатии (инфаркт миокарда, инсульт, гангрена нижних конечностей), нейропатии (Т.П. Бондарь, Г.И. Козинец, 2003). Все это уже представляет патологию функциональных систем организма (ФСО) человека и диктует необходимость исследования на системном уровне.

Укрепление здоровья, снижение заболеваемости, инвалидности и смертности – это конечный результат, цель, к которой, как к аттрактору, стремится система здравоохранения. При этом основные цели национального проекта (повышение доступности и качества медицинской помощи, использование ее

высокотехнологичных видов) реальны только при использовании новейших достижений науки вообще, и медико-биологической, в частности, на базе новых медицинских технологий (А.А. Хадарцев, 2007, В.М. Еськов В.М. 1998–2007).

Следует отметить, что адаптация к увеличенным функциональным нагрузкам пришлого населения высоких широт сопровождается высоким риском нарушения и утраты здоровья (В.И. Хаснулин 2004). Неблагоприятные условия Севера накладывают свой отпечаток на особенности развития патологического процесса. Этиологические и патогенетические особенности в развитии сосудистых осложнений при СД-2 на Севере связаны, прежде всего, с возникновением целого комплекса дисадаптивных расстройств, обусловленных несоответствием резервных возможностей организма экстремальности экологических условий.

Гомеостаз организма и поддержание всех жизненных функций в норме и при патологии обеспечивает скоординированная работа всех функциональных систем организма человека. Хроническая гипергликемия, изменяя систему регуляции гомеостаза, трансформируется в цепь патогенеза микрососудистых осложнений СД-2, что характеризуется рядом изменений в системах регуляции ФСО (начиная от пускового механизма и, далее, ведущих звеньев патологического процесса). Исследования последних пятнадцати лет (1992 – 2007г.г.) представляют все больше фактов в пользу именно такого кибернетического подхода в изучении процессов патогенеза, в основе которых лежит нарушение баланса в центральных (первичных) регуляторных кластерах (т.е. в ЦНС), которые ответственны за общую регуляцию ФСО (В.В. Скупченко 1989–1998, В.М. Еськов 1992–2007).

Саногенные и патогенные реакции в рамках современного компартментно-кластерного подхода (ККП) наиболее полно могут быть описаны с позиций синергетики и теории хаоса, на которых базируется дальнейшая эволюция клинической кибернетики. Несмотря на исключительную важность данной проблемы для нашего северного региона РФ, системный анализ признаков, характеризующих биологические факторы адаптации у больных СД-2, постоянно проживающих в неблагоприятных условиях Севера в аспекте единства нейромоторного, нейротрансмиссивного и вегетативного системного комплексов, подробно еще не изучались.

Вектор направления развития метаболических нарушений определяется параметрами порядка среди множества диагностических признаков. Такое формирование сопряжено со взаимодействием множества переменных кластеров, объединяющихся на основе функционального взаимодействия в систему патогенеза хронических сосудистых осложнений при СД-2 типа. Количественная и качественная характеристика этих переменных позволит, используя методы системного анализа и синтеза, выявлять определенные закономерности патогенеза микроангиопатий для достижения необходимой предсказуемости и исключения неконтролируемого («джокерного» в терминах синергетики) эффекта (В.М. Еськов 2007, А.А.Хадарцев, 2007).

Системный анализ и синтез кластеров при метаболических нарушениях в патогенезе хронических осложнений позволит описать в рамках компартментно-кластерного подхода поведение вектора состояний организма человека (ВСОЧ) при СД-2 типа, определяя аттракторы состояний биологических динамических систем (БДС), их границы и динамику ВСОЧ (в аспекте прогноза поведения ВСОЧ в условиях нормы, псевдонормы или патологии).

Определение степени тяжести СД-2 у больных СД-2 с различными клиническими вариантами течения (компенсации, субкомпенсации и декомпенсации) с использованием нового подхода клинической кибернетики, основанного на теории хаоса и синергетике, позволит идентифицировать не только аттракторы фазового пространства состояний, но и параметры порядка и русла (основные закономерности) в многоступенчатом процессе развития метаболических нарушений и определить роль наиболее значимых кластеров МС в патогенезе хронических сосудистых осложнений.

В этой связи выявление информационной значимости диагностических признаков при метаболических нарушениях в патогенезе системных хронических осложнений при СД-2 типа с различными клиническими вариантами течения на основе новых методов обработки информации (идентификации главных, определяющих характеристик параметров вектора состояний организма человека) является весьма актуальной проблемой клиники метаболических нарушений на современном этапе развития медицины Российской Федерации в целом и клинической кибернетики в частности. Авторы настоящего издания в рамках решения указанной проблемы ставят следующие задачи:

1. Выполнить анализ существующих методов идентификации параметров порядка (наиболее важных диагностических признаков) и обосновать целесообразность использования наиболее приемлемых из них в диагностике метаболических нарушений хронических осложнений при СД-2 типа с различными клиническими вариантами течения в условиях ХМАО – Югры.
2. Разработать алгоритмы идентификации размеров аттракторов поведения вектора состояния организма человека (ВСОЧ) в фазовом пространстве диагностических признаков X_i при СД-2 типа с различными клиническими вариантами течения.
3. Используя разработанные и обоснованные методы и алгоритмы диагностики, выполнить идентификацию и ранжирование диагностических признаков кластеров: расширенных иммунограмм и липидограмм, анемического синдрома диабетических ангиопатий, гемостаза, кислотно-основного состояния крови, костного метаболизма, иммуномаркеров, качественных и количественных нарушений мембран тромбоцитов, используемых в диагностике метаболических нарушений СД-2 типа с различными клиническими вариантами течения в условиях ХМАО – Югры.
4. На основе разработанных новых методов обработки информации изучить возможности идентификации различий в состояниях ФСО при

метаболическом синдроме в условиях ХМАО – Югры и выделить параметры порядка для дифференциальной диагностики ожирения и СД-2 типа.

5. Изучить клиническую эффективность применения препаратов Небилет и Сиофор («Берлин-Хеми») для лечения пациентов с артериальной гипертензией на фоне метаболического синдрома в амбулаторно-поликлинических условиях Севера РФ с позиций аттракторов фазовых состояний и нейросетевых методик.

В исследование был включен всего 1051 пациент Учреждения ХМАО-Югры Сургутской окружной клинической больницы (СОКБ), постоянно проживающий на территории г. Сургута и Сургутского района ХМАО. Результаты обследования которых были введены в базу данных территориального государственного регистра диабета – автоматизированной информационно-аналитической системы мониторинга эпидемиологической ситуации сахарного диабета в период 2002-2007 гг. Сбор информации о больных и формирование базы персональных данных о всех случаях СД и НТГ (нарушения толерантности к глюкозе) производился в объеме карты регистрации и наблюдения больного СД (форма 40-99), проживающего на данной административной территории, а также сбор и регистрация информации всех случаев смерти, выезда больного в объеме карты снятия с учета (форма 41-95) для снятия его с учета в регистре. Ведение базы данных регионального уровня предусматривает подготовку ежегодного стандартного отчета и представление его в ФДЦ МЗ в отдел Государственного регистра СД. Данные обследования 627 больных (202 мужчин, 425 женщин) составили базу регистра больных сахарным диабетом, прикрепленной городской территории, 305 больных (106 мужчин, 199 женщин) составили базу регистра больных СД-2 типа Сургутского района (табл 6.1).

Таблица 6.1

Характеристика больных СД с учетом пола (абс; уд. вес)

Возрастные группы (обобщенные)	Пол	г. Сургут			Сургутский р-он		
		Тип СД			Тип СД		
		1 тип СД	2 тип СД	Всего	1 тип СД	2 тип СД	Всего
Взрослые	Мужчина	35 (0,38)	202 (0,32)	237 (0,33)	15 (0,53)	106 (0,34)	121 (0,36)
	Женщина	56 (0,62)	425 (0,68)	481 (0,66)	13 (0,46)	199 (0,65)	212 (0,63)
	Всего	91 (1,0)	627 (1,0)	718 (1,0)	28 (1,0)	305 (1,0)	333 (1,0)

В структуре больных сахарным диабетом преобладают больные СД-2 типа. Гендерный анализ свидетельствует о доминировании женщин над мужчинами. Распространенность СД-2 типа среди взрослых прикрепленной

городской территории и Сургутского района с учетом возраста и пола наибольшая в 3-х возрастных диапазонах: 50-54 лет, 55-59 лет, 65-69 лет, причем в каждом из анализируемых диапазонов преобладают женщины (табл. 6.2). Среди осложнений доминируют, прежде всего, артериальная гипертензия, диабетическая сенсорная нейропатия и стенокардия (табл. 6.3-6.4).

Таблица 6.2

Характеристика больных СД с учетом пола и возраста (абс.)

Возрастные группы в годах (взрослые)	Пол	г. Сургут			Сургутский р-он		
		Тип СД			Тип СД		
		1 тип СД	2 тип СД	Всего	1 тип СД	2 тип СД	Всего
20-24	Мужчина	2	-	2	1	-	1
	Женщина	4	-	4	3	-	3
	Всего	6	-	6	4	-	4
25-29	Мужчина	3	-	3	1	-	1
	Женщина	2	-	2	2	-	2
	Всего	5	-	5	3	-	3
30-34	Мужчина	3	1	4	1	-	1
	Женщина	3	2	5	1	1	2
	Всего	6	3	9	2	1	3
35-39	Мужчина	2	-	2	1	2	3
	Женщина	2	3	5	-	2	2
	Всего	4	3	7	1	4	5
40-44	Мужчина	4	9	13	2	4	6
	Женщина	3	13	16	1	5	6
	Всего	7	22	29	3	9	12
45-49	Мужчина	9	28	37	3	14	17
	Женщина	10	30	40	1	21	22
	Всего	19	58	77	4	35	39
50-54	Мужчина	4	36	40	2	30	32
	Женщина	8	65	73	-	37	37
	Всего	12	101	113	2	67	69
55-59	Мужчина	4	45	49	4	24	28
	Женщина	3	97	100	1	35	36
	Всего	7	142	149	5	59	64
60-64	Мужчина	2	24	26	-	18	18
	Женщина	6	49	55	1	43	44
	Всего	8	73	81	1	61	62

Таблица 6.3
Распространенность осложнений с учетом возраста и пола
в % от числа больных с 2 типом СД (г. Сургут)

Вид осложнения	Пол			
	Мужчина		Женщина	
	Возрастные группы (обобщенные)		Возрастные группы (обобщенные)	
	абс.	%	абс.	%
Диабетическая кома	1	0.50%	-	-
Диабетическая катаракта	6	2.97%	27	6.35%
Диабетическая ретинопатия	15	7.43%	71	16.71%
Диабетическая нефропатия	4	1.98%	29	5.65%
Диабетическая сенсорная нейропатия	40	19.78%	98	23.05%
Автономная нейропатия	2	0.99%	4	0.94%
Диабетическая макроангиопатия нижних конечностей	17	8.42%	56	13.18%
Диабетическая стопа	-	-	5	1.18%
Стенокардия	23	11.39%	33	7.76%
Инфаркт миокарда	14	6.93%	13	3.06%
Нарушение мозгового кровообращения	8	3.96%	26	6.12%
Артериальная гипертензия	137	67.82%	329	77.41%
Диабетическая нефропатия	-	-	1	0.24%
Диабетическая ретинопатия	-	-	1	0.24%
Итого	28	13.8%	23	41.5%
Итого	202	100.00%	425	100.00%

Качество оказываемой специализированной помощи отражают показатели инвалидности (табл. 6.8) среди взрослых (18 лет и старше) больных сахарным диабетом 2 типа с учетом пола (в % от числа больных). У сельских жителей, страдающих СД-2 типа, выход на инвалидность мужского населения выше, чем у городских больных СД-2 типа, причем у них преобладает третья группа инвалидности. Выход на инвалидность для женщин, болеющих СД-2 типа, проживающих в Сургутском районе несколько выше, и преобладающей является вторая и третья группа, в то время как у городских жителей доминирует вторая группа инвалидности.

Таблица 6.2 (окончание)

Возрастные группы в годах (взрослые)	Пол	г. Сургут				Сургутский р-он		
		Тип СД			Всего	Тип СД		
		1 тип СД	2 тип СД	Всего		1 тип СД	2 тип СД	Всего
65-69	Мужчина	-	34	34	-	-	3	3
	Женщина	11	79	90	-	-	16	16
	Всего	11	113	124	-	-	19	19
70-74	Мужчина	2	15	17	-	-	9	9
	Женщина	3	40	43	2	2	17	19
	Всего	5	55	60	2	2	26	28
75-79	Мужчина	-	7	7	-	-	2	2
	Женщина	1	28	29	1	1	11	12
	Всего	1	35	36	1	1	13	14
с 80 и более	Мужчина	-	3	3	-	-	9	9
	Женщина	-	19	19	-	-	9	9
	Всего	-	22	22	-	-	2	2

Анализ распространенности осложнений с учетом возраста и пола в % от числа больных с 2 типом СД по г. Сургуту и Сургутскому району (табл. 6.4-6.5) выявил, что среди вида сопряженных осложнений СД-2 типа доминирует артериальная гипертензия, причем данный показатель для городского населения выше в сравнении с показателями для сельского населения (соответственно 67,82% и 59,4%), а также диабетическая сенсорная нейропатия, распространенность которой также выше для городского населения (19,78% и 13,2%).

Сравнительный анализ представленных данных (табл. 6.5) выявил, что у больных СД прикрепленной городской территории диапазон среднего возраста (в годах) развития хронических сосудистых осложнений - 53,7±4,7 - 68,0±2,0 лет, причем для сельских жителей диапазон среднего возраста (в годах) развития хронических сосудистых осложнений существенно ниже - 47,0-62,0 лет. Преобладающее среднее время в годах, через которое развилось осложнение от начала заболевания у взрослых с учетом пола для городского населения - 4,5-5,5 лет, что выше аналогичного для сельских жителей - 1,5-3,5 лет. Исходя из этих данных, закономерными являются результаты сравнительного анализа летальности среди взрослых больных СД-2 типа (18 лет и старше) с учетом возраста, пола (табл. 6.6): более высокие показатели летальности у больных Сургутского района, причем в возрастных группах начиная с 40-44 лет и старше.

Таблица 6.4
Распространенность осложнений с учетом возраста и пола
в % от числа больных с 2 типом СД (Сургутский район)

Вид осложнения	Пол		Возрастные группы (обобщенные)	
	Мужчина	Женщина	Возрастные группы (обобщенные)	Возрастные группы (обобщенные)
	абс.	абс.	Взрослые	Взрослые
Диабетическая катаракта	-	2	-	1.01%
Диабетическая ретинопатия	4	15	3.77%	7.54%
Диабетическая нефропатия	1	1	0.94%	0.50%
Диабетическая сенсорная нейропатия	14	1	13.2%	0.50%
Автономная нейропатия	4	8	3.77%	4.02%
Диабетическая макроангиопатия нижних конечностей	2	1	1.89%	0.50%
Стенокардия	1	-	0.94%	-
Нарушение мозгового кровообращения	-	2	-	1.01%
Артериальная гипертензия	63	138	59.4%	69.8%
Нет данных	15	15	19.8%	7.13%
Всего	106	199	100.00%	100.00%

Из них была сформирована выборка 184 больных, которые были разделены на группы, в соответствии с целями обследования. 90 больным СД 2 типа, с различными клиническим вариантами течения, было проведено углубленное исследование с целью выявления информативной значимости диагностических признаков кластеров расширения иммунораммы и липидогаммы, анемического синдрома диабетических ангиопатий, гемостаза, кислотно-основного состояния крови, костного метаболизма, иммунотар-ктерных, качественных и количественных нарушений мембран тромбоцитов, патогенеза хронических осложнений при СД-2 типа на основе разработанных новых методов обработки информации (идентификации характеристик параметров вектора состояний организма человека).

Таблица 6.5
Средний возраст (в годах) развития осложнений и среднее время (в годах), через которое произошло осложнение от начала заболевания у взрослых с учетом пола

Вид осложнения	Пол	Возрастные группы (обобщенные)			
		Средний возраст	Среднее время	Средний возраст	Среднее время
Диабетическая кома	М	55.0	0.0	-	-
	Ж	-	-	-	-
	М+Ж	55.0	0.00	-	-
Катаракта	М	61.4±4.7	5.2±1.8	-	-
	Ж	64.0±1.7	4.7±1.2	62.0±10.0	3.5±3.5
	М+Ж	63.5±1.6	4.8±1.1	62.0±10.0	3.5±3.5
Невропатия на фоне или оба вида вследствие катаракты	М	57.0	1.0	-	-
	Ж	76.0±8.0	10.5±3.5	-	-
	М+Ж	69.6±7.8	6.6±4.3	-	-
Ретинопатия	М	56.9±2.7	1.9±1.3	49.6±3.1	2.6±1.4
	Ж	59.7±1.0	5.2±0.6	52.3±2.5	1.7±0.8
	М+Ж	59.2±1.0	4.6±0.6	51.8±2.1	1.9±0.7
Невропатия на фоне или оба вида вследствие ретинопатии	М	-	-	-	-
	Ж	-	-	-	-
	М+Ж	-	-	-	-
Нефропатия	М	53.7±4.7	2.2±1.1	47.0	3.0
	Ж	57.2±2.19	4.4±1.0	60.0	2.0
	М+Ж	56.7±1.1	4.1±0.8	53.5±6.5	2.5±0.5
Трансплантация почки	М	-	-	-	-
	Ж	-	-	-	-
	М+Ж	-	-	-	-
Сенсорная нейропатия	М	54.5±3.05	4.2±1.0	49.0±2.1	5.0±2.3
	Ж	57.39±1.3	3.4±0.6	53.0±1.2	8.0±1.3
	М+Ж	56.8±1.2	3.55±0.5	51.00±2.0	6.5±1.5
Автономная нейропатия	М	59.5±0.5	0.5±0.5	46.7±1.4	1.5±0.9
	Ж	62.0±2.0	2.0±1.0	53.5±3.8	0.8±0.4
	М+Ж	61.1±1.4	1.5±0.7	50.8±2.5	1.1±0.4
Макроангиопатия нижних конечностей	М	60.4±2.0	4.0±1.1	47.0±1.0	3.0±1.0
	Ж	57.8±1.1	4.2±0.7	55.0±1.3	2.0±1.1
	М+Ж	58.4±0.9	4.1±0.5	49.6±2.7	1.3±1.7
Диабетическая стопа	М	-	-	-	-
	Ж	68.0±2.0	2.0±2.0	-	-
	М+Ж	68.0±2.0	2.0±2.0	-	-

Таблица 6.6

Летальность среди взрослых больных
СД-2 типа (18 лет и старше) с учетом возраста, пола
(доля умерших от числа всех больных за отчетный 2006 г. в %)

Возрастные группы в годах (взрослые)	Пол	г. Сургут	Сургутский р-н
40-44	Мужчина	-	7.14%
	Женщина	-	-
	Всего	-	2.86%
45-49	Мужчина	-	3.33%
	Женщина	-	-
	Всего	-	1.49%
50-54	Мужчина	-	-
	Женщина	-	-
	Всего	-	-
55-59	Мужчина	-	-
	Женщина	-	-
	Всего	-	-
60-64	Мужчина	-	33.33%
	Женщина	-	-
	Всего	-	5.26%
65-69	Мужчина	-	-
	Женщина	1.27%	-
	Всего	0.88%	-
70-74	Мужчина	-	-
	Женщина	7.50%	-
	Всего	5.45%	-
75-79	Мужчина	-	11.11%
	Женщина	-	11.11%
	Всего	-	-
с 80 и более	Мужчина	-	-
	Женщина	-	-
	Всего	-	-

С целью компенсации углеводного обмена пациенты принимали ПСП (гликлазид 30-120 мг/сут., метформин 500-2500 мг/сут.). В работе использована классификация сахарного диабета, разработанная Комитетом экспертов ВОЗ (1999 г);

Таблица 6.7

Инвалидность среди взрослых (18 лет и старше) больных
сахарным диабетом 2 типа с учетом пола (в % от числа больных)

Пол	Группа инвалидности	г. Сургут		Сургутский р-н	
		абс.	%	абс.	%
Мужчина	Нет инвалидности	186	92.07%	59	55.60%
	Первая группа	1	0.53%	1	0.94%
	Вторая группа	15	7.42%	4	3.77%
	Третья группа	-	-	42	39.6%
	Всего	202	100.00%	106	100%
Женщина	Нет инвалидности	398	93.60%	189	94.9%
	Первая группа	3	0.70%	1	0.50%
	Вторая группа	22	5.17%	6	3.01%
	Третья группа	2	0.47%	3	1.50%
	Всего	425	100.00%	199	100.00%

Таблица 6.8

Характеристика больных СД-2 с различными клиническими
вариантами течения по полу, возрасту и стажу заболевания

$$\frac{M \pm m}{M \pm \delta}$$

Медиана; Минимум; Максимум

	Мужчины	Женщины	Всего: мужчины и женщины
	N = 27	N = 63	N = 90
возраст (лет)	$59,19 \pm 1,61$	$57,76 \pm 0,93$	$58,19 \pm 0,81$
	59,19; 8,39	7,51; 7,45	58,19; 7,73
	58; 44; 76	57; 38; 74	57; 38; 76
стаж СД (лет)	$7,51 \pm 0,77$	$8,57 \pm 0,50$	$8,25 \pm 0,42$
	7,51; 4,05	8,57; 3,99	7; 1; 23
	7; 11; 22	7; 3; 23	

Как видно из таблицы 6.8 в группу пациентов с углубленным исследованием включены 90 больных СД-2 типа (мужчин, женщин) в возрасте $58,19 \pm 0,81$ лет и стаже заболевания $8,25 \pm 0,42$ лет: 27 мужчин в возрасте $59,19 \pm 1,61$ года и среднем стаже заболевания $7,51 \pm 0,77$ лет; 63 женщины в возрасте $57,76 \pm 0,93$ лет и среднем стаже заболевания $8,57 \pm 0,50$ лет. Все больные были распределены по 3-м группам (N = 30) в зависимости от степени компенсации углеводного обмена (как доминирующего системообразующего кластера, определяющего прогноз заболевания), согласно критериям компенсации углеводного обмена при сахарном диабете, обозначенным в федеральной целевой программе «Сахарный диабет». В I группу были включены больные СД 2 типа в стадии компенсации с уровнем HbA_{1c} $-5,42 \pm 0,11$ %; что достоверно выше показателей здоровых ($4,82 \pm 0,07$ %, $p < 0,001$); во II группу были отнесены больные СД 2

типа в стадии субкомпенсации с уровнем НвА1с-7,29±0,06 %, что достоверно выше показателей I группы (P2<0,001); в III группу включены пациенты с СД 2 типа в стадии декомпенсации с уровнем НвА1с - 9,91±0,25 %, что выше показателей I и II группы (соответственно p3<0,001, p4<0,001). Группа контроля представлена группой условно здоровых лиц.

Анализ вариабельности сердечного ритма производился у 59 больных в возрасте от 17 до 68 лет, средний возраст обследованных составил 47 лет. Все больные были разделены на две группы: 1 группа – пациенты с избыточным весом (с ожирением), общее количество которых составило 32, средний возраст 41 год; 2 группа – больные сахарным диабетом 2 типа, общее количество которых составило 27 пациентов, средний возраст 55 лет.

Характеристика больных, включенных в исследование по программе «Оптимизация применения препаратов Небилет и Сиофор («Берлин-Хеми») для лечения пациентов с артериальной гипертензией на фоне метаболического синдрома в амбулаторно-поликлинических условиях» (далее в тексте по программе «Оптимизация применения препаратов Небилет и Сиофор...», табл. 6.9): 35 больных СД-2 с АГ на фоне МС (10 мужчин, 25 женщин), не получающие терапию препаратами Небилет и Сиофор на момент включения в программу, в возрасте от 41 до 74 лет (средний возраст пациентов в общей группе 56,8±1,2 лет; возраст в группе мужчин 57,9±2,27 лет, женщин 56,3±1,4 лет), стаж СД от 0 до 15 лет (в общей группе 8,25±0,5 лет, мужчин 8,9±1,02, женщин 7,6±0,75), стаж АГ от 1 до 13 лет (в общей группе 7,0±0,4 лет, мужчин 6,5±0,79, женщин 7,2±0,5), до 13 лет (в общей группе 7,0±0,4 лет, мужчин 6,5±0,79, женщин 7,2±0,5).

Таблица 6.9
Характеристика больных по полу, возрасту и стажу заболеваний

	M ± m M ± δ		
	Медиана; Минимум; Максимум		
	Мужчины	Женщины	Всего (мужчины и женщины)
	N = 10	N = 25	N = 35
возраст (лет)	57,9±2,27 57,9±7,18 59,5; 45; 67	56,36±1,47 56,36±7,35 56; 41; 74	56,8±1,22 56,8±7,23 56; 41; 74
стаж СД (лет)	8,90±1,02 8,90±3,24 10; 2; 13	7,68±0,75 7,68±3,53 7; 0; 23	8,06±0,60 8,06±3,44 8; 0; 15
стаж АГ (лет)	6,50±0,79 6,50±2,50 6,5; 1; 9	7,20±0,53 7,20±0,53 7; 1; 13	7,00±0,44 7,00±2,62 7; 1; 13

До включения в исследование 3 больных находились на диете, остальные получали сахаропонижающие из группы производных сульфонилмочевины,

линозойной кислоты (Ново Норм), бигуанидов (Глюкофаж, Глиформин) или комбинированную терапию, а так же гипотензивную терапию препаратами из групп ингибиторов АПФ (Эналаприл, Лизиноприл) и диуретиков (Индапамид). После обследования больные были переведены на Небилет в суточной дозе 2,5-5 мг и Сиофор 1500-2500 мг.

Специальные исследования в рамках традиционных методик проводились в КДО Учреждения ХМАО Югры Сургутская ОКБ.

Капиллярную кровь брали из пальца по общепринятой методике утром натощак в пробирки «Microwette» (Германия) объемом 1 мл, содержащих стандартное количество антикоагулянта, и капилляр Панченкова для определения СОЭ. Непосредственно после взятия крови проводили ее анализ на гематологическом анализаторе «Bekman-Coulter» (фирма «Bekman-Coulter» США). Кровь для определения биохимических показателей забирали утром натощак из локтевой вены и центрифугировали 10 минут при 3000 об/мин. После центрифугирования сразу же отделяли сыворотку от эритроцитов.

Исследовали гематологические показатели: показатели периферической крови: общее количество лейкоцитов (WBC; 1×10⁹ /л), относительное содержание нейтрофильных гранулоцитов (NE) в лейкоцитограмме (%), абсолютное содержание нейтрофильных гранулоцитов (Ne) в лейкоцитограмме (1×10⁹ /л), относительное содержание лимфоцитов (LY) в лейкоцитограмме (%), абсолютное содержание лимфоцитов в лейкоцитограмме, относительное содержание моноцитов (MO) в лейкоцитограмме (%), абсолютное содержание моноцитов (MO) в лейкоцитограмме (1 × 10⁹ /л), относительное содержание эозинофилов (EO) в лейкоцитограмме (%), абсолютное содержание эозинофилов (EO) в лейкоцитограмме (1 × 10⁹ /л); относительное содержание базофилов (BA) в лейкоцитограмме (%), абсолютное содержание базофилов (BA) в лейкоцитограмме (1×10⁹ /л), количество тромбоцитов (PLT) в крови (1×10⁹ /л), средний объем тромбоцита (MPW, мкм³), тромбоцит (PCT, %), показатель распределения тромбоцитов по объёму (PDW, %), количество эритроцитов (RBC, 1×10¹² /л), средний корпускулярный объем эритроцита, среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH, пг), средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC (g/dl), показатель распределения эритроцитов по объёму (RDW, %), гемоглобин (Hb, г/л), гематокрит (гематокрит Ht, %), СОЭ, мм/ч.

Определение иммуномаркеров выполнялось иммуноферментным методом на анализаторе «Multiscan-accnt»: антитела к липопротеинам низкой плотности – с использованием наборов «oLDL» фирмы oLab Biomedica (мЕд/мл); суммарные антитела к кардиолипину Ig A, Ig G, Ig M и суммарные антитела к смеси 4 различных фосфолипидов (кардиолипину, фосфатидилсерину, фосфатидилинозитолу, фосфатидиловой кислоте (Ед/мл) с использованием иммуноферментного набора «Анти-фосфолипид скрин» и «Тромбо комбо» фирмы «Orgentec»; адренокортикотропный гормон наборами «АКТГ», фирмы «Biomerica Elisa».

Гемостаз тромбоцитарно-сосудистое звено гемостаза: количество тромбоцитов; агрегация с универсальным индексом агрегации (УИА) и

ристомиином - наборами экспресс - оценки тромбоцитарного гемостаза МНПЦ «Технология» г. Барнаул; коагуляционный гемостаз: время рекальцификации, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), тромбиновое время - с использованием стандартных реактивов ТОО «Технология» г. Барнаул на полуавтомате СМ-4 «BENK-ELEKTRONIK»; активность антикоагулянтов: протейин С - иммуноферментным методом, антитромбин III - титрометрическим методом. Исследование конечного этапа свертывания крови и фибринолитическое звено системы гемостаза: фибриноген А, фибриноген В - гравиметрическим методом Рутберга; этаноловый тест; ортофенантролиновый тест - наборами для определения количества растворимых фибрин - мономерных комплексов (РФМК) в плазме МНПЦ «Технология» г. Барнаул.

Маркеры костного метаболизма: иммуноферментным методом на анализаторе «Multiscan-ascenb»: количественное определение остеокальцина в сыворотке - с использованием диагностических наборов для иммуноферментного определения N-MID ОСТЕОКАЛЬЦИНА «N-MID™ Osteocalcin One Step ELISA KIT» фирмы Osteometer; количественное определение С-концевых телопептидов в сыворотке, образующихся при деградации коллагена I-го типа - с использованием диагностического набора для иммуноферментного определения Serum CrossLaps™ «Serum CrossLaps™ One Step ELISA» фирмы Osteometer. Определение концентрации ионизированного кальция в сыворотке, неорганического фосфора, магния и щелочной фосфатазы в сыворотке производилось на автоматическом биохимическом анализаторе «Хитачи» -912 («Берингер Манхейм» Германия).

Показатели иммунологического статуса определялись путем исследования популяций лимфоцитов. Проводилось на проточном цитофлюорометре фирмы «Bekman-Coulter» (процентное содержание Т и В-лимфоцитов, соотношение Т-хелперы/Т-супрессоры методом проточной цитометрии с использованием моноклональных антител к рецепторам CD3, CD4, CD8, CD20). Сывороточные иммуноглобулины (IgA, IgG, IgM) - методом одномерной радиальной иммунодиффузии в агаровом геле по J.Manchini с соавт. (1965). Дополнительные тесты для оценки противовоспалительной функции моноцитов и макрофагов: «свободные» формы человеческого цитокина фактора интерлейкина IL-6 - иммуно-ферментным методом с использованием реагентов «Human IL-6» фирмы «CYTELISA» CYTIIMMUNE sciences inc. (CYTELISA™ IL-6 - сэндвичевый метод ИФА). «Свободные» формы человеческого цитокина фактора интерлейкина IL-8 - иммуно-ферментным методом с использованием реагентов «Human IL-8» фирмы «CYTELISA» CYTIIMMUNE sciences inc. (CYTELISA™ IL-8 - сэндвичевый метод ИФА). «Свободные» формы человеческого цитокина фактора интерлейкина TNFα - иммуноферментным методом с использованием реагентов «Human TNFα» фирмы «CYTELISA» CYTIIMMUNE sciences inc. (CYTELISA™ TNFα - сэндвичевый метод ИФА).

Показатели кислотно-основного гомеостаза определялись в пробах гомогенизированной капиллярной крови, забранные с использованием

электролитсбалансированного гепарина. Они подвергались анализу сразу же на газоанализаторе Radiometer ABL 700 series (фирма Radiometer Copenhagen). Протокол оксиметрии включал определение следующих 18-ти показателей оксидативного статуса: pH, p50 - напряжения кислорода при 50% десатурации крови (mmHg), pO₂ - артериального давления (напряжения) кислорода (mmHg), pCO₂ - артериального давления (напряжения) углекислоты (mmHg), HCO₃ (P) - концентрации бикарбоната (гидрокарбоната) в пробе плазмы (mmol/L), ABE - актуального избытка оснований (mmol/L), SBE - стандартного избытка оснований (mmol/L), ct O₂ - концентрации общего кислорода в крови (mL/dL), s O₂ - насыщения кислородом артериальной крови (%), Hb - содержания общего гемоглобина (g/L), FO₂Hb - фракции оксигенированного гемоглобина (%), cK⁺ - концентрации калия (K⁺) в плазме (mmol/L), cNa⁺ - концентрации натрия (Na⁺) в плазме (mmol/L), cCa²⁺ - концентрации кальция (Ca²⁺) в плазме (mmol/L), cCl⁻ - концентрации хлора (Cl⁻) в плазме (mmol/L), cGlu - концентрации глюкозы в плазме (mmol/L), cLac - концентрации лактата в плазме (mmol/L), Mosm - осмолярности плазмы (mmol/L).

Показатели углеводно-липидного обмена определялись следующим образом: гликированный гемоглобин определялся методом ионно-обменной хроматографии фирмы «Био-Рад» (Австрия); С-пептид - метод ИФА реагенты фирмы «Human» на анализаторе «Multiscan Ascent» (Финляндия); липидограмма: общий холестерин (ХС_{общ}), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), фосфолипиды (ФЛ) - энзиматическим методом на автомате CLINLINE-150 наборами фирмы «BIO MERIEUX», триглицериды - ТГЛ - энзиматическим методом на автомате CLINLINE-150 реагентами «Triglycerides» фирмы «ЕКО - MED - POL»; аполипопротеиды А1 и аполипопротеиды В - реагенты фирмы «Ля Рош» на биохимическом анализаторе «Hitachi-917».

Показатели перекисного окисления (ПОЛ), антиоксидантной защиты (АОЗ), содержание холестерина и фракций фосфолипидов оценивали в мембранах тромбоцитов. Выделение тромбоцитов проводилось по методу В.В. Чурина и сотр. (1991г.). Определение диеновых конъюгатов (ДК) - методом И.Д. Стальной (1977г.); шиффовых оснований (ШО) - флюоресцентным методом (Ф.Р. Меерсон и соавт., 1979г.). Об уровне малонового диальдегида (МДА) судили по концентрации продуктов, реагирующих с 2-тиобарбитуровой кислотой наборами «ТБК-активные продукты» фирмы «Lachema» (Чехия) на спектрофотометре CF-46; супероксиддисмутазы (СОД) - наборами «RANSOD» фирмы «RANDOX»; глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) - наборами «глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа» фирмы «RANDOX»; каталазы - по Г.Л. Боборико с соавт. (1998); определение диеновых конъюгатов (ДК) - методом И.Д. Стальной (1977г.); шиффовых оснований (ШО) - флюоресцентным методом (Ф.Р. Меерсон и соавт., 1979 г.); об уровне малонового диальдегида (МДА) судили по концентрации продуктов, реагирующих с 2-тиобарбитуровой кислотой наборами «ТБК-активные продукты» фирмы

«Lachema» (Чехия) на спектрофотометре СФ-46; супероксидсмутазы (СОД) – наборами «РЭНСОД» фирмы «RANDOX»; глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) – наборами «глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа» фирмы «RANDOX»; каталазы – по Г.Л. Боборико с соавт. (1998); основных фракций фосфолипидов (лизофосфатидилхолинов (ЛФХ), фосфатидилсеринов (ФС), сфингомиелинов (СФМ), фосфатидилэтаноламинов (ФЭА) – методом тонкослойной хроматографии с использованием пластинок Silufol (Чехия) по Шталю А.Э. (1965); общего холестерина в липидном экстракте – методом Златкиса-Зака.

Полученные данные подвергли также математической обработке методом вариационной статистики с помощью пакета прикладных программ по статистической обработке информации (SPSS), а также пакета анализа MICROSOFT EXCEL на IBM PC/Pentium IV. Достоверность выявляемых различий определяли по методу Фишера-Стьюдента, анализируя среднюю величину вариационного ряда (M), среднее квадратическое отклонение вариационного ряда (σ), среднюю ошибку среднего квадратического отклонения (m); уровень значимости различий также был проанализирован с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. За достоверные принимали различия при значениях $p < 0,05$. Результаты исследования так же обработаны методом парного корреляционного анализа (коэффициент корреляции Пирсона) на IBM PC/Pentium IV с использованием пакета программ «Статистика в медико-биологических исследованиях».

6.2. Методы клинической кибернетики на базе синергетики.

Кроме традиционных клинических методов в данной работе были использованы методы исследования, основанные на применении ЭВМ и специальных авторских программ, разработанных и запатентованных в институте биофизики и медицинской кибернетики при Сургутском государственном университете, которые довольно подробно описаны в части I настоящей серии монографий.

Изучение региональных особенностей дисадаптивных метаболических нарушений в патогенезе хронических осложнений при СД-2 типа с различными клиническими вариантами течения, базировалось также на нейросетевых методиках и новом методе идентификации параметров аттракторов поведения ВСОЧ при патологических состояниях, с ранжированием диагностических признаков, определением параметров порядка и размерности фазового пространства

Идентификация параметров порядка вектора состояния организма больных с СД-2 типа с различными клиническими вариантами течения производилась с применением нейросетевых методик («Мультинейрон»). Нейросети обеспечивали ранжирование диагностических параметров. Для каждого из пациентов СД-2 типа с различными клиническими вариантами течения и 30 условно здоровых лиц (группа контроля) были зафиксированы ответы на

определенный набор из заданного числа вопросов (соответствующие числу анализируемых параметров в исследуемом кластере), которые определялись на момент обследования.

Вся совокупность ответов на вопросы и реальный диагноз пациента в виде базы данных составили обучающую выборку. После завершения процедуры настройки нейроЭВМ (обучения) определялись реальные веса связей и значимость каждого из анализируемых признаков (компонентов x_i параметров исследуемого кластера). Обучение НС считалось законченным, если по всей обучающей выборке НС ставит диагноз (классифицирует) совпадающий с реальным диагнозом. После обучения нейроэмулятор производит вычисление и анализ значимости всех признаков, т.е. производится определение важности каждого из вопросов. Если некоторые из вопросов не влияют на постановку диагноза (их значимость равна 0) или мало влияют (значимость $< 10\%$ от максимально значимого вопроса), то производится исключение малозначимых признаков из обучающей выборки и повторяется обучение НС.

Решение задачи минимизации заключается в последовательном исключении малозначимых признаков до тех пор, пока, с одной стороны в обучении будет участвовать минимальный набор параметров, а с другой стороны, нейросеть будет обучаться полностью на этом наборе параметров. Многократное повторение обеспечивает решение задачи минимизации числа диагностических признаков, улучшает качество выполнения диагностики [63-70].

Обработка данных по поведению ВСОЧ в m -мерном пространстве состояний для больных СД-2 производилась с использованием оригинальной зарегистрированной программы: «идентификация параметров аттракторов поведения вектора состояния биосистем в m -мерном фазовом пространстве», предназначенной для использования в научных исследованиях систем с хаотической организацией. Программа позволяет представить и рассчитать в фазовом пространстве с выбранными фазовыми координатами параметры аттрактора состояния динамической системы. Исходные параметры (координаты в m -мерном пространстве) вводятся вручную или из текстового файла. Производится расчет координат граней, их длины и объема m -мерного параллелепипеда, ограничивающего аттрактор, хаотического и статистического центров, а также показатель асимметрии стохастического и хаотического центров. Имеется возможность проследить изменение фазовых характеристик во времени и скорость изменения состояний системы [63-70, 97-101].

Состояние кардиореспираторной системы (КРС) больных с ЦВП оценивалось по оригинальным показателям КРС в рамках разработанных авторских методик Самарской и Сургутской школ медицинской кибернетики (проф. И.И. Калакуцкий, проф. В.М. Еськов) в области стохастических и хаотических подходов при изучении динамики поведения вектора состояний организма человека в условиях саногенеза и патогенеза [63-69].

Спектральный анализ колебательной структуры вариабельности сердечного ритма (ВСР) у больных с ЦВП производился с помощью фотооптических

датчиков и специализированного программного вычислительного комплекса на базе ЭВМ. При спектральном анализе, вычислялась спектральная плотность мощности (СПМ) ВСР, которая отражает распределение по частоте в среднем мощности (колебательной активности) ВСР. При этом этот процесс рассматривается как стационарный случайный процесс (неизменность во времени дисперсии, среднего и т.д.). Обработка массивов кардиоинтервалов (кардиограмм) производилась непараметрическим методом вычисления СПМ ВСР (метод Уэлча), с использованием процедуры быстрого преобразования Фурье (БПФ). При этом, рассчитывался и усреднялся набор спектров и получаемых на последовательно смешанных во времени коротких сегментах исходной последовательности ВСР [69].

В рамках такого подхода оценивалась СПМ ВСР, производился расчет СПМ для трех стандартных интервалов частот (0-0,04 Гц), (0,04-0,15 Гц), (0,15-0,5 Гц), производилась оценка показателей симпатической вегетативной нервной системы (СИМ) и парасимпатической вегетативной нервной системы (ПАР), определялся индекс Баевского (ИНБ) и по соотношению спектральных характеристик двух полос поглощения (для гемоглобина и оксигемоглобина) компьютером рассчитывался показатель уровня насыщения кислородом гемоглобина – SpO_2 .

Программа исследований заканчивалась построением графиков и расчетом параметров (приведенных выше) с занесением в специальный файл. Эти файлы накапливались и обрабатывались по группам с учетом статистических показателей. В подсчетах результатов использовался критерий Стьюдента с доверительной вероятностью $\beta=0,95$. Сравнение параметров аттракторов движения ВСОЧ производилось для 4-х групп обследуемых (условная норма, компенсация, декомпенсация и субкомпенсация). Производилась также оценка в рамках ТХС и нейро-ЭВМ эффективности применения медикаментозной терапии.

7. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ СИСТЕМНОГО КОМПАРТМЕНТНО-КЛАСТЕРНОГО АНАЛИЗА И СИНТЕЗА ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЯХ В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ СД-2 С РАЗЛИЧНЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ ВАРИАНТАМИ ТЕЧЕНИЯ, ПОСТОЯННО ПРОЖИВАЮЩИХ В НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ УСЛОВИЯХ СЕВЕРА РФ

7.1. Системный анализ и синтез критериев метаболического синдрома, характеризующих углеводно-липидный кластер и их роль в диагностике метаболических нарушений у больных СД-2 типа с различными клиническими вариантами течения.

Актуальность изучения основных параметров углеводного обмена и липидограммы, характеризующих биологические факторы адаптации у больных сахарным диабетом 2 типа с различными клиническими вариантами течения, постоянно проживающих в условиях Севера РФ, определяется возможностью появления новых представлений о функциональной системе регуляции и позволит разработать современные методы профилактики и лечения сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом.

Все больные были распределены по группам в зависимости от степени компенсации углеводного обмена, согласно критериям компенсации углеводного обмена при сахарном диабете, обозначенным в федеральной целевой программе «сахарный диабет». В I группу были включены больные СД 2 типа в стадии компенсации с уровнем HbA_{1c} - $5,42 \pm 0,11$ %; что достоверно выше показателей здоровых ($4,82 \pm 0,07$ %, $p_1 < 0,001$); во II группу были отнесены больные СД 2 типа в стадии субкомпенсации с уровнем HbA_{1c} - $7,29 \pm 0,06$ %, что достоверно выше показателей I группы ($p_2 < 0,001$); в III группу включены пациенты с СД 2 типа в стадии декомпенсации с уровнем HbA_{1c} - $9,91 \pm 0,25$ %, что выше показателей I и II группы (соответственно $p_3 < 0,001$, $p_4 < 0,001$) (рис.7.1).

Наше исследование показало, что у II группы обследованных выявлена клеточная недостаточность, регистрируемая по достоверному снижению уровня С-пептида ($1,18 \pm 0,15$ мг/мл) в сравнении с показателями здоровых ($1,87 \pm 0,09$ мг/мл, $p_5 < 0,001$) и I группы ($2,21 \pm 0,21$ мг/мл, $p_2 < 0,01$). В III группе обследованных, напротив, выявлено увеличение концентрации С-пептида ($1,87 \pm 0,27$ мг/мл) в сравнении с показателями II группы ($p_3 < 0,05$) (рис.7.1).

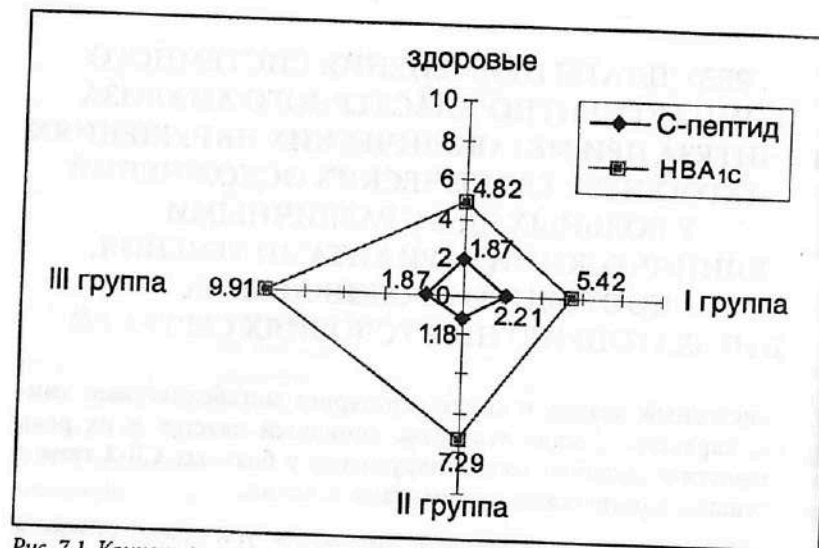


Рис. 7.1. Концентрация гликированного гемоглобина и С пептида.

Сочетание гипергликемии и дислипидемии значительно увеличивает эффект глюкозотоксичности и ускоряет развитие атеросклеротического процесса. Установлено (табл.7.1), что содержание общего холестерина в группе больных СД-2 типа в стадии компенсации достоверно выше его концентрации в группе контроля ($p_1 < 0,001$). Эти показатели и в последующем прогрессивно увеличиваются по мере нарастания декомпенсации углеводного обмена: в группе больных СД-2 типа в стадии субкомпенсации и декомпенсации достоверно выше показателей I группы ($p_2 < 0,01$, $p_4 < 0,05$).

Содержание триглицеридов во II группе и III группе достоверно выше показателей I группы ($p_2 < 0,01/p_{2M-Y} < 0,01$, $p_4 < 0,01/p_{4M-Y} < 0,01$). Уровень фосфолипидов в III группе достоверно выше показателей I группы ($p_4 < 0,001/p_{4M-Y} < 0,001$). Концентрация ЛПНП в III группе достоверно выше показателей I группы ($p_4 < 0,001/p_{4M-Y} < 0,001$). Содержание ЛПВП прогрессивно снижается по мере ухудшения компенсации углеводного обмена с минимальными показателями в III группе ($p_1 < 0,001/p_{1M-Y} < 0,001$; $p_2 < 0,05/p_{2M-Y} < 0,05$; $p_3 < 0,001/p_{3M-Y} < 0,001$; $p_4 < 0,01/p_{4M-Y} < 0,01$).

Уровень β -ЛП в I группе достоверно выше концентрации в группе контроля ($p_1 < 0,001$). Во II и III группе больных его уровень достоверно выше показателей I группы ($p_2 < 0,05$, $p_4 < 0,05$).

Апопротеидам принадлежит важная роль в развитии дислипидемий. Определение уровней апопротеинов и их соотношения ($K = \text{apo-B} / \text{apo-A-1}$) рассматривается как один из наиболее надежных маркеров уже имеющегося или развивающегося атеросклероза.

Таблица 7.1
Содержание липидов различных классов в плазме крови

Показатель	Здоровые N=30	I группа N=30	II группа N=30	III группа N=30
ХС, ммоль/л	4,83 \pm 0,08 4,83 \pm 0,44 4,84; 3,75; 7	5,63 \pm 0,16 5,63 \pm 0,92 5,75; 3,7; 7,4 $p_1 < 0,001$ / $p_{1M-Y} < 0,001$	6,15 \pm 0,12 6,15 \pm 0,68 6,1; 4,7; 7,7 $p_2 < 0,01$ / $p_{2M-Y} < 0,01$	6,18 \pm 0,16 6,18 \pm 0,92 6,3; 4,2; 7,7 $p_4 < 0,05$ / $p_{4M-Y} < 0,05$
ТГЛ, ммоль/л	1,03 \pm 0,03 1,03 \pm 0,18 0,98; 0,8; 1,63	2,27 \pm 0,25 2,27 \pm 1,37 2,1; 0,7; 8	2,89 \pm 0,29 2,89 \pm 1,59 2,72; 0,66; 7,77 $p_2 < 0,01$ / $p_{2M-Y} < 0,01$	3,34 \pm 0,20 3,34 \pm 1,13 3,4; 1,1; 7,4 $p_4 < 0,01$ / $p_{4M-Y} < 0,01$
ФЛ ммоль/л	2,50 \pm 0,05 2,50 \pm 0,25 2,48; 2,11; 3,1	2,17 \pm 0,04 2,17 \pm 0,22 2,17; 1,87; 2,58	3,19 \pm 0,23 3,19 \pm 1,28 3,0; 1,1; 7	2,91 \pm 0,13 2,91 \pm 0,74 2,87; 1,79; 3,9 $p_4 < 0,001$ / $p_{4M-Y} < 0,001$
ЛПНП, ммоль/л	2,67 \pm 0,17 2,67 \pm 0,96 3,1; 0,8; 4,2	3,34 \pm 0,27 3,34 \pm 1,52 3,45; 0,8; 7	3,04 \pm 0,09 3,98 \pm 0,50 3,2; 1,84; 3,91	5,11 \pm 0,32 5,11 \pm 1,80 5,1; 1,1; 7,7 $p_4 < 0,001$ / $p_{4M-Y} < 0,001$
ЛПВП, ммоль/л	1,63 \pm 0,04 1,63 \pm 0,23 1,65; 1,08; 1,99	1,25 \pm 0,05 1,25 \pm 0,29 1,1; 0,9; 1,9 $p_1 < 0,001$ / $p_{1M-Y} < 0,001$	1,20 \pm 0,06 1,20 \pm 0,36 1,1; 0,9; 2,7 $p_2 < 0,05$ / $p_{2M-Y} < 0,05$ $p_3 < 0,001$ / $p_{3M-Y} < 0,001$	0,91 \pm 0,04 0,91 \pm 0,22 0,9; 0,4; 1,5 $p_4 < 0,01$ / $p_{4M-Y} < 0,01$
β -ЛП, г/л	5,02 \pm 0,13 5,02 \pm 0,74 5,25; 3,3; 6,1	6,31 \pm 0,31 6,31 \pm 1,74 6,2; 3,3; 11 $p_1 < 0,001$ / $p_{1M-Y} < 0,001$	7,05 \pm 0,23 7,02 \pm 1,30 6,8; 4,7; 10,1 $p_2 < 0,05$ / $p_{2M-Y} < 0,05$	7,47 \pm 0,30 7,47 \pm 1,68 8,2; 3,8; 9,6 $p_4 < 0,05$ / $p_{4M-Y} < 0,05$

Примечания:

p - уровень значимости достоверности различий по критерию Стьюдента,
 p_{M-Y} - уровень значимости достоверности различий по критерию Манна - Уитни;
 p_1 - достоверность различий у здоровых (контроль) относительно показателей у больных СД типа 2 в стадии компенсации (I группа);
 p_2 - достоверность различий у больных СД типа 2 в стадии компенсации (I группа) относительно показателей больных СД типа 2 в стадии субкомпенсации (II группа);
 p_3 - достоверность различий у больных СД типа 2 в стадии субкомпенсации (II группа) относительно показателей больных СД типа 2 в стадии декомпенсации (III группа);
 p_4 - достоверность различий у больных СД типа 2 в стадии компенсации (I группа) относительно показателей больных СД типа 2 в стадии декомпенсации (III группа).

Полученные результаты (табл.7.2) свидетельствуют о достоверном увеличении $K = \text{apo-B/apo-A-1}$ во II и III группах в сравнении с показателями I группы ($p_2 < 0,05/p_{2M-y} < 0,05$, $p_4 < 0,05/p_{4M-y} < 0,05$). Снижение концентрации apo-A-1 во всех трех исследуемых группах в сравнении с группой контроля ($p_1 < 0,001/p_{1M-y} < 0,001$, $p_5 < 0,001/p_{5M-y} < 0,001$, $p_6 < 0,05/p_{6M-y} < 0,05$). Увеличение концентрации apo-B в I группе в сравнении с показателями контроля ($p_1 < 0,05/p_{1M-y} < 0,05$), во II и III группах в сравнении с показателями I группы ($p_2 < 0,05/p_{2M-y} < 0,05$, $p_4 < 0,01/p_{4M-y} < 0,01$).

Таблица 7.2

Содержание apo-A-1 и apo-B в плазме крови

Показатель	Здоровые N=30	I группа N=30	II группа N=30	III группа N=30
apo-A-1 г/л	1,44±0,05 1,44±0,28 1,34; 1,15; 2,22	1,25±0,02 1,25±0,11 1,25; 1,02; 1,43 $p_1 < 0,001/p_{1M-y} < 0,001$	1,23±0,02 1,22±0,11 1,34; 0,94; 1,41 $p_5 < 0,001/p_{5M-y} < 0,001$	1,24 ±0,04 1,24 ±0,24 1,13; 1,01; 1,71 $p_6 < 0,05/p_{6M-y} < 0,001$
apo-B г/л	1,15 ± 0,03 1,15 ± 0,17 1,21; 0,71; 1,4	1,19±0,03 1,19±0,19 1,22; 0,71; 1,53 $p_1 < 0,05/p_{1M-y} < 0,05$	1,29±0,02 1,29±0,11 1,33; 0,94; 1,41 $p_2 < 0,05/p_{2M-y} < 0,05$	1,30±0,03 1,30±0,21 1,42; 0,76; 1,49 $p_4 < 0,01/p_{4M-y} < 0,01$
Коэф. apo-B/apo-A-1	0,825±0,04 0,825±0,24 0,78; 0,46; 1,78	0,929±0,04 0,929±0,24 0,96; 0,03; 1,37	1,097±0,03 1,097±0,21 1,15; 0,57; 1,37 $p_2 < 0,05/p_{2M-y} < 0,05$	1,096±0,05 1,096±0,032 1,13; 0,55; 1,46 $p_4 < 0,05/p_{4M-y} < 0,05$

Примечания:

p – уровень значимости достоверности различий по критерию Стьюдента,
 p_{M-y} – уровень значимости достоверности различий по критерию Манна – Уитни;
 p_1 – достоверность различий у здоровых (контроль) относительно показателей у больных СД типа 2 в стадии компенсации (I группа);
 p_2 – достоверность различий у больных СД типа 2 в стадии компенсации (I группа) относительно показателей больных СД типа 2 в стадии субкомпенсации (II группа);
 p_3 – достоверность различий у больных СД типа 2 в стадии субкомпенсации (II группа) относительно показателей больных СД типа 2 в стадии декомпенсации (III группа);
 p_4 – достоверность различий у больных СД типа 2 в стадии компенсации (I группа) относительно показателей больных СД типа 2 в стадии декомпенсации (III группа);
 p_5 – достоверность различий у здоровых (контроль) относительно показателей у больных СД типа 2 в стадии субкомпенсации (II группа);
 p_6 – достоверность различий у здоровых (контроль) относительно показателей у больных СД типа 2 в стадии декомпенсации (III группа).

Определив соотношение концентрации триглицеридов к ЛПВП в плазме крови, можно рассчитать коэффициент инсулинорезистентности $-K_{ip}$. Полученные данные (табл. 7.3), свидетельствуют о достоверном увеличении K_{ip} в I группе в сравнении с показателями K_{ip} условно здоровых лиц ($p_1 < 0,001/p_{1M-y} < 0,001$), в II группе в сравнении с показателями K_{ip} I группы ($p_2 < 0,05$); в III группе в сравнении с показателями K_{ip} I и II групп ($p_3 < 0,05/p_{3M-y} < 0,05$, $p_4 < 0,001/p_{4M-y} < 0,001$).

Таблица 7.3

Коэффициент к инсулинорезистентности

Показатель	Здоровые N=30	I группа N=30	II группа N=30	III группа N=30
K_{ip} , инсулинорезистентность	0,63±0,02 0,63±0,16 0,62; 0,4; 1,31	1,98±0,27 1,98±1,55 1,58; 0,63; 8,88 $p_1 < 0,001/p_{1M-y} < 0,001$	2,89±0,28 2,89±1,59 2,72; 0,66; 7,77 $p_2 < 0,05/p_{2M-y} < 0,05$	4,09±0,36 4,09±1,97 3,84; 0,73; 10,2 $p_3 < 0,05/p_{3M-y} < 0,05$ $p_4 < 0,001/p_{4M-y} < 0,001$

Примечания:

p – уровень значимости достоверности различий по критерию Стьюдента,
 p_{M-y} – уровень значимости достоверности различий по критерию Манна – Уитни;
 p_1 – достоверность различий у здоровых (контроль) относительно показателей у больных СД типа 2 в стадии компенсации (I группа);
 p_2 – достоверность различий у больных СД типа 2 в стадии компенсации (I группа) относительно показателей больных СД типа 2 в стадии субкомпенсации (II группа);
 p_3 – достоверность различий у больных СД типа 2 в стадии субкомпенсации (II группа) относительно показателей больных СД типа 2 в стадии декомпенсации (III группа).

Определив содержание в крови ЛПВП, можно рассчитать холестеринный коэффициент атерогенности (Кхс) по А.Н. Климову: $K_{xc} = \text{общий ХС} - \text{ЛПВП} / \text{ЛПВП}$. Кхс практически отражает соотношение атерогенных липопротеинов к содержанию антиатерогенных липопротеинов в плазме крови.

K_{xc} достоверно выше (табл. 7.4) в I группе в сравнении с показателями контроля ($p_1 < 0,001/p_{1M-y} < 0,001$), во II группе в сравнении с показателями I группы ($p_2 < 0,05/p_{2M-y} < 0,05$), в III группе в сравнении с показателями I и II групп ($p_3 < 0,05/p_{3M-y} < 0,05$, $p_4 < 0,001/p_{4M-y} < 0,001$).

Репрезентативные обучающие выборки для нейро-ЭВМ были представлены 4-мя группами наблюдаемых: I группа – больные СД-2 типа в стадии компенсации, II группа – больные СД-2 типа в стадии субкомпенсации, III группа – больные СД-2 типа в стадии субкомпенсации и группа условно здоровых лиц (в каждой группе по 30 человек).

Таблица 7.4
K_{xc} - холестериновый коэффициент атерогенности

Показатель	Здоровые N=30	I группа N=30	II группа N=30	III группа N=30
K _{xc}	2,008 ± 0,099 2,008 ± 0,542 1,97; 1,23; 3,7	3,735 ± 0,248 3,735 ± 1,363 3,57; 1,05; 6,44 p ₁ < 0,001/ P _{1M-y} < 0,001	4,395 ± 0,205 4,395 ± 1,125 4,45; 1,81; 6,8 p ₂ < 0,05/ P _{2M-y} < 0,05	6,250 ± 0,430 6,250 ± 2,373 6,16; 2,6; 14,5 p ₃ < 0,001/ P _{3M-y} < 0,001 P ₄ < 0,001/ P _{4M-y} < 0,001

Примечания:

p – уровень значимости достоверности различий по критерию Стьюдента,
P_{M-y} – уровень значимости достоверности различий по критерию Манна – Уитни;
p₁ – достоверность различий у здоровых (контроль) относительно показателей у больных СД типа 2 в стадии компенсации (I группа);
p₂ – достоверность различий у больных СД типа 2 в стадии компенсации (I группа) относительно показателей больных СД типа 2 в стадии субкомпенсации (II группа);
p₃ – достоверность различий у больных СД типа 2 в стадии субкомпенсации (II группа) относительно показателей больных СД типа 2 в стадии декомпенсации (III группа).

Для этих 4-х групп была поставлена задача идентификации на основе исследуемых параметров углеводно-липидного обмена клинических вариантов СД-2 типа (рис. 7.2-7.9, табл. 7.5-7.12).

Здесь (для представленных рис. 7.2-7.9, табл. 7.5-7.17) под символами (X₁ ... X₁₃) понимаются следующие показатели: X₁ – С – пептид (мг/мл); X₂ – HbA1c (%); X₃ – общий ХС (ммоль/л); X₄ – β-ЛП (г/л); X₅ – апо-А-1 (г/л); X₆ – апо-В (г/л); X₇ – коэффициент апо-В/апо-А-1; X₈ – ЛПВП (ммоль/л); X₉ – ЛПНП (ммоль/л); X₁₀ – ФЛ (ммоль/л); X₁₁ – ТГЛ (ммоль/л); X₁₂ – к.инсулинорезистентности; X₁₃ – K_{xc} – холестериновый коэффициент атерогенности.

Как видно из рис. 7.2 и табл. 7.5 особую значимость в диагностике различий между выборками больных СД-2 типа различными клиническими вариантами течения и условно здоровыми лицами (для всех 4-х групп) представляют следующие показатели анализируемых параметров порядка: ЛПВП (X₈), β-ЛП (X₄), HbA1c (X₂), ТГЛ (X₁₁); к.инсулинорезистентности (X₁₂), K_{xc} – холестериновый коэффициент атерогенности (X₁₃), общий ХС (X₃).

Важный аспект результатов исследования, получаемых с помощью нейрокомпьютинга, выявление тех параметров, использование которых малоцелесообразно на данном этапе идентификации различий между репрезентативными выборками (больными СД-2 типа различными клиническими

вариантами течения и условно здоровыми лицами (для всех 4-х групп)). Такие исследуемые параметры как С – пептид (X₁), апо-А-1 (X₅), апо-В (X₆), коэффициент апо-В/апо-А-1 (X₇), ЛПНП (X₉), ФЛ (X₁₀) имеют наименьшее значение при идентификации выявляемых различий (значимость менее 20 % от максимально значимого вопроса).

Сравнение всех 7-х представленных графиков выявило существенное различие весовых коэффициентов (значимости) исследуемых параметров порядка кластера, характеризующего углеводно-липидный обмен (компонентов x, вектора состояния больных СД) для всех 3-х клинических вариантов течения СД-2 типа в сравнении с условно здоровыми лицами.



Рис. 7.2. Результаты ранжирования 13-ти клинико-лабораторных признаков углеводно-липидного кластера, (компонент x_i вектора состояния организма человека – ВСОЧ) при использовании нейро-ЭВМ (настройки нейросети) с целью сравнения параметров порядка 4-х групп: условно здоровых лиц (группа контроля) и больных СД-2 типа с различными клиническими вариантами течения (I группа, субкомпенсации (II группа) и декомпенсации (III группа)).

Таблица 7.5
Весовые коэффициенты компонентов x_i параметров углеводно-липидного кластера, определяющего вектор состояния организма условно здоровых лиц и больных СД 2 типа с различными клиническими вариантами течения (для всех 4-х групп)

x1	x2	x3	x4	x5	x6	x7
0.109	0.465	0.346	0.694	0.138	0.15	0.085
x8	x9	x10	x11	x12	x13	
0.71	0.089	0.117	0.357	0.283	0.282	



Рис. 7.3. Результаты ранжирования 13-ти клинико-лабораторных признаков углеводно-липидного кластера (компонент x_i вектора состояния организма человека – ВСОЧ) при использовании нейро-ЭВМ (настройки нейросети) с целью сравнения параметров порядка условно здоровых лиц и больных СД-2 типа в стадии компенсации (I группа).

Таблица 7.6

Весовые коэффициенты компонентов x_i параметров углеводно-липидного кластера, определяющего вектор состояния организма условно здоровых лиц (группа контроля) и больных СД-2 типа в стадии компенсации (I группа)

x1	x2	x3	x4	x5	x6	x7
0.228	0.417	0.406	0.228	0.668	0.074	0.071

x8	x9	x10	x11	x12	x13
0.47	0.36	0.369	0.556	0.054	0.309

Из представленного рис. 7.3 и табл. 7.6 видно, что для идентификации различий между группами условно здоровых лиц и больных СД-2 типа в стадии компенсации (I группа) должны использоваться признаки имеющие существенную диагностическую значимость: апо-А-1 (X_5), ТГЛ (X_{11}), ЛПВП (X_8); общий ХС (X_2); HbA1c (X_7).

Ранжирование диагностических признаков, используемых для идентификации различий условно здоровых лиц (группа контроля) и больных СД-2 типа в стадии субкомпенсации (II группа) показало существенную диагностическую значимость следующих параметров диагностических признаков ТГЛ (X_{11}), K_{xc} – холестеринный коэффициент атерогенности (X_{13}), HbA1c (X_7), коэффициент апо-В/апо-А-1 (X_7), ЛПВП (X_8), коэффициент апо-В/апо-А-1 (X_7).



Рис. 7.4. Результаты ранжирования 13-ти клинико-лабораторных признаков углеводно-липидного кластера, (компонент x_i вектора состояния организма человека – ВСОЧ) при использовании нейро-ЭВМ (настройки нейросети) с целью сравнения параметров порядка условно здоровых лиц (группа контроля) и больных СД-2 типа в стадии субкомпенсации (II группа).

Таблица 7.7

Весовые коэффициенты компонентов x_i параметров углеводно-липидного кластера, определяющего вектор состояния организма условно здоровых лиц (группа контроля) и больных СД-2 типа в стадии субкомпенсации (II группа)

x1	x2	x3	x4	x5	x6	x7
0.121	0.558	0.172	0.238	0.462	0.156	0.543

x8	x9	x10	x11	x12	x13
0.497	0.063	0.153	0.642	0.469	0.561



Рис. 7.5. Результаты ранжирования 13-ти клинико-лабораторных признаков углеводно-липидного кластера, (компонент x_i вектора состояния организма человека – ВСОЧ) при использовании нейро-ЭВМ (настройки нейросети) с целью сравнения параметров порядка условно здоровых лиц (группа контроля) и больных СД-2 типа в стадии декомпенсации (III группа)).

Таблица 7.8
Весовые коэффициенты компонентов x_i параметров углеводно-липидного кластера, определяющего вектор состояния организма условно здоровых лиц (группа контроля) и больных СД-2 типа в стадии декомпенсации (III группа)

x_1	x_2	x_3	x_4	x_5	x_6	x_7
0.518	0.843	0.32	0.349	0.333	0.228	0.377

x_8	x_9	x_{10}	x_{11}	x_{12}	x_{13}
0.517	0.559	0.574	0.24	0.249	0.268

Как видно из рис. 7.5 и табл. 7.8 особую значимость в диагностике различий между выборками больных СД-2 типа в стадии декомпенсации и условно здоровыми лицами представляют следующие показатели анализируемых параметров порядка: HbA1c (X_2); общий ХС (X_3); ЛПНП (X_6); С-пептид (X_1), ЛПВП (X_8). Именно эти 5 основных показателей обеспечивают диагностику существенных различий между группой условно здоровых лиц и больными СД-2 типа в стадии декомпенсации.

Важным аргументом в пользу обоснованного выбора исследуемых критериев для диагностики различий между репрезентативными выборками служит отсутствие признаков, имеющих наименьшее значение при идентификации выявляемых различий (значимость которых равна 0 или менее 20 % от максимально значимого вопроса).

Ранжирование параметров порядка, входящих в кластер углеводно-липидного обмена, применительно к идентификации клинических вариантов течения СД-2 типа, а именно стадии компенсации и субкомпенсации, показало существенную диагностическую значимость следующих диагностических признаков (рис. 7.6 и табл. 7.9): HbA1c (X_2), β -ЛП (X_4), ЛПВП (X_8), апо-А-1 (X_5), С-пептид (X_1).



Рис. 7.6. Результаты ранжирования 13-ти клинико-лабораторных признаков углеводно-липидного кластера, (компонент x_i вектора состояния организма человека - ВСОЧ) при использовании нейро-ЭВМ (настройки нейросети) с целью сравнения параметров порядка больных СД-2 типа в стадии компенсации (I группа) и больных СД-2 типа в стадии субкомпенсации (II группа).

Таблица 7.9
Весовые коэффициенты компонентов x_i параметров углеводно-липидного кластера, определяющего вектор состояния организма больных СД-2 типа в стадии компенсации (I группа) и больных СД-2 типа в стадии субкомпенсации (II группа)

x_1	x_2	x_3	x_4	x_5	x_6	x_7
0.374	0.843	0.351	0.695	0.526	0.349	0.428

x_8	x_9	x_{10}	x_{11}	x_{12}	x_{13}
0.547	0.193	0.282	0.255	0.373	0.24

Идентификация клинических вариантов СД-2 типа: компенсации и субкомпенсации, выявила существенную диагностическую значимость тех же диагностических признаков, которые должны быть использованы при диагностике различий СД-2 типа в стадии компенсации и субкомпенсации, но с несколько иными, но не менее значимыми весовыми коэффициентами (рис. 7.7 и табл. 7.10): β -ЛП (X_4), HbA1c (X_2), ЛПВП (X_8), а также апо-В (X_6), инсулинорезистентности (X_{12}) и HbA1c (X_2).



Рис. 7.7. Результаты ранжирования 13-ти клинико-лабораторных признаков углеводно-липидного кластера, (компонент x_i вектора состояния организма человека - ВСОЧ) при использовании нейро-ЭВМ (настройки нейросети) с целью сравнения параметров порядка больных СД-2 типа в стадии компенсации (I группа) и больных СД-2 типа в стадии декомпенсации (III группа).

Таблица 7.10
Весовые коэффициенты компонентов x_i параметров углеводно-липидного кластера, определяющего вектор состояния организма больных СД-2 типа в стадии компенсации (I группа) и больных СД-2 типа в стадии декомпенсации (III группа)

x_1	x_2	x_3	x_4	x_5	x_6	x_7
0.209	0.402	0.274	0.746	0.28	0.409	0.314

x_8	x_9	x_{10}	x_{11}	x_{12}	x_{13}
0.573	0.092	0.242	0.248	0.362	0.594

Для идентификации различий между группами больных СД-2 типа в стадии субкомпенсации (II группа) и декомпенсации (III группа) должны быть использованы параметры порядка, имеющие наибольшую диагностическую значимость (рис. 7.8 и табл. 7.11): общий ХС (X_3); ЛПВП (X_8); β -ЛП (X_4); С – пептид (X_1); ЛПНП (X_9).



Рис. 7.8. Результаты ранжирования 13-ти клинико-лабораторных признаков углеводно-липидного кластера, (компонент x_i вектора состояния организма человека – ВСОЧ) при использовании нейро-ЭВМ (настройки нейросети) с целью выделения параметров порядка достаточных для идентификации 4-х репрезентативных выборок: условно здоровых лиц (группа контроля) и больных СД-2 типа с различными клиническими вариантами течения (компенсации (I группа), субкомпенсации (II группа) и декомпенсации (III группа)).

Таблица 7.11

Весовые коэффициенты компонентов x_i параметров углеводно-липидного кластера, определяющего вектор состояния организма больных СД-2 типа в стадии компенсации (I группа) и больных СД-2 типа в стадии субкомпенсации (II группа)

x1	x2	x3	x4	x5	x6	x7
0.518	0.377	0.652	0.591	0.131	0.11	0.183
x8	x9	x10	x11	x12	x13	
0.623	0.55	0.366	0.257	0.066	0.306	

Основываясь на результатах ранжирования диагностических признаков, полученных в процессе решения задачи минимизации с использованием нейросетевых технологий (рис.7.9., табл. 7.12) в диагностические алгоритмы для идентификации различий между группами больных СД-2 типа с различными клиническими вариантами течения и группой условно здоровых лиц обязательно должны быть включены минимальный стандарт следующие критерии: HbA1c (X_2), ЛПВП (X_8), С – пептид (X_1), ЛПНП (X_9), коэффициент апо-B/апо-A-1 (X_4), общий ХС (X_3), ФЛ (X_{10}), β -ЛП (X_4), апо-A-1 (X_8). Именно эти диагностические критерии являются решением и собственно параметрами порядка для данной задачи системного синтеза (выделения параметров порядка достаточных для идентификации 4-х репрезентативных выборок), базирующейся на данных системного анализа.



Рис. 7.9. Решение задачи минимизации: результаты ранжирования 13-ти клинико-лабораторных признаков углеводно-липидного кластера (компонент x_i вектора состояния организма человека – ВСОЧ) при использовании нейро-ЭВМ (настройки нейросети) с целью выделения параметров порядка достаточных для идентификации 4-х репрезентативных выборок: условно здоровых лиц (группа контроля) и больных СД-2 типа с различными клиническими вариантами течения (компенсации (I группа), субкомпенсации (II группа) и декомпенсации (III группа)).

Таблица 7.12

Решение задачи минимизации: весовые коэффициенты компонентов x_i параметров углеводно-липидного кластера, определяющего вектор состояния организма, условно здоровых лиц и больных СД 2 типа с различными клиническими вариантами течения (для всех 4-х групп)

X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7
0,546	0,875	0,412	0,311	0,301	0	0,451
X8	X9	X10	x11	x12	x13	
0,532	0,657	0,345	0,257	0,066	0,306	

В результате использования запатентованной программы идентификации параметров аттракторов поведения вектора состояния биосистем в 5-мерном пространстве были получены 5 таблиц, отражающие результаты обработки данных аттрактора «кластер: показатели углеводно-липидного обмена» больных СД-2 типа с различными клиническими вариантами течения (обобщенно для всех исследуемых групп и с ранжированием по степени компенсации углеводного обмена), а также условно здоровых лиц (таблицы 7.13–7.17), представляющие размеры каждого из интервалов Δx_i для соответствующих параметров порядка x_i и показатели асимметрии (Asy-try) для каждой координаты x_i . В этих таблицах представлены размеры этих интервалов (колонки Interval X1...), число параметров порядка ($m = 13$).

Итоговые значения (по всем координатам) показателя асимметрии (rX) и общий объем многомерного параллелепипеда V (General V value), которые в результате дают представление о параметрах.

Таблица 7.13

Результаты обработки данных аттрактора кластера «показатели углеводно-липидного обмена» больных СД-2 типа с различными клиническими вариантами течения в 13-мерном фазовом пространстве

Number of measures: 90 Number of Phase plane dimension $m = 13$ General asymmetry value $rX = 437.348$	
Interval $X1 = 630$	Asymmetry $rX1 = 0.3127$
Interval $X2 = 96$	Asymmetry $rX2 = 0.0729$
Interval $X3 = 800$	Asymmetry $rX3 = 0.1475$
Interval $X4 = 999$	Asymmetry $rX4 = 0.1006$
Interval $X5 = 77$	Asymmetry $rX5 = 0.0714$
Interval $X6 = 96$	Asymmetry $rX6 = 0.1563$
Interval $X7 = 267$	Asymmetry $rX7 = 0.1067$
Interval $X8 = 590$	Asymmetry $rX8 = 0.2203$
Interval $X9 = 690$	Asymmetry $rX9 = 0.0609$
Interval $X10 = 590$	Asymmetry $rX10 = 0.2186$
Interval $X11 = 734$	Asymmetry $rX11 = 0.2030$
Interval $X12 = 957$	Asymmetry $rX12 = 0.2011$
Interval $X13 = 1450$	Asymmetry $rX13 = 0.1248$
General V value = $2.33E+0034$	

Из представленных данных (табл. 7.13-7.14) видно, что общий объем параллелепипеда (General V value), ограничивающего аттрактор кластера «показатели углеводно-липидного обмена» у больных СД-2 типа с различными клиническими вариантами течения (без ранжирования по степени компенсации углеводного обмена) в 13-мерном фазовом пространстве равен $2.33E+0034$, что значительно (на несколько порядков) превышает таковой для условно здоровых лиц (General V value = $1.02E+0027$); общий показатель асимметрии (rX) для этой же обобщенной группы 437.348, что более чем в 5 раз превышает аналогичный показатель группы контроля ($rX = 79.582$).

Таблица 7.14

Результаты обработки данных аттрактора кластера «показатели углеводно-липидного обмена» условно здоровых лиц в 13-мерном фазовом пространстве

группа контроля	
Number of measures: 30 Number of Phase plane dimension $m = 13$ General asymmetry value $rX = 79.582$	
Interval $X1 = 227$	Asymmetry $rX1 = 0.0859$
Interval $X2 = 13$	Asymmetry $rX2 = 0.0385$
Interval $X3 = 200$	Asymmetry $rX3 = 0.0650$
Interval $X4 = 280$	Asymmetry $rX4 = 0.1143$
Interval $X5 = 107$	Asymmetry $rX5 = 0.2290$
Interval $X6 = 69$	Asymmetry $rX6 = 0.1377$
Interval $X7 = 132$	Asymmetry $rX7 = 0.2197$
Interval $X8 = 91$	Asymmetry $rX8 = 0.1154$
Interval $X9 = 340$	Asymmetry $rX9 = 0.0500$
Interval $X10 = 99$	Asymmetry $rX10 = 0.1061$
Interval $X11 = 83$	Asymmetry $rX11 = 0.2229$
Interval $X12 = 101$	Asymmetry $rX12 = 0.1733$
Interval $X13 = 247$	Asymmetry $rX13 = 0.1842$
General V value = $1.02E+0027$	

На следующем этапе мы проводили сравнительный анализ результатов обработки данных аттрактора «кластер: показатели углеводно-липидного обмена» для больных СД-2 типа с различными клиническими вариантами течения: стадии компенсации (I группа), субкомпенсации (II группа) и декомпенсации (III группа) углеводного обмена и условно здоровых лиц (группа контроля) в 13-мерном фазовом пространстве (табл. 7.15-7.17).

Наибольший общий объем параллелепипеда – General V value, ограничивающего аттрактор «кластер: показатели углеводно-липидного обмена» в 13-мерном фазовом пространстве у больных III группы (General V value = $4.33E+0031$), что превышает таковой для I группы (General V value = $2.29E+0030$), II группы (General V value = $4.33E+0030$) и для группы контроля (General V value = $1.02E+0027$). В то время как общий показатель асимметрии (General asymmetry value rX) наибольший у больных СД-2 типа в стадии компенсации – I группы – ($rX = 367.708$) и больных СД-2 типа в стадии субкомпенсации – II группы ($rX = 312.288$), что превышает таковой для больных СД-2 типа в стадии декомпенсации – III группы ($rX = 293.829$) и для группы контроля ($rX = 79.582$).

Таблица 7.15

Результаты обработки данных аттрактора кластера
«показатели углеводно-липидного обмена» больных СД-2 типа
в стадии компенсации в 13-мерном фазовом пространстве

I группа	
Number of measures: 30 Number of Phase plane dimension m = 13 General asymmetry value rX = 367.708	
Interval X1 = 462	Asymmetry rX1 = 0.1450
Interval X2 = 27	Asymmetry rX2 = 0.2407
Interval X3 = 370	Asymmetry rX3 = 0.0216
Interval X4 = 770	Asymmetry rX4 = 0.1078
Interval X5 = 41	Asymmetry rX5 = 0.0610
Interval X6 = 82	Asymmetry rX6 = 0.0976
Interval X7 = 134	Asymmetry rX7 = 0.1716
Interval X8 = 100	Asymmetry rX8 = 0.1500
Interval X9 = 620	Asymmetry rX9 = 0.0887
Interval X10 = 71	Asymmetry rX10 = 0.0634
Interval X11 = 730	Asymmetry rX11 = 0.2836
Interval X12 = 825	Asymmetry rX12 = 0.3364
Interval X13 = 539	Asymmetry rX13 = 0.0009
General V value = 2.29E+0030	

Нужно отметить принципиальное отличие результатов обработки аттрактора «показатели углеводно-липидного обмена» от результатов обработки аттрактора «показатели иммунологического статуса» больных СД-2 типа с различными клиническими вариантами течения. Именно у больных СД-2 типа в стадии декомпенсации – III группа – наблюдается наименьший показатель General V value не только в сравнении с показателями больных I и II групп, но и условно здоровых лиц, когда все основные показатели расширенной иммунограммы для всех больных III группы попадают в некоторую весьма ограниченную область фазового пространства, где не допускается существенная вариация значений.

Представим краткие выводы по этому кластеру СД-2.

1. Анализ составляющих метаболического синдрома, характеризующих дислипидемию у больных сахарным диабетом 2 типа с различными клиническими вариантами течения (в зависимости от степени компенсации углеводного обмена), постоянно проживающих в неблагоприятных условиях Севера РФ, выявил достоверные маркеры уже имеющегося и развивающегося атеросклероза.

Таблица 7.16

Результаты обработки данных аттрактора кластера
«показатели углеводно-липидного обмена» больных СД-2 типа
в стадии субкомпенсации в 13-мерном фазовом пространстве

II группа	
Number of measures: 30 Number of Phase plane dimension m = 13 General asymmetry value rX = 312.288	
Interval X1 = 370	Asymmetry rX1 = 0.3432
Interval X2 = 11	Asymmetry rX2 = 0.0455
Interval X3 = 800	Asymmetry rX3 = 0.2138
Interval X4 = 109	Asymmetry rX4 = 0.3073
Interval X5 = 47	Asymmetry rX5 = 0.2660
Interval X6 = 80	Asymmetry rX6 = 0.1625
Interval X7 = 180	Asymmetry rX7 = 0.3333
Interval X8 = 520	Asymmetry rX8 = 0.0538
Interval X9 = 207	Asymmetry rX9 = 0.0797
Interval X10 = 590	Asymmetry rX10 = 0.1458
Interval X11 = 711	Asymmetry rX11 = 0.1864
Interval X12 = 499	Asymmetry rX12 = 0.0170
Interval X13 = 800	Asymmetry rX13 = 0.1813
General V value = 4.33E+0030	

2. Использование нейрокompьютеров в современной клинике позволяет решать задачи как системного анализа – ранжирование значимости диагностических признаков, так и системного синтеза – выявление собственно параметров порядка, определяющих характер (клинический вариант) заболевания и нозологическую дифференциацию. Успешность такого подхода демонстрируется в данной работе.

3. Использование разработанных алгоритмов идентификации параметров аттракторов углеводно-липидного обмена в 13-мерном фазовом пространстве состояний, обеспечивает диагностику клинических вариантов течения СД-2 типа по степени тяжести (компенсации, субкомпенсации и декомпенсации), а также собственно нозологическую идентификацию заболевания (идентификацию различий между здоровыми и больными СД-2 типа).

4. Разработанные алгоритмы и компьютерную программу целесообразно применять в современной клинике при диагностике углеводных и липидных нарушений гомеостаза, присущих метаболическому синдрому для осуществления дифференциальной нозологической диагностики как вида заболевания, так и клинического варианта течения заболевания.

Таблица 7.17

Результаты обработки данных аттрактора кластера
«показатели углеводно-липидного обмена» больных СД-2 типа
в стадии декомпенсации в 13-мерном фазовом пространстве

III группа	
Number of measures: 30 Number of Phase plane dimension m = 13 General asymmetry value rX = 293.829	
Interval X1 = 630	Asymmetry rX1 = 0.2952
Interval X2 = 55	Asymmetry rX2 = 0.0636
Interval X3 = 350	Asymmetry rX3 = 0.0657
Interval X4 = 580	Asymmetry rX4 = 0.1293
Interval X5 = 70	Asymmetry rX5 = 0.1571
Interval X6 = 73	Asymmetry rX6 = 0.2397
Interval X7 = 91	Asymmetry rX7 = 0.1044
Interval X8 = 110	Asymmetry rX8 = 0.0364
Interval X9 = 660	Asymmetry rX9 = 0.1076
Interval X10 = 211	Asymmetry rX10 = 0.0308
Interval X11 = 630	Asymmetry rX11 = 0.1444
Interval X12 = 947	Asymmetry rX12 = 0.1452
Interval X13 = 1450	Asymmetry rX13 = 0.0779
General V value = 4.33E+0031	

7.2. Системный анализ и синтез в исследованиях критериев кластера
анемического синдрома диабетических ангиопатий и их роль в
диагностике метаболических нарушений у больных СД-2 типа с
различными клиническими вариантами течения.

Исследование этого кластера ВСОЧ показало, при СД феномен глюкотоксичности ведет к изменению функциональных и морфологических свойств эритроцитов. Изменения в системе эритрона выражаются в комплексе нарушений, обусловленных повышением гликированного гемоглобина и белков мембраны эритроцита, а также нарушении патохимических свойств мембран. Это ведет к нарушению устойчивости эритроцитов и их способности к деформации, что приводит к изменению размеров, формы и повышением склонности к гемолизу клеток красной крови.

Изменение эритроцитарных показателей у больных СД-2 с различными клиническими вариантами течения представлено в табл.7.18. Количество эритроцитов в крови (RBC, $1 \times 10^{12}/л$) – один из наиболее важных показателей системы крови. Снижение количества эритроцитов в крови является одним из критериев анемии. Исследование не выявило различий в содержании эритроцитов в исследуемых группах больных СД-2 типа.

Средний объем эритроцита (Mean Corpuscular Volume, MCV) – средняя величина объема эритроцитов, измеряемая в фемтолитрах (fl) или кубических микрометрах ($мкм^3$). Гематологический анализатор MCV вычисляется делением суммы клеточных объемов на число эритроцитов ($MCV = Ht (\%) \times 10 / RBC (1 \times 10^{12} / л; fl)$). Клиническое значение MCV аналогично изменению однонаправленных изменений цветового показателя и содержания гемоглобина в эритроците (MCH), так обычно макроцитарные анемии являются одновременно гиперхромными (или нормохромными), а микроцитарные – гипохромными. MCV является характеристикой типа анемии.

Исследование выявило уменьшение среднего корпускулярного объема эритроцита (MCV fl) у больных СД 2 типа в стадии субкомпенсации ($MCV_{II} = 83,54 \pm 1,10 fl$) в сравнении с показателями здоровых ($MCV_K = 88,50 \pm 0,87 fl$, $p_2 < 0,01$; $P_{SM-Y} < 0,01$), и больных в стадии декомпенсации углеводного обмена ($MCV_{III} = 76,39 \pm 3,12 fl$) в сравнении с показателями здоровых ($p_6 < 0,01$) и больных СД 2 типа в стадии компенсации ($MCV_I = 85,04 \pm 1,67 fl$, $p_4 < 0,05$; $P_{SM-Y} < 0,05$).

Среднее содержание гемоглобина в эритроците (Mean Corpuscular Hemoglobin, MCH) в пикограммах вычисляется по содержанию гемоглобина и числу эритроцитов ($MCH = Hb (г/л) / RBC (\times 10^{12} / л; пг)$). Это показатель степени насыщения эритроцитов гемоглобином. MCH самостоятельного значения не имеет и всегда соотносится с MCV и средней концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC). На основании этих показателей различают нормо-, гипер- или нормохромные анемии.

Таблица 7.18

**Эритроцитарные показатели
у больных СД-2 с различными клиническими вариантами течения**

Показатель	Здоровые N=30	I группа N=30	II группа N=30	III группа N=30
Кол-во эритроцитов (RBC, 1×10^{12} /л)	4.45 ± 0.12 4,45 ± 0,68 4,41; 1,96; 6,18	4.45 ± 0.12 4,45 ± 0,68 4,4; 2; 6,2	4.58 ± 0.07 4,58 ± 0,38 4,62; 3,99; 5,45	4.46 ± 0.06 4,46 ± 0,35 4,55; 3,82; 5,1
Средний корпускулярный объем эритроцита (fl)	88.50 ± 0.87 88,50 ± 4,76 89,2; 79,1; 98,1	85.04 ± 1.67 85,04 ± 9,14 86,35; 64,4; 100,6	83.54 ± 1.10 83,54 ± 6,06 84,25; 64,2; 91,1 $p_5 < 0,01$ / $p_{5M-y} < 0,01$	76.39 ± 3.12 76,39 ± 17,09 $p_4 < 0,05$ / $p_{4M-y} < 0,05$ / $p_6 < 0,01$ / $p_{6M-y} < 0,01$
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (pg)	29.29 ± 0.23 29,29 ± 1,29 29,2; 27,1; 32,9	29.76 ± 0.64 29,76 ± 3,55 30,7; 21,1; 34,7	28.22 ± 0.36 28,22 ± 1,98 $p_2 < 0,05$ / $p_{2M-y} < 0,05$ / $p_5 < 0,01$ / $p_{5M-y} < 0,01$	27.54 ± 0.46 27,54 ± 2,53 $p_4 < 0,01$ / $p_{4M-y} < 0,01$ / $p_6 < 0,001$ / $p_{6M-y} < 0,001$
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (g/dl)	34.50 ± 0.16 34,50 ± 0,87 34,8; 32,7; 35,6	34.08 ± 0.23 34,08 ± 1,2 33,6,5; 31,9; 36,2	33.82 ± 0.18 33,82 ± 1,03 33,7; 32,1; 36,1 $p_5 < 0,01$ / $p_{5M-y} < 0,01$	33.31 ± 0.14 33,31 ± 0,79 33,2; 32,0; 34,5 $p_3 < 0,05$ / $p_{3M-y} < 0,05$ / $p_4 < 0,01$ / $p_{4M-y} < 0,01$ / $p_6 < 0,01$ / $p_{6M-y} < 0,01$
Распределение эритроцитов по объему (RDW, %)	13.26 ± 0.13 13,26 ± 0,76 13,1; 11,9; 14,3	12.82 ± 0.20 12,82 ± 1,22 12,45; 11,5; 16,1	12.87 ± 0.25 12,87 ± 1,41 12,6; 11,1; 19,0	12.35 ± 0.19 12,35 ± 1,08 $p_6 < 0,01$ / $p_{6M-y} < 0,01$
Гемоглобин (Hb, г/л)	137.0 ± 2.63 137,1 ± 10,87 136,5; 110; 156	136.80 ± 2.63 136,80 ± 14,44 138; 112; 166	133.20 ± 2.29 133,20 ± 12,56 131,5; 112; 166	121.20 ± 4.31 121,20 ± 23,65 122; 102; 145 $p_3 < 0,01$ / $p_{3M-y} < 0,01$ / $p_4 < 0,01$ / $p_{4M-y} < 0,01$ / $p_6 < 0,01$ / $p_{6M-y} < 0,01$
Гематокрит (Ht, %)	0.42 ± 0.00 0,42 ± 0,02 0,42; 0,38; 0,49	0.40 ± 0.00 0,40 ± 0,03 0,41; 0,32; 0,45 $p_1 < 0,01$ / $p_{3M-y} < 0,01$	0.41 ± 0.00 0,41 ± 0,04 0,43; 0,35; 0,47	0.39 ± 0.00 0,39 ± 0,04 0,38; 0,3; 0,49 $p_3 < 0,05$ / $p_{3M-y} < 0,05$ / $p_6 < 0,001$ / $p_{6M-y} < 0,01$

Примечания:

p – уровень значимости достоверности различий по критерию Стьюдента;
 p_{M-y} – уровень значимости достоверности различий по критерию Манна – Уитни;
 p_1 – достоверность различий у здоровых (контроль) относительно показателей у больных СД типа 2 в стадии компенсации (I группа);
 p_2 – достоверность различий у больных СД типа 2 в стадии компенсации (I группа) относительно показателей больных СД типа 2 в стадии субкомпенсации (II группа);
 p_3 – достоверность различий у больных СД типа 2 в стадии субкомпенсации (II группа) относительно показателей больных СД типа 2 в стадии декомпенсации (III группа);
 p_4 – достоверность различий у больных СД типа 2 в стадии декомпенсации (III группа) относительно показателей больных СД типа 2 в стадии декомпенсации (III группа);
 p_5 – достоверность различий у здоровых (контроль) относительно показателей у больных СД типа 2 в стадии субкомпенсации (II группа);
 p_6 – достоверность различий у здоровых (контроль) относительно показателей у больных СД типа 2 в стадии декомпенсации (III группа).

Среднее содержание гемоглобина в эритроците характеризуется снижением в группе больных СД-2 в стадии субкомпенсации ($MCH_{II} = 28,22 \pm 0,36$ пг) в сравнении с показателями больных СД-2 в стадии компенсации ($MCH_I = 29,76 \pm 0,64$ пг, $p_2 < 0,05/p_{2M-y} < 0,05$) и условно здоровых лиц ($MCH_K = 29,29 \pm 0,23$ пг, $p_5 < 0,01/p_{5M-y} < 0,01$); а также в группе больных в стадии декомпенсации углеводного обмена ($MCH_{III} = 27,54 \pm 0,46$ пг) в сравнении с показателями здоровых ($p_6 < 0,01/p_{6M-y} < 0,01$) и больных СД 2 типа в стадии компенсации ($p_3 < 0,05/p_{3M-y} < 0,05$).

Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration, MCHC) – показатель насыщенности их гемоглобином. MCHC вычисляется в пикограммах по содержанию гемоглобина и гематокрита ($MCHC = Hb (g/dl) \times 100 / Ht (\%)$; g/dl). MCHC используют для дифференциальной диагностики анемий. Снижение MCHC характерно для гипохромных анемий, повышение – для гиперхромных.

Средняя концентрация гемоглобина в эритроците характеризуется снижением в группе больных СД-2 в стадии субкомпенсации ($MCHC_{II} = 33,82 \pm 0,18$ г/дл) в сравнении с показателями условно здоровых лиц ($MCHC_K = 34,50 \pm 0,16$ г/дл, $p_4 < 0,01/p_{4M-y} < 0,01$); а также в группе больных в стадии декомпенсации углеводного обмена ($MCHC_{III} = 33,31 \pm 0,14$ г/дл) в сравнении с показателями здоровых ($p_6 < 0,01$) и больных СД 2 типа в стадии компенсации ($MCHC_I = 34,08 \pm 0,23$ г/дл, $p_3 < 0,05/p_{3M-y} < 0,05$) и субкомпенсации углеводного обмена ($p_3 < 0,05/p_{3M-y} < 0,05$).

Как было получено в наших исследованиях, иммунограмма больных СД-2 с различными клиническими вариантами течения характеризуется нарушениями характерных для вторичных комбинированных иммунодефицитов в сочетании со значительными дефектами интерлейкинзависимого иммуноструктурного дисбаланса. В частности, уровень интерлейкина-6, отражающий наличие аутоиммунного воспаления, увеличивается при СД-2 типа с различными клиническими вариантами течения. По данным Т.П. Боднар и соавт. (2003 г.) результатом иммунного воспаления сосудистой

стенки при диабетических ангиопатиях является усиленный синтез цитокинов, подавляющих экспрессию гена эритропоэтина в клетках почек и снижающих активность эритропоэза. Исследования выявили отрицательную коррелятивную связь между MCHC_{III} и концентрацией интерлейкина-6 (IL6) – $r = -0,38$, $p < 0,05$.

Показатель распределения эритроцитов по объёму (RDW) характеризует вариабельность объёма эритроцитов.

(RDW, %) = (Стандартное отклонение объёма эритроцитов, fl / MCV fl) × 100. Референтные величины RDW – 11,5 – 14,5%.

Высокое значение RDW означает гетерогенность популяции эритроцитов или наличия в крови нескольких популяций эритроцитов (например, после переливания крови).

Показатель распределения эритроцитов по объёму характеризуется снижением у больных в стадии декомпенсации углеводного обмена (RDW_{III} = 12,35 ± 0,19 %) в сравнении с показателями здоровых (RDW_K = 13,26 ± 0,13 %, $p_6 < 0,01$ / $p_{6M-Y} < 0,01$), но тем не менее этот показатель находится в интервале референтных величин.

Гемоглобин (Hb, г/л) – основной компонент эритроцитов, представляет сложный белок, состоящий из гема и белка глобина. Главная функция гемоглобин состоит в переносе кислорода от легких к тканям, а также выведении углекислого газа из организма и регуляции кислотно-основного состояния. Определение концентрации гемоглобина в крови играет важнейшую роль в диагностике анемий. Заключение о наличии анемий основывается на данных результатов определения концентрации гемоглобина и величины гематокрита в крови.

В группе больных СД-2 в стадии декомпенсации углеводного обмена уровень гемоглобина (Hb_{III} = 121,20 ± 4,31 г/л), что ниже аналогичных показателей здоровых (Hb_K = 137,0 ± 2,63 г/л, $p_6 < 0,01$ / $p_{6M-Y} < 0,01$), больных в стадии компенсации (Hb_I = 136,80 ± 2,63 г/л, $p_4 < 0,01$ / $p_{4M-Y} < 0,01$) и субкомпенсации (Hb_{II} = 133,20 ± 2,29 г/л, $p_3 < 0,01$ / $p_{3M-Y} < 0,01$).

Гематокрит (Ht, %) – объёмная фракция эритроцитов в цельной крови (соотношение объёмов эритроцитов и плазмы), которая зависит от количества и объёма эритроцитов.

Гематокрит характеризуется снижением в группе больных в стадии компенсации углеводного обмена (Ht_I = 0,40 ± 0,00 %) в сравнении с показателями здоровых (Ht_K = 0,42 ± 0,00 %, $p_1 < 0,05$ / $p_{1M-Y} < 0,01$); а также в группе больных в стадии декомпенсации углеводного обмена (Ht_{III} = 0,39 ± 0,00 %) в сравнении с показателями здоровых ($p_6 < 0,001$ / $p_{6M-Y} < 0,001$) и в группе больных в стадии субкомпенсации (Ht_{II} = 0,41 ± 0,00 %, $p_3 < 0,05$ / $p_{3M-Y} < 0,05$).

Системный анализ ранговой значимости показателей «анемический синдром» выявил существенную значимость в диагностике различий между выборками больных СД-2 типа и условно здоровых лиц (рис. 7.10, табл. 7.19) имеют следующие диагностические признаки: среднее содержание гемоглобина в эритроците (X_{3/7} = 0,786), средняя концентрация гемоглобина в

эритроците (X_{4/8} = 0,659), гемоглобин (X_{6/10} = 0,549). Следует подчеркнуть, что все анализируемые признаки были значимыми для идентификации различий между анализируемыми выборками (уровень ранговой значимости > 0,2).

Здесь (для рисунков 7.10– 7.17 и таблиц 7.19– 7.31) под символами (X_{1/5}... X_{7/11}) понимаются следующие показатели параметров порядка x_i : X_{1/5} – количество эритроцитов (RBC, 1×10^{12} /л); X_{2/6} – средний корпускулярный объём эритроцита (MCV, fl); X_{3/7} – среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH, pg); X_{4/8} – средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC, g/dl); X_{5/9} – показатель распределения эритроцитов по объёму (RDW, %); X_{6/10} – гемоглобин (Hb, г/л); X_{7/11} – гематокрит (Ht, %);

Нейрокомпьютерный анализ выявил существенную значимость в идентификации различий между выборками больных СД-2 типа в стадии субкомпенсации и условно здоровых лиц (рис. 7.11, табл. 7.20) следующих критериев: гематокрит (X_{7/11} = 0,889), средняя концентрация гемоглобина в эритроците (X_{4/8} = 0,702), среднее содержание гемоглобина в эритроците (X_{3/7} = 0,615).

Идентификация различий между группами выборками больных СД-2 типа в стадии декомпенсации и условно здоровых лиц (рис. 7.12, табл. 7.21) может быть основана на анализе следующих критериев: гематокрите (X_{7/11} = 0,909), средней концентрации гемоглобина в эритроците (X_{4/8} = 0,892), количестве эритроцитов (X_{1/5} = 0,735), концентрации гемоглобина (X_{6/10} = 0,731).



Рис. 7.10. Результаты ранжирования 7-ми компонент x_i кластера «анемический синдром», определяющих вектор состояния организма человека – ВСОЧ при использовании нейро-ЭВМ (настройки нейросети) с целью сравнения параметров порядка у условно здоровых лиц и больных СД-2 типа в стадии компенсации (I группа).

Таблица 7.19

Весовые коэффициенты компонентов x_i параметров кластера «анемический синдром», определяющего вектор состояния организма условно здоровых лиц и больных СД 2 типа в стадии компенсации

X1/5	X2/6	X3/7	X4/8	X5/9	X6/10	X7/11
0,433	0,352	0,786	0,659	0,237	0,549	0,388



Рис. 7.11. Результаты ранжирования 7-ми компонент x_i кластера «анемический синдром», определяющих вектор состояния организма человека – ВСОЧ при использовании нейро-ЭВМ (настройки нейросети) с целью сравнения параметров порядка условно здоровых лиц и больных СД-2 типа в стадии субкомпенсации (II группа).

Таблица 7.20
Весовые коэффициенты компонент x_i параметров кластера «анемический синдром», определяющего вектор состояния организма условно здоровых лиц и больных СД 2 типа в стадии субкомпенсации

X1/5	X2/6	X3/7	X4/8	X5/9	X6/10	X7/11
0,537	0,202	0,615	0,702	0,189	0,331	0,889



Рис. 7.12. Результаты ранжирования 7-ми компонент x_i кластера «анемический синдром», определяющих вектор состояния организма человека – ВСОЧ при использовании нейро-ЭВМ (настройки нейросети) с целью сравнения параметров порядка условно здоровых лиц и больных СД-2 типа в стадии декомпенсации (III группа).

Таблица 7.21
Весовые коэффициенты компонент x_i параметров кластера «анемический синдром», определяющего вектор состояния организма условно здоровых лиц и больных СД 2 типа в стадии декомпенсации

X1/5	X2/6	X3/7	X4/8	X5/9	X6/10	X7/11
0,735	0,479	0,315	0,892	0,391	0,731	0,909

Идентификация различий между группами больных СД-2 типа в стадии компенсации и субкомпенсации основана на анализе признаков, имеющих существенную диагностическую значимость (рис. 7.13, табл. 7.22): средняя концентрация гемоглобина в эритроците ($X_{4/8} = 0,921$), гематокрит ($X_{6/10} = 0,705$), среднее содержание гемоглобина в эритроците ($X_{3/7} = 0,717$).



Рис. 7.13. Результаты ранжирования 7-ми компонент x_i кластера «анемический синдром», определяющих вектор состояния организма человека – ВСОЧ при использовании нейро-ЭВМ (настройки нейросети) с целью сравнения параметров порядка больных СД-2 типа в стадии компенсации (I группа) и больных СД-2 типа в стадии субкомпенсации (II группа).

Таблица 7.22
Весовые коэффициенты компонент x_i параметров кластера «анемический синдром», определяющего вектор состояния организма больных СД-2 типа в стадии компенсации (I группа) и больных СД-2 типа в стадии субкомпенсации (II группа)

X1/5	X2/6	X3/7	X4/8	X5/9	X6/10	X7/11
0,195	0,279	0,717	0,921	0,516	0,431	0,705

Существенная диагностическая значимость определяет следующие анализируемые признаки как параметры порядка для идентификации различий между группами больных СД-2 типа в стадии компенсации и декомпенсации (рис. 7.14, табл. 7.23): гематокрит ($X_{7/11} = 0,853$), показатель распределения эритроцитов по объёму ($X_{5/9} = 0,816$), количество эритроцитов ($X_{1/5} = 0,452$), средняя концентрация гемоглобина в эритроците ($X_{4/8} = 0,519$).



Рис. 7.14. Результаты ранжирования 7-ми компонент x_i кластера «анемический синдром», определяющих вектор состояния организма человека – ВСОЧ при использовании нейро-ЭВМ (настройки нейросети) с целью сравнения параметров порядка больных СД-2 типа в стадии компенсации (I гр.) и больных СД-2 типа в стадии декомпенсации (III гр.).

Таблица 7.23
Весовые коэффициенты компонент x_i параметров кластера «анемический синдром», определяющего вектор состояния организма больных СД-2 типа в стадии компенсации (I группа) и больных СД-2 типа в стадии декомпенсации (III группа)

X1/5	X2/6	X3/7	X4/8	X5/9	X6/10	X7/11
0,452	0,079	0,478	0,519	0,816	0,237	0,853

Идентификация различий между группами больных СД-2 типа в стадии субкомпенсации и декомпенсации (рис. 7.15, табл. 7.24) основывается на следующих критериях: количестве эритроцитов ($X_{1/5} = 0,825$), концентрации гемоглобина ($X_{6/10} = 0,775$), среднем корпускулярном объёме эритроцита ($X_{2/6} = 0,679$), показателе распределения эритроцитов по объёму ($X_{5/9} = 0,561$).



Рис. 7.15. Результаты ранжирования 7-ми компонент x_i кластера «анемический синдром», определяющих вектор состояния организма человека – ВСОЧ при использовании нейро-ЭВМ с целью сравнения параметров порядка больных СД-2 типа в стадии субкомпенсации (II гр.) и больных СД-2 типа в стадии декомпенсации (III гр.).

Таблица 7.24
Весовые коэффициенты компонент x_i параметров кластера «анемический синдром», определяющего вектор состояния организма больных СД-2 типа в стадии субкомпенсации (II группа) и больных СД-2 типа в стадии декомпенсации (III группа)

X1/5	X2/6	X3/7	X4/8	X5/9	X6/10	X7/11
0,825	0,679	0,308	0,292	0,561	0,775	0,305

Нейрокомпьютерный анализ выявил существенную значимость в идентификации различий между выборками больных СД-2 типа (без ранжирования по степени компенсации) и условно здоровых лиц (рис. 7.16, табл. 7.25) таких критериев как концентрация гемоглобина ($X_{6/10} = 0,922$), среднее содержание гемоглобина в эритроците ($X_{3/7} = 0,879$), количество эритроцитов ($X_{1/5} = 0,716$), гематокрит ($X_{7/11} = 0,547$), средняя концентрация гемоглобина в эритроците ($X_{4/8} = 0,671$).

Таблица 7.25
Весовые коэффициенты компонент x_i параметров кластера «анемический синдром», определяющего вектор состояния организма условно здоровых лиц и больных СД 2 типа с различными клиническими вариантами течения (для всех 4-х групп)

X1/5	X2/6	X3/7	X4/8	X5/9	X6/10	X7/11
0,716	0,278	0,879	0,671	0,207	0,922	0,547



Рис. 7.16. Результаты ранжирования 7-ми компонент x_i кластера «анемический синдром», (компонент x_i вектора состояния организма человека – ВСОЧ) при использовании нейро-ЭВМ (настройки нейросети) с целью сравнения параметров порядка 4-х групп: условно здоровых лиц (группа контроля) и больных СД-2 типа с различными клиническими вариантами течения (компенсации (I группа), субкомпенсации (II группа) и декомпенсации (III группа)).

Методы системного анализа позволяют решать задачу минимизации с целью выделения минимума диагностических признаков, которые имеют существенную диагностическую значимость и обеспечивают достоверную нозологическую идентификацию клинических вариантов течения СД-2 типа с различными клиническими вариантами течения.

Результаты ранжирования диагностических признаков, полученных в процессе решения задачи минимизации с использованием нейросетевых технологий (рис.7.17, табл. 7.26) позволили обосновать минимальный стандарт параметров, необходимый для идентификации различий между группами больных СД-2 типа с различными клиническими вариантами течения и условно здоровыми лицами.

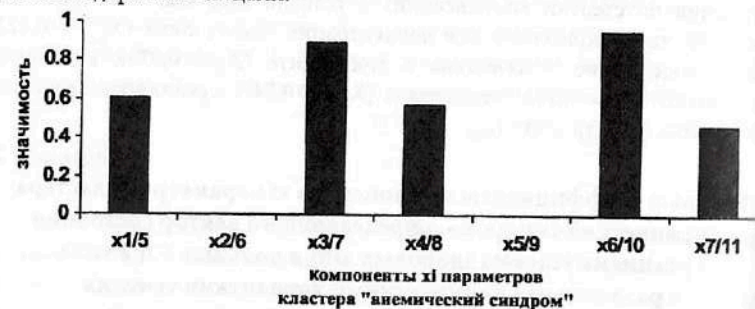


Рис. 7.17. Решение задачи минимизации: результаты ранжирования 7-ми компонент x_i кластера «анемический синдром», (компонент x_i вектора состояния организма человека – ВСОЧ) при использовании нейро-ЭВМ (настройки нейросети) с целью выделения параметров порядка достаточных для идентификации 4-х репрезентативных выборок: условно здоровых лиц (группа контроля), больных СД-2 типа в стадии компенсации (I группа), субкомпенсации (II группа) и декомпенсации (III группа).

Таблица 7.26

Решение задачи минимизации: весовые коэффициенты компонент x_i параметров кластера «анемический синдром», определяющего вектор состояния организма условно здоровых лиц и больных СД 2 типа с различными клиническими вариантами течения (для всех 4х групп)

X1/5	X2/6	X3/7	X4/8	X5/9	X6/10	X7/11
0,605	0	0,895	0,577	0	0,955	0,472

Показатели перераспределения ранговой значимости собственно параметров порядка вследствие удаления из нейросети признаков, значимость которых менее 0,3: а именно: концентрация гемоглобина ($X_{6/10} = 0,955$), среднее содержание гемоглобина в эритроците ($X_{3/7} = 0,895$), количество эритроцитов ($X_{1/5} = 0,605$), гематокрит ($X_{7/11} = 0,472$), средняя концентрация гемоглобина в эритроците ($X_{4/8} = 0,577$).

Таким образом, именно эти диагностические признаки (компоненты x_i) исследуемого кластера «анемический синдром» являются решением и собственно параметрами порядка для данной задачи системного синтеза (выделения параметров порядка достаточных для идентификации 4-х репрезентативных выборок), базирующейся на данных системного анализа.

Следующий этап исследования кластера посвящен анализу динамики фазового пространства у больных СД-2 типа с различными клиническими вариантами течения. В результате использования запатентованной программы были получены 5 таблиц, отражающие результаты обработки данных аттрактора «кластер: анемический синдром» больных СД-2 типа с различными клиническими вариантами течения (обобщенно для всех исследуемых групп и с ранжированием по степени компенсации углеводного обмена), а также условно здоровых лиц (табл. 7.27– 7.31), представляющие размеры каждого из интервалов Δx_i для соответствующих параметров порядка x_i и показатели асимметрии ($Asy-try$) для каждой координаты x_i . В этих таблицах представлены размеры этих интервалов (колонки Interval X1...), число параметров порядка ($m = 7$). Итоговые значения (по всем координатам) показателя асимметрии (rX) и общий объем многомерного параллелепипеда V (General V value), которые в итоге дают представление о параметрах.

Представленные табличные данные демонстрируют (табл. 7.27) общий объем параллелепипеда (General V value), ограничивающего аттрактор кластер: анемический синдром у всех обследованных с различными клиническими вариантами течения (обобщенно без ранжирования по степени компенсации углеводного обмена) в 7-мерном фазовом пространстве равен $1,57E+0027$, общий показатель асимметрии (rX) – 157.787.

Таблица 7.27

Результаты обработки данных аттрактора кластера «анемический синдром» для всех групп обследованных в 7-мерном фазовом пространстве

Number of measures: 120 Number of Phase plane dimension $m = 7$ General asymmetry value $rX = 157.787$	
Interval X1 = 203	Asymmetry $rX1 = 0.0076$
Interval X2 = 45	Asymmetry $rX2 = 0.0219$
Interval X3 = 299	Asymmetry $rX3 = 0.0653$
Interval X4 = 83	Asymmetry $rX4 = 0.0717$
Interval X5 = 53	Asymmetry $rX5 = 0.0738$
Interval X6 = 19	Asymmetry $rX6 = 0.0414$
Interval X7 = 747	Asymmetry $rX7 = 0.0863$
General V value = $5.57E+0027$	

На следующем этапе нашего исследования производился сравнительный анализ результатов обработки данных аттрактора «кластер: показатели иммунологического статуса» больных СД-2 типа с различными клиническими вариантами течения: и условно здоровых лиц (табл. 7.28-7.31).

Таблица 7.28

Результаты обработки данных аттрактора кластера «анемический синдром» условно здоровых лиц в 7-мерном фазовом пространстве

Контроль	
Number of measures: 30 Number of Phase plane dimension $m = 7$ General asymmetry value $rX = 52.115$	
Interval X1 = 61	Asymmetry $rX1 = 0.0231$
Interval X2 = 5	Asymmetry $rX2 = 0.0001$
Interval X3 = 214	Asymmetry $rX3 = 0.0221$
Interval X4 = 41	Asymmetry $rX4 = 0.0287$
Interval X5 = 25	Asymmetry $rX5 = 0.0102$
Interval X6 = 7	Asymmetry $rX6 = 0.0020$
Interval X7 = 68	Asymmetry $rX7 = 0.0547$
General V value = $4.41E+0024$	

Таблица 7.29

Результаты обработки данных аттрактора кластера «анемический синдром» больных СД-2 типа в стадии компенсации в 7-мерном фазовом пространстве

I группа	
Number of measures: 30 Number of Phase plane dimension $m = 7$ General asymmetry value $rX = 115.477$	
Interval X1 = 42	Asymmetry $rX1 = 0.1108$
Interval X2 = 408	Asymmetry $rX2 = 0.1217$
Interval X3 = 112	Asymmetry $rX3 = 0.0097$
Interval X4 = 52	Asymmetry $rX4 = 0.0232$
Interval X5 = 89	Asymmetry $rX5 = 0.1031$
Interval X6 = 211	Asymmetry $rX6 = 0.1143$
Interval X7 = 131	Asymmetry $rX7 = 0.1201$
General V value = $5.15E+0025$	

Таблица 7.30

Результаты обработки данных аттрактора кластера «анемический синдром» больных СД-2 типа в стадии субкомпенсации в 7-мерном фазовом пространстве

II группа	
Number of measures: 30 Number of Phase plane dimension $m = 7$ General asymmetry value $rX = 215.275$	
Interval X1 = 77	Asymmetry $rX1 = 0.0351$
Interval X2 = 1016	Asymmetry $rX2 = 0.0388$
Interval X3 = 833	Asymmetry $rX3 = 0.0652$
Interval X4 = 81	Asymmetry $rX4 = 0.0457$
Interval X5 = 39	Asymmetry $rX5 = 0.0886$
Interval X6 = 198	Asymmetry $rX6 = 0.1601$
Interval X7 = 75	Asymmetry $rX7 = 0.0705$
General V value = $3.47E+0027$	

Результаты обработки данных аттрактора кластера «анемический синдром» больных СД-2 типа в стадии декомпенсации в 7-мерном фазовом пространстве

Таблица 7.31

III группа	
Number of measures: 30 Number of Phase plane dimension m = 7 General asymmetry value rX = 285.108	
Interval X1 = 790	Asymmetry rX1 = 0.0415
Interval X2 = 1044	Asymmetry rX2 = 0.0497
Interval X3 = 801	Asymmetry rX3 = 0.0457
Interval X4 = 87	Asymmetry rX4 = 0.0407
Interval X5 = 24	Asymmetry rX5 = 0.0985
Interval X6 = 119	Asymmetry rX6 = 0.1509
Interval X7 = 54	Asymmetry rX7 = 0.2671
General V value = 5.53E+0027	

Из представленных табличных данных (табл. 7.28-7.31) видно, что общий объем параллелепипеда – General V value, ограничивающего аттрактор «кластер: анемический синдром» в 7-мерном фазовом пространстве, у больных III группы (СД в стадии декомпенсации) (General V value = 5.53E+0027), что превышает аналогичный показатель у больных II группы (General V value = 3.47E+0027), I группы (General V value = 5.15E+0025) и группы контроля (General V value = 14.41E+0024). Однонаправленные изменения претерпевает и общий показатель асимметрии (rX): показатель асимметрии у больных III группы General asymmetry value rX = 285.108, что превышает аналогичный показатель для II группы (General asymmetry value rX = 215.275), I группы (General asymmetry value rX = 115.477) и группы контроля (General asymmetry value rX = 52.115).

Основные выводы по этому кластеру.

1. Изменение эритроцитарных показателей у больных СД-2 с различными клиническими вариантами течения характеризуется качественными изменениями в системе эритрона, а именно: уменьшение среднего корпускулярного объема эритроцита (MCV fl), среднего содержания гемоглобина в эритроците (MCH, pg), средней концентрации гемоглобина в эритроците (MCHC, g/dl), снижением концентрации гемоглобина (Hb, г/л) и гематокрита (Ht, %) на фоне референтных уровней количества эритроцитов (RBC, 1×10^{12} /л). Выявлена отрицательная коррелятивная связь между MCHC_{III} и концентрацией интерлейкина 6 (IL6) – $r = -0,38$, $p < 0,05$.

2. Сравнительный анализ параметров аттрактора «кластер: анемический синдром» характеризующих динамику фазового пространства у больных СД-2 типа выявил существенную модификацию абстрактного пространства ФП, в котором координатами служат компоненты состояния, степени свободы системы, обусловленную степенью компенсации углеводного обмена.

3. Прогрессивное увеличение общего объема параллелепипеда – General V value, ограничивающего исследуемый аттрактор, а также показателя асимметрии стохастического и хаотического центров – General asymmetry value rX, по мере нарастания декомпенсации углеводного объема, следует рассматривать как характеристику неблагоприятной тенденции поведения вектора состояния организма человека (ВСОЧ) в анализируемом аттракторе. Действительно, чем больше расстояние между геометрическим и среднестатистическим стохастическим центрами в фазовом m-мерном пространстве, тем ярче выражена мера хаотичности в динамике поведения ВСОЧ.

4. В рамках разработанных подходов, оперируя понятиями фазовых пространств и аттракторов, параметров порядка и русел, а в перспективе – идентификацией областей джokers и кластеров устойчивости, мы получаем принципиально новые методы трактовки, используемых при оценке закономерностей динамики поведения системы с заданными условиями существования (без нарушений углеводного обмена – условно здоровые лица, больные СД-2 типа в стадии компенсации, субкомпенсации и декомпенсации углеводного обмена).

7.3. Системный анализ и синтез диагностических критериев кластера «гемостаз» и их роль в диагностике метаболических нарушений у больных СД-2 с различными клиническими вариантами течения.

Система гемостаза — совокупность функционально-морфологических и биохимических механизмов, обеспечивающих сохранение жидкого состояния крови, предупреждение и остановку кровотечений, а также целостности кровеносных сосудов. В целостном организме при отсутствии каких-либо патологических воздействий жидкое состояние крови является следствием равновесия факторов, обуславливающих процессы свертывания и препятствующих их развитию. Нарушение подобного баланса может быть вызвано очень многими факторами, однако вне зависимости от этиологических причин тромбообразование в организме происходит по единым законам с включением в процесс определенных клеточных элементов, энзимов и субстратов. В свертывании крови различают два звена: клеточный (сосудисто-тромбоцитарный) и плазменный (коагуляционный) гемостаз.

Под клеточным гемостазом понимают адгезию клеток (т.е. взаимодействие клеток с чужеродной поверхностью, в том числе и с клетками иного вида), агрегацию (склеивание одноименных клеток крови между собой), а также высвобождение из форменных элементов веществ, активирующих

плазменный гемостаз. Сосудисто-тромбоцитарный, или первичный, гемостаз нарушается при изменении сосудистой стенки, тромбоцитопении и тромбоцитопатии, а так же при сочетании капиллярпатий и тромбоцитопений. Очень важную роль в осуществлении реакций гемостаза играет сосудистая стенка.

Эндотелиальные клетки сосудов способны синтезировать и/или экспрессировать на своей поверхности различные биологически активные вещества, модулирующие тромбообразование. К ним относятся фактор Виллебранда, эндотелиальный фактор релаксации (оксид азота), простациклин, тромбомодулин, эндотелин, активатор плазминогена тканевого типа, ингибитор активатора плазминогена тканевого типа, тканевый фактор (тромбопластин), ингибитор пути тканевого фактора и некоторые другие. Кроме того, мембраны эндотелиоцитов несут на себе рецепторы, которые при определенных условиях опосредуют связывание с молекулярными лигандами и клетками, свободно циркулирующими в кровотоке.

При отсутствии каких-либо повреждений выстилающие сосуд эндотелиальные клетки обладают тромборезистентными свойствами, что способствует поддержанию жидкого состояния крови. Нарушение целостности сосудистой стенки и/или изменение функциональных свойств эндотелиоцитов могут способствовать развитию протромботических реакций — антитромботический потенциал эндотелия трансформируется в тромбогенный. Считается общепризнанным, что одним из проявлений глюкозотоксичности является гликозилирование эндотелиоцитов, и как следствие развитие эндотелиальной дисфункции. Дисфункция эндотелия у больных СД потенцируется эндогенными факторами, такими как, тромбин, циклические нуклеотиды, ряд цитокинов, что в условиях хронической гипергликемии усиливает их мембраноагрессивные свойства.

Абсолютно все клеточные элементы крови принимают участие в тромбогенезе, но для тромбоцитов (в отличие от эритроцитов и лейкоцитов) прокоагулянтная функция является основной. Тромбоциты не только являются главными клеточными участниками процесса тромбообразования в артериях и важными компонентами, обеспечивающими флeботромбоз, но также обладают существенным влиянием на другие звенья гемокоагуляции, представляя активированные фосфолипидные поверхности, необходимые для реализации процессов плазменного гемостаза, высвобождая в кровь ряд факторов свертывания, модулируя фибринолиз и нарушая гемодинамические константы как путем транзитной вазоконстрикции, обусловленной генерацией ТХА₂ (тромбоксан А₂), так и путем образования и выделения митогенных факторов, способствующих гиперплазии сосудистой стенки.

При инициации тромбогенеза происходит активация тромбоцитов (т.е. активация тромбоцитарных гликопротеинов и фосфолипаз, обмен фосфолипидов, образование вторичных посредников, фосфорилирование белков, метаболизм арахидоновой кислоты, взаимодействие актина и миозина,

Na⁺/H⁺-обмен, экспрессия фибриногеновых рецепторов и перераспределение ионов кальция) и индукция процессов их адгезии, реакции высвобождения и агрегации; при этом адгезия предшествует развитию реакции высвобождения и агрегации тромбоцитов и является первой ступенью формирования гемостатического процесса.

При нарушении эндотелиальной выстилки субэндотелиальные компоненты сосудистой стенки (фибриллярный и нефбриллярный коллаген, эластин, протеогликан и др.) вступают в контакт с кровью и образуют поверхность для связывания фактора Виллебранда, который не только стабилизирует фактор VIII в плазме, но и играет ключевую роль в процессе адгезии тромбоцитов, связывая субэндотелиальные структуры с рецепторами клеток. Следует отметить, что взаимодействие тромбоцитарных рецепторов с фактором Виллебранда возможно только при наличии сил, создаваемых кровотоком.

Адгезия тромбоцитов к тромбогенной поверхности сопровождается их распластыванием. Этот процесс необходим для осуществления более полного взаимодействия тромбоцитарных рецепторов с фиксированными лигандами, что способствует дальнейшему прогрессированию тромбообразования, так как, с одной стороны, обеспечивает более прочную связь адгезированных клеток с сосудистой стенкой, а с другой стороны иммобилизованные фибриноген и фактор Виллебранда способны выступать в качестве тромбоцитарных агонистов, способствуя дальнейшей активации этих клеток.

Помимо взаимодействия с чужеродной (в том числе и поврежденной сосудистой) поверхностью, тромбоциты способны прилипать друг к другу, т.е. агрегировать. Агрегацию тромбоцитов вызывают различные по своей природе вещества, например тромбин, коллаген, АДФ, арахидоновая кислота, тромбоксан А₂, простагландины G₂ и H₂, серотонин, адреналин, фактор активации тромбоцитов и др.

Как адгезия, так и агрегация тромбоцитов могут приводить к развитию реакции высвобождения — специфического Ca²⁺-зависимого секреторного процесса, при котором тромбоциты выбрасывают содержимое некоторых своих внутриклеточных образований в экстрацеллюлярное пространство. АДФ, адреналин, субэндотелиальная соединительная ткань и тромбин являются физиологически важными агентами, индуцирующими реакцию высвобождения. Вначале высвобождается содержимое плотных гранул: АДФ, серотонин, Ca²⁺; высвобождение содержимого α-гранул (тромбоцитарный фактор 4, β-тромбоглобулин, тромбоцитарный фактор роста, фактор Виллебранда, фибриноген и фибронектин) требует более сильной стимуляции тромбоцитов.

В таблице 7.32 представлены показатели, характеризующие тромбоцитарный компонент гемостаза, а именно: агрегация с универсальным индексом агрегации (УИА) и ристомидином, а также показатели тромбоцитограммы.

Таблица 7.32

Показатели тромбоцитарного гемостаза

Показатель	Здоровые N=30	I группа N=30	II группа N=30	III группа N=30
агрегация с УИА, сек	17,53±0,37 17,53±2,04 18; 14; 21	22,8±0,69 22,8±3,79 22; 17; 31 $p_1 < 0,001 /$ $p_{1\text{м.у}} < 0,001$	24,9±1,54 24,9±8,46 24,5; 2; 40 $p_5 < 0,001 /$ $p_{5\text{м.у}} < 0,001$	27,83±1,24 27,83±6,79 26,5; 18; 47 $p_4 < 0,01 /$ $p_{4\text{м.у}} < 0,01$
агрегация с ристомици- ном, сек	16,6±0,39 16,6±2,17 16; 13; 22	17,13±0,54 17,13±3,00 16,5; 13; 27	17,83±0,84 17,83±4,63 17,5; 12; 30	18,7±0,78 18,7±4,29 18; 11; 30 $p_4 < 0,05 /$ $p_{4\text{м.у}} = 0,053$ $p_6 < 0,001 /$ $p_{6\text{м.у}} < 0,05$
кол-во тром- боцитов, тыс/ мкл	195,3±2,47 195,3±13,58 197,5; 170; 220	187,0±1,61 187,0±8,86 185; 180; 220 $p_1 < 0,05 /$ $p_{1\text{м.у}} < 0,05$	184,5±3,17 184,5±17,39 185; 150; 235 $p_5 < 0,05 /$ $p_{5\text{м.у}} < 0,01$	185,2±3,55 185,2±19,49 185; 150; 235 $p_6 < 0,01 /$ $p_{6\text{м.у}} < 0,05$
средний объ- ём тромбо- цита (MPW, мкм ³)	8,00± 0,15 8,00± 0,84 8; 6,2; 10,2	8,15± 0,14 8,15± 0,81 8; 6,8; 10,2	8,11± 0,16 8,11± 0,92 8; 6,2; 10,2	8,17± 0,15 8,17± 0,84 8,1; 6,8; 10,2
тромбоцит (PCT, %)	0,23± 0,00 0,23± 0,02 0,24; 0,18; 0,28	0,19± 0,00 0,19± 0,04 0,2; 0,1; 0,27 $p_1 < 0,001 /$ $p_{1\text{м.у}} < 0,001$	0,21± 0,02 0,21± 0,11 0,2; 0,1; 0,81	0,20± 0,00 0,20± 0,04 0,2; 0,05; 0,28
показатель распреде- ления тром- боцитов по объёму (PDW, %)	17,28± 0,16 17,28±0,91 17,4; 14,4; 19,9	16,76± 0,14 16,76±0,80 16,8; 14,4; 19,9 $p_1 < 0,001 /$ $p_{1\text{м.у}} < 0,001$	17,13± 0,11 17,13±0,61 17,25; 16,4; 18,4 $p_2 < 0,05 /$ $p_{2\text{м.у}} < 0,01$	16,80± 0,11 16,80±0,63 16,8; 15,9; 18,5

Примечания:

p – уровень значимости достоверности различий по критерию Стьюдента,
 $p_{\text{м.у}}$ – уровень значимости достоверности различий по критерию Манна – Уитни;
 p_1 – достоверность различий у здоровых (контроль) относительно показателей у
 больных СД типа 2 в стадии компенсации (I группа);
 p_2 – достоверность различий у больных СД типа 2 в стадии компенсации (I группа)
 относительно показателей больных СД типа 2 в стадии субкомпенсации (II группа);
 p_3 – достоверность различий у больных СД типа 2 в стадии субкомпенсации (II группа)
 относительно показателей больных СД типа 2 в стадии декомпенсации (III группа);
 p_4 – достоверность различий у больных СД типа 2 в стадии компенсации (III группа)
 относительно показателей больных СД типа 2 в стадии декомпенсации (III группа);
 p_5 – достоверность различий у здоровых (контроль) относительно показателей у
 больных СД типа 2 в стадии субкомпенсации (II группа);
 p_6 – достоверность различий у здоровых (контроль) относительно показателей у
 больных СД типа 2 в стадии декомпенсации (III группа).

Достоверное удлинение времени ($p_1 < 0,001 / p_{1\text{м.у}} < 0,001; p_5 < 0,001 /$
 $p_{5\text{м.у}} < 0,001$) с УИА при неизменённой агрегации вызванной ристомицином
 (определение активности фактора Виллебранда) на фоне достоверно снижен-
 ного содержания тромбоцитов в крови ($p_1 < 0,05 / p_{1\text{м.у}} < 0,05; p_5 < 0,05 / p_{5\text{м.у}} < 0,01$)
 в I и II группах обследованных в сравнении с показателями здоровых свиде-
 тельствует о дисфункции тромбоцитов (нарушении агрегации) у больных СД
 типа 2 в стадии компенсации и субкомпенсации. У больных СД типа 2 в стадии
 декомпенсации выявлены удлинение времени агрегации с УИА в сравнении с
 показателями I группы больных ($p_4 < 0,01 / p_{4\text{м.у}} < 0,01$) и увеличение времени
 агрегации вызванной ристомицином ($p_4 < 0,05 / p_{4\text{м.у}} = 0,053; p_6 < 0,001 / p_{6\text{м.у}} < 0,05$)
 на фоне достоверно сниженного содержания тромбоцитов в крови в сравнении
 с показателями группы контроля ($p_6 < 0,01 / p_{6\text{м.у}} < 0,05$) (табл. 7.32).

Тромбоцитопения у больных СД-2 типа с различными клиническими
 вариантами течения связана, по всей вероятности, с повышенным потребле-
 нием тромбоцитов. Это может являться отражением повышенного прокоагу-
 ляционного потенциала, в аспекте концепции единства биологических и гео-
 физических процессов, а именно: воздействия экстремальных геофизических
 и экологических факторов в условиях приближенных к высоким широтам.

Гелиогеомагнитные аномалии в условиях Севера нарушают, прежде всего,
 физиологические механизмы адаптации, снижая саногенный потенциал,
 трансформируя саногенные реакции в патогенетические расстройства
 микроциркуляции. Сами по себе геомагнитные возмущения не вызывают
 специфических заболеваний, но отягощают формирование дисадаптивных
 механизмов в процессе формирования хронических сосудистых осложнений
 у больных СД-2 типа с различными клиническими вариантами течения.

Тромбоцитопения сопровождается достоверным снижением тромбокрита
 ($p_1 < 0,001 / p_{1\text{м.у}} < 0,001$) и изменением показателя тромбоцитов по объёму
 ($p_1 < 0,001 / p_{1\text{м.у}} < 0,001; p_2 < 0,05 / p_{2\text{м.у}} < 0,01$).

Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) – один из
 наиболее ценных общих тестов для получения представления о системе свертыва-
 ния крови. АЧТВ – тест, выявляющий исключительно плазменные дефекты
 внутренней системы активации X фактора в первой (образования протромби-
 на) фазе свертывания крови. Укорочение АЧТВ свидетельствует о преобла-
 дании гиперкоагуляции, присущей, как правило, первой (гиперкоагуляционной)
 фазе ДВС-синдрома. Тромбиновое время – время необходимое для образования
 стружка фибрина в плазме при добавлении к ней тромбина. Оно зависит только
 от ингибиторов тромбина (АТIII, гепарин, парапротеины). Тромбиновое время
 используется для оценки как третьей фазы свертывания – образования фибрина,
 так и состояния естественных и патологических антикоагулянтов.

Показатели коагуляционного гемостаза представлены в табл. 7.33. Во
 всех исследованных группах больных СД типа 2 с различными клиническими
 вариантами течения, постоянно проживающих в неблагоприятных условиях
 Севера, выявлено достоверно снижение АЧТВ по сравнению с показателями

здоровых ($p_1 < 0,001/p_{1\text{ м.у}} < 0,001$; $p_5 < 0,001/p_{5\text{ м.у}} < 0,001$; $p_6 < 0,001/p_{6\text{ м.у}} < 0,001$). Достоверное снижение времени рекальцификации у больных СД типа 2 в стадии декомпенсации (III группа) в сравнении с показателями I группы и контроле ($p_4 < 0,05/p_{4\text{ м.у}} = 0,062$ $p_6 < 0,001/p_{6\text{ м.у}} < 0,001$).

Таблица 7.33

Показатели плазменного (коагуляционного) гемостаза

Показатель	Здоровые N=30	I группа N=30	II группа N=30	III группа N=30
Время рекальцификации, сек	77,53±0,98 77,53±5,36 77; 68; 88	74,2±1,44 74,2±7,90 77,5; 61; 84	74,2±1,42 74,2±7,81 73; 63; 105 $p_4 < 0,05/p_{4\text{ м.у}} = 0,062$	69,93±1,45 69,93±7,95 69,5; 47; 83 $p_6 < 0,001/p_{6\text{ м.у}} < 0,001$
АЧТВ, сек	43,83±0,67 43,83±3,68 44; 38; 52	40,0±0,56 40,0±3,11 40; 34; 45 $p_1 < 0,001/p_{1\text{ м.у}} < 0,001$	39,0±0,61 39,0±3,35 38,5; 33; 45 $p_5 < 0,001/p_{5\text{ м.у}} < 0,001$	37,87±0,68 37,87±3,73 38; 27; 46 $p_6 < 0,001/p_{6\text{ м.у}} < 0,001$
ПТИ %	96,33±0,85 96,33±4,65 96; 87; 106	100,1±1,07 100,1±5,86 100; 86; 120 $p_1 < 0,01/p_{1\text{ м.у}} < 0,01$	93,23±1,23 93,23±6,76 93,5; 83; 106 $p_2 < 0,001/p_{2\text{ м.у}} < 0,001$ $p_3 < 0,05/p_{3\text{ м.у}} < 0,05$	97,6±1,34 97,6±7,35 $p_6 < 0,01/p_{6\text{ м.у}} = 0,575$
Тромбиновое время, сек	16,0±0,17 16,0±0,94 16; 15; 18	15,59±0,18 15,59±1,00 15,3; 13; 18	15,98±0,25 15,98±1,38 16; 14; 19	13,22±0,27 13,22±1,49 12,45; 11; 17 $p_3 < 0,001/p_{3\text{ м.у}} < 0,001$ $p_6 < 0,001/p_{6\text{ м.у}} < 0,001$

Примечания:

p - уровень значимости достоверности различий по критерию Стьюдента,
 $p_{\text{м.у}}$ - уровень значимости достоверности различий по критерию Манна - Уитни;
 p_1 - достоверность различий у здоровых (контроль) относительно показателей у больных СД типа 2 в стадии компенсации (I группа);
 p_2 - достоверность различий у больных СД типа 2 в стадии компенсации (I группа) относительно показателей больных СД типа 2 в стадии субкомпенсации (II группа);
 p_3 - достоверность различий у больных СД типа 2 в стадии субкомпенсации (II группа) относительно показателей больных СД типа 2 в стадии декомпенсации (III группа);
 p_4 - достоверность различий у больных СД типа 2 в стадии компенсации (I группа) относительно показателей больных СД типа 2 в стадии декомпенсации (III группа);
 p_5 - достоверность различий у здоровых (контроль) относительно показателей у больных СД типа 2 в стадии субкомпенсации (II группа);
 p_6 - достоверность различий у здоровых (контроль) относительно показателей у больных СД типа 2 в стадии декомпенсации (III группа).

ПТИ у больных СД типа 2 в стадии компенсации (I группа) достоверно выше в сравнении с показателями здоровых ($p_1 < 0,01/p_{1\text{ м.у}} < 0,01$), во II группе больных ПТИ снижен в сравнении с этими же показателями в I группы и контроле ($p_2 < 0,001/p_{2\text{ м.у}} < 0,001$; $p_5 < 0,05/p_{5\text{ м.у}} < 0,05$).

В группе больных СД-2 в стадии декомпенсации (III группа) тромбиновое время снижено в сравнении с показателями группы контроля и II группы обследованных ($p_3 < 0,001/p_{3\text{ м.у}} < 0,001$; $p_6 < 0,001/p_{6\text{ м.у}} < 0,001$).

Концентрация антикоагулянтов у больных СД-2 типа с различными клиническими вариантами течения представлена в табл. 44.

Таблица 7.34

Концентрация антикоагулянтов

Показатель	Здоровые N=30	I группа N=30	II группа N=30	III группа N=30
Протеин С%	120,1±0,17 120,1±8,83 120;105;140	114,1±2,18 114,1±11,97 114,5;89;135,4 $p_1 < 0,001/p_{1\text{ м.у}} = 0,055$	110,1±4,38 110,1±24,01 107;66;152,4 $p_5 < 0,05/p_{5\text{ м.у}} < 0,005$	111,2±3,59 111,2±19,69 113;60;157,8 $p_6 < 0,05/p_{6\text{ м.у}} < 0,05$
Антитромбин III, %	106,0±1,61 106,0±8,84 106;88;124	96,34±1,53 96,34±8,41 97,45;78,1;110 $p_1 < 0,001/p_{1\text{ м.у}} < 0,001$	97,5±3,32 97,5±18,19 102,4;63;124,4 $p_5 < 0,05/p_{5\text{ м.у}} = 0,137$	96,92±2,95 96,92±16,19 100,4;68;126,6 $p_6 < 0,01/p_{6\text{ м.у}} < 0,05$

Примечания:

p - уровень значимости достоверности различий по критерию Стьюдента, $p_{\text{м.у}}$ - уровень значимости достоверности различий по критерию Манна - Уитни;
 p_1 - достоверность различий у здоровых (контроль) относительно показателей у больных СД типа 2 в стадии компенсации (I группа);
 p_2 - достоверность различий у больных СД типа 2 в стадии компенсации (I группа) относительно показателей больных СД типа 2 в стадии субкомпенсации (II группа);
 p_3 - достоверность различий у больных СД типа 2 в стадии субкомпенсации (II группа) относительно показателей больных СД типа 2 в стадии декомпенсации (III группа);
 p_4 - достоверность различий у больных СД типа 2 в стадии компенсации (I группа) относительно показателей больных СД типа 2 в стадии декомпенсации (III группа);
 p_5 - достоверность различий у здоровых (контроль) относительно показателей у больных СД типа 2 в стадии субкомпенсации (II группа);
 p_6 - достоверность различий у здоровых (контроль) относительно показателей у больных СД типа 2 в стадии декомпенсации (III группа).

Протеин С - витамин - К-зависимый гликопротеид плазмы. Синтезируется печенью в виде неактивного профермента, который под влиянием комплекса тромбин - тромбомодулин превращается в активную форму. Активированный протеин С - антикоагулянтный фермент, который опосредованно через ряд последовательных реакций препятствует переходу протромбина в тромбин. Определение протеина С - дополнительный тест для оценки

состояния антикоагулянтной системы. Специфичностью теста является то, что дефицит протеина С связан с высоким риском развития тромбоза, особенно венозного тромбоза и тромбоэмболии легочной артерии.

Антитромбин III (АТ III) – гликопротеид, наиболее важный естественный ингибитор свертывания крови; ингибирует тромбин и ряд активированных факторов свертывания. АТ III образует с гепарином быстродействующий комплекс – гепарин-АТ III. Снижение АТ III должно рассматриваться как фактор тромбогенного риска, сопутствующего системному атеросклерозу.

Анализ результатов показал достоверное снижение антикоагулянтов во всех группах обследованных больных в сравнении с показателями контроля: протеина С ($p_1 < 0,001 / p_{1\text{м.у}} = 0,055$; $p_5 < 0,05 / p_{5\text{м.у}} < 0,005$; $p_6 < 0,05 / p_{6\text{м.у}} < 0,05$) и антитромбина III ($p_1 < 0,001 / p_{1\text{м.у}} < 0,001$; $p_6 < 0,01 / p_{6\text{м.у}} < 0,05$).

Фибриноген (фактор I) – белок синтезируемый в основном в печени. В крови он находится в растворенном состоянии, но в результате ферментативного процесса под воздействием тромбина и фактора XIIIa может превращаться в нерастворимый фибрин. Повышение концентрации фибриногена следует рассматривать как риск гиперкоагулемии при пред- и тромботических состояниях.

Показатели конечного этапа свертывания крови и фибринолитического звена системы гемостаза

Показатель	Фибриноген-А, г/л	ФибриногенВ, г/л	Этаноловый тест	Ортофенантролиновый тест, $\times 10^{-2}$ г/л
Здоровые N=30	$3,13 \pm 0,10$ $3,13 \pm 0,55$ 3,1; 2,2; 4,2	отр	отр	$1,71 \pm 0,13$ $1,71 \pm 0,72$ 1,5; 1; 3,5
I группа N=30	$3,16 \pm 0,14$ $3,16 \pm 0,76$ 3,05; 2,2; 6	отр	отр	$1,96 \pm 0,08$ $1,96 \pm 0,41$ 2; 1,5; 3,1 $p_2 < 0,05 / p_{2\text{м.у}} < 0,05$
II группа N=30	$3,41 \pm 0,15$ $3,41 \pm 0,83$ 3,3; 2,2; 6,2	отр	отр	$2,25 \pm 0,09$ $2,25 \pm 0,51$ 2,2; 1; 3 $p_5 < 0,05 / p_{5\text{м.у}} < 0,01$
III группа N=30	$3,69 \pm 0,21$ $3,69 \pm 1,16$ $p_4 < 0,05 / p_{4\text{м.у}} < 0,05$ $p_6 < 0,05 / p_{6\text{м.у}} = 0,05$	отр	отр	$1,97 \pm 0,09$ $1,97 \pm 0,49$ 1,9; 1,2; 3 $p_3 < 0,05 / p_{3\text{м.у}} < 0,05$

Примечания:

- p – уровень значимости достоверности различий по критерию Стьюдента, $p_{\text{м.у}}$ – уровень значимости достоверности различий по критерию Манна – Уитни;
- p_1 – достоверность различий у здоровых (контроль) относительно показателей у больных СД типа 2 в стадии компенсации (I группа);
- p_2 – достоверность различий у больных СД типа 2 в стадии компенсации (I группа) относительно показателей больных СД типа 2 в стадии субкомпенсации (II группа);
- p_3 – достоверность различий у больных СД типа 2 в стадии субкомпенсации (II группа) относительно показателей больных СД типа 2 в стадии декомпенсации (III группа);
- p_4 – достоверность различий у больных СД типа 2 в стадии компенсации (I группа) относительно показателей больных СД типа 2 в стадии декомпенсации (III группа);
- p_5 – достоверность различий у здоровых (контроль) относительно показателей у больных СД типа 2 в стадии субкомпенсации (II группа);
- p_6 – достоверность различий у здоровых (контроль) относительно показателей у больных СД типа 2 в стадии декомпенсации (III группа).

Продукты деградации фибриногена (ПДФ), определяемые в ходе ортофенантролинового теста, образуются при активации системы фибринолиза (взаимодействие плазмينا с фибриногеном и фибрином), которая развивается в ответ на внутрисосудистое фибринообразование. ПДФ обладают анти-тромбопластинным, антитромбиновым и антиполимеразным действием. Повышение ПДФ – ранний признак диагностический ДВС-синдрома.

Как видно из табличных данных (табл. 7.35) концентрация фибриногена А была достоверно выше ($p_4 < 0,05 / p_{4\text{м.у}} < 0,05$) показателей I группы, а показатель ортофенантролинового теста увеличивается у больных СД-2 типа по мере усугубления компенсации углеводного обмена ($p_2 < 0,05 / p_{2\text{м.у}} < 0,05$; $p_5 < 0,05 / p_{5\text{м.у}} < 0,01$; $p_3 < 0,05 / p_{3\text{м.у}} < 0,05$).

Следующий этап исследования данного кластера ВСОЧ заключался в системном анализе ранговой значимости показателей коэффициентов диагностических критериев кластера «гемостаз» и системному синтезу с целью идентификации параметров порядка.

Во всех представленных на рис. 7.18– 7.25 и табл. 7.36– 7.48 под символами (X_1, \dots, X_{13}) понимаются следующие показатели: X_1 – универсальный индекс агрегации (сек); X_2 – агрегация с ристомидином (сек); X_3 – количество тромбоцитов ($\times 10^9 / \text{л}$); X_4 – время рекальцификации (сек); X_5 – АЧТВ (сек); X_6 – ПТИ (%); X_7 – тромбиновое время (сек); X_8 – протеин С (%); X_9 – антитромбин III (%); X_{10} – фибриноген А (мг/л); X_{11} – фибриноген В (мг/мл); X_{12} – этаноловый тест (0 – отр, 1 – положительный); X_{13} – ортофенантролиновый тест (1×10^2 г/л).

Существенную диагностическую значимость в идентификации различий между выборками больных СД-2 типа в стадии компенсации и условно здоровых лиц (рис. 7.18, табл. 7.36) имеют снижение уровня протеина С ($X_8 = 0,734$) и антитромбина III ($X_9 = 0,629$), нарушение агрегации с ристомидином ($X_2 = 0,547$) и универсальным индексом агрегации ($X_1 = 0,421$), наряду с нарастанием концентрации продуктов деградации фибриногена, определяемых в ходе ортофенантролинового теста ($X_{13} = 0,523$).



Рис. 7.18. Результаты ранжирования 13-ми компонент x_i кластера «гемостаз», определяющих вектор состояния организма человека – ВСОЧ при использовании нейро-ЭВМ (настройки нейросети) с целью сравнения параметров порядка условно здоровых лиц и больных СД-2 типа в стадии компенсации (I группа).

Таблица 7.36
Весовые коэффициенты компонент x_i параметров кластера «гемостаз», определяющего вектор состояния организма условно здоровых лиц и больных СД 2 типа в стадии компенсации

X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7
0,421	0,547	0,315	0,097	0,351	0,341	0,215

X8	X9	X10	X11	X12	X13
0,734	0,629	0,113	0,353	0,128	0,523

Нейрокомпьютерный анализ выявил существенную значимость при идентификации различий между выборками больных СД-2 типа в стадии субкомпенсации и условно здоровых лиц (рис. 7.19, табл. 7.37) следующих параметров: снижение уровней протеина С ($X_8 = 0,752$), повышение концентрации фибриногена А ($X_{10} = 0,742$), увеличение концентрации продуктов деградации фибриногена, определяемых в ходе ортофенантролинового теста ($X_{13} = 0,547$).



Рис. 7.19. Результаты ранжирования 13-ти компонент x_i кластера «гемостаз», определяющих вектор состояния организма человека – ВСОЧ при использовании нейро-ЭВМ (настройки нейросети) с целью сравнения параметров порядка условно здоровых лиц и больных СД-2 типа в стадии субкомпенсации (II группа).

Таблица 7.37
Весовые коэффициенты компонент x_i параметров кластера «гемостаз», определяющего вектор состояния организма условно здоровых лиц и больных СД 2 типа в стадии субкомпенсации

X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7
0,078	0,283	0,364	0,147	0,094	0,538	0,331

X8	X9	X10	X11	X12	X13
0,752	0,086	0,742	0,215	0,207	0,547

Ранжирование диагностических признаков при идентификации различий между больными СД-2 типа в стадии декомпенсации и условно здоровых лиц (рис. 7.20, табл. 7.38) показало существенную диагностическую значимость следующих диагностических признаков: укорочение АЧТВ ($X_5 = 0,616$) и тромбинового времени ($X_7 = 0,486$), увеличение концентрации фибриногена А ($X_{10} = 0,547$).



Рис. 7.20. Результаты ранжирования 13-ти компонент x_i кластера «гемостаз», определяющих вектор состояния организма человека – ВСОЧ при использовании нейро-ЭВМ (настройки нейросети) с целью сравнения параметров порядка условно здоровых лиц и больных СД-2 типа в стадии декомпенсации (III группа).

Таблица 7.38
Весовые коэффициенты компонент x_i параметров кластера «гемостаз», определяющего вектор состояния организма условно здоровых лиц и больных СД 2 типа в стадии декомпенсации

X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7
0,355	0,152	0,098	0,357	0,616	0,399	0,486

X8	X9	X10	X11	X12	X13
0,197	0,277	0,547	0,115	0,214	0,278

Из представленных рис.7.21 и табл. 7.39 видно, что существенную диагностическую значимость при идентификации различий между больными СД-2 типа в стадии компенсации и в стадии субкомпенсации имеют увеличение концентрации фибриногена А ($X_{10}=0,743$), укорочение АЧТВ ($X_5=0,541$) и уменьшение количества тромбоцитов ($X_3=0,433$), наряду с накоплением концентрации продуктов деградации фибриногена ($X_{13}=0,389$).

Таблица 7.39

Весовые коэффициенты компонентов x_i параметров кластера «гемостаз», определяющего вектор состояния организма больных СД-2 типа в стадии компенсации (I группа) и больных СД-2 типа в стадии субкомпенсации (II группа)

X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7
0,151	0,098	0,433	0,121	0,541	0,137	0,218

X8	X9	X10	X11	X12	X13
0,057	0,341	0,743	0,154	0,085	0,389



Рис. 7.21. Результаты ранжирования 13-ти компонент x_i кластера «гемостаз», определяющих вектор состояния организма человека – ВСОЧ при использовании нейро-ЭВМ (настройки нейросети) с целью сравнения параметров порядка больных СД-2 типа в стадии компенсации (I группа) и больных СД-2 типа в стадии субкомпенсации (II группа).

Существенную диагностическую значимость при идентификации различий больных СД-2 типа в стадии компенсации и декомпенсации имеют следующие параметры порядка (рис.7.22 и табл. 7.40): укорочение тромбинового времени ($X_7=0,657$), снижение антикоагулянтов АТIII ($X_9=0,547$) и протеина С ($X_8=0,373$), увеличение концентрации фибриногена А ($X_{10}=0,457$), нарушения агрегации с УИА ($X_1=0,507$) и ристомидином ($X_2=0,372$) наряду со снижением количество тромбоцитов ($X_3=0,392$).



Рис. 7.22. Результаты ранжирования 13-ти компонент x_i кластера «гемостаз», определяющих вектор состояния организма человека – ВСОЧ при использовании нейро-ЭВМ (настройки нейросети) с целью сравнения параметров порядка больных СД-2 типа в стадии компенсации (I группа) и больных СД-2 типа в стадии декомпенсации (III группа).

Таблица 7.40

Весовые коэффициенты компонентов x_i параметров кластера «гемостаз», определяющего вектор состояния организма больных СД-2 типа в стадии компенсации (I группа) и больных СД-2 типа в стадии декомпенсации (III группа)

X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7
0,507	0,372	0,392	0,291	0,068	0,191	0,657

X8	X9	X10	X11	X12	X13
0,373	0,547	0,457	0,217	0,097	0,305

Идентификации различий больных СД-2 типа в стадии субкомпенсации и декомпенсации основывается на анализе следующих параметров порядка (рис. 7.23 и табл. 7.41): увеличения концентрации фибриногена А ($X_{10}=0,759$), снижения АТIII ($X_9=0,658$), укорочения АЧТВ ($X_5=0,598$) и времени рекальцификации ($X_{10}=0,465$) и накопление продуктов деградации фибриногена ($X_{13}=0,413$).



Рис. 7.23. Результаты ранжирования 13-ти компонент x_i кластера «гемостаз», определяющих вектор состояния организма человека – ВСОЧ при использовании нейро-ЭВМ (настройки нейросети) с целью сравнения параметров порядка больных СД-2 типа в стадии субкомпенсации (II группа) и больных СД-2 типа в стадии декомпенсации (III группа).

Таблица 7.41
Весовые коэффициенты компонентов x_i параметров кластера «гемостаз», определяющего вектор состояния организма больных СД-2 типа в стадии субкомпенсации (II группа) и больных СД-2 типа в стадии декомпенсации (III группа)

X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7
0,144	0,189	0,217	0,465	0,598	0,342	0,098

X8	X9	X10	X11	X12	X13
0,195	0,658	0,759	0,033	0,096	0,413

НейроЭВМ позволила выявить существенную значимость в идентификации различий между выборками больных СД-2 типа и условно здоровых лиц (рис. 7.24, табл. 7.24) таких критериев как снижение концентрации антикоагулянтов АТIII ($X_9 = 0,7657$) и протеина С ($X_8 = 0,615$), увеличение концентрации фибриногена А ($X_{10} = 0,581$), нарушения агрегации с УИА ($X_1 = 0,482$) и ристомидином ($X_2 = 0,615$) наряду со снижением количество тромбоцитов ($X_3 = 0,537$) и увеличения концентрации продуктов деградации фибриногена ($X_{13} = 0,505$).



Рис. 7.24. Результаты ранжирования 13-ти компонент x_i кластера «гемостаз», (компонент x_i вектора состояния организма человека – ВСОЧ) при использовании нейро-ЭВМ (настройки нейросети) с целью сравнения параметров порядка 4-х групп: условно здоровых лиц (группа контроля) и больных СД-2 типа с различными клиническими вариантами (компенсации (I группа), субкомпенсации (II группа) и декомпенсации (III группа)).

Таблица 7.42
Весовые коэффициенты компонентов x_i параметров кластера «гемостаз», определяющего вектор состояния организма условно здоровых лиц и больных СД 2 типа с различными клиническими вариантами течения (для всех 4-х групп)

X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7
0,482	0,615	0,537	0,178	0,073	0,441	0,107

X8	X9	X10	X11	X12	X13
0,615	0,765	0,581	0,221	0,217	0,505

Решение задачи минимизации (сравнение всех четырех групп) при удалении из нейросети признаков, уровень значимости которых ниже 0,3, определил существенно параметры порядка для идентификации различий больных СД-2 типа и условно здоровых лиц. Обучение и тестирование прошли успешно. Диаграмма перераспределения значимости между признаками приведена в рис. 7.25, табл. 7.43.



Рис. 7.25. Решение задачи минимизации: результаты ранжирования 13-ми компонент x_i кластера «гемостаз», (компонент x_i вектора состояния организма человека – ВСОЧ) при использовании нейро-ЭВМ (настройки нейросети) с целью выделения параметров порядка достаточных для идентификации 4-х репрезентативных выборок: условно здоровых лиц (группа контроля), больных СД-2 типа в стадии компенсации (I группа), субкомпенсации (II группа) и декомпенсации (III группа).

Таблица 7.43
Решение задачи минимизации: весовые коэффициенты компонентов x_i параметров кластера гемостаз, определяющего вектор состояния организма, условно здоровых лиц и больных СД 2 типа с различными клиническими вариантами течения (для всех 4-х групп).

X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7
0,529	0,397	0,751	0	0	0,352	0

X8	X9	X10	X11	X12	X13
0,743	0,812	0,461	0	0	0,616

Как видно из представленных данных, абсолютными параметрами порядка анализируемого кластера «гемостаз», на которых должна базироваться идентификация различий между группами больных СД-2 типа и условно здоровых являются: универсальный индекс агрегации ($X_1 = 0,529$), агрегация с ристомидином ($X_2 = 0,397$), количество тромбоцитов ($X_3 = 0,751$), ПТИ

($X_6 = 0,352$), протеин С ($X_8 = 0,743$), антитромбин III ($X_9 = 0,812$), фибриноген А ($X_{10} = 0,461$), ортофенантролиновый тест ($X_{13} = 0,616$).

Третий этап исследования заключался в анализе результатов обработки данных аттрактора «кластер: гемостаз» больных СД-2 типа с различными клиническими вариантами течения (обобщенно для всех исследуемых групп и с ранжированием по степени компенсации углеводного обмена), а также условно здоровых лиц (таблица 7.44-7.48), представляющие размеры каждого из интервалов Δx_i для соответствующих параметров ВСОЧ x_i и показатели асимметрии (Asymmetry) для каждой координаты x_i . В этих таблицах представлены размеры этих интервалов (колонки Interval X1...), число параметров ВСОЧ $m=13$. Итоговые значения (по всем координатам) показателя асимметрии (rX) и общий объем многомерного параллелепипеда V (General V value), которые в итоге дают представление о параметрах аттрактора фазового пространства исследуемого кластера.

Таблица 7.44

Результаты обработки данных аттрактора кластера «гемостаз» для всех групп обследованных течения в 13-мерном фазовом пространстве

Number of measures: 120 Number of Phase plane dimension $m = 13$ General asymmetry value $rX = 2937.633$	
Interval X1 = 17	Asymmetry $rX1 = 0.0779$
Interval X2 = 1079	Asymmetry $rX2 = 0.2192$
Interval X3 = 6727	Asymmetry $rX3 = 0.0637$
Interval X4 = 4633	Asymmetry $rX4 = 0.0217$
Interval X5 = 3469	Asymmetry $rX5 = 0.0517$
Interval X6 = 47	Asymmetry $rX6 = 0.1045$
Interval X7 = 41	Asymmetry $rX7 = 0.2234$
Interval X8 = 2132	Asymmetry $rX8 = 0.0267$
Interval X9 = 5276	Asymmetry $rX9 = 0.1523$
Interval X10 = 640	Asymmetry $rX10 = 0.0256$
Interval X11 = 5779	Asymmetry $rX11 = 0.1515$
Interval X12 = 469	Asymmetry $rX12 = 0.0457$
Interval X13 = 7760	Asymmetry $rX13 = 0.1491$
General V value = $2.78E+0053$	

Как видно из табличных данных (табл. 7.44) общий объем многомерного параллелепипеда (General V value) исследуемого кластера «гемостаз» обобщенно для всех групп обследованных составил $2.78E+0053$, итоговое значение (по всем координатам) показателя асимметрии - $rX = 2937.633$.

На следующем этапе нашего исследования производился сравнительный анализ результатов обработки данных аттрактора «кластер: гемостаз» больных СД-2 типа с различными клиническими вариантами течения: стадии компенсации (I группа), субкомпенсации (II группа) и декомпенсации (III группа) углеводного обмена и условно здоровых лиц (группа контроля) в 13-мерном фазовом пространстве (табл. 7.45-7.48).

При анализе динамики General V value, ограничивающего аттрактор «кластер: гемостаз» в 13-мерном фазовом пространстве у больных СД-2 типа выявлено, что General V value претерпевает фазовый характер изменений в зависимости от клинического варианта течения.

Таблица 7.45

Результаты обработки данных аттрактора кластера «гемостаз» условно здоровых лиц в 13-мерном фазовом пространстве

Контроль	
Number of measures: 30 Number of Phase plane dimension $m = 13$ General asymmetry value $rX = 2123.607$	
Interval X1 = 163	Asymmetry $rX1 = 0.0201$
Interval X2 = 77	Asymmetry $rX2 = 0.1000$
Interval X3 = 250	Asymmetry $rX3 = 0.0560$
Interval X4 = 790	Asymmetry $rX4 = 0.1759$
Interval X5 = 2430	Asymmetry $rX5 = 0.1103$
Interval X6 = 204	Asymmetry $rX6 = 0.0147$
Interval X7 = 1406	Asymmetry $rX7 = 0.1193$
Interval X8 = 166	Asymmetry $rX8 = 0.0301$
Interval X9 = 1200	Asymmetry $rX9 = 0.0083$
Interval X10 = 105	Asymmetry $rX10 = 0.0429$
Interval X11 = 1801	Asymmetry $rX11 = 0.0056$
Interval X12 = 94	Asymmetry $rX12 = 0.1745$
Interval X13 = 159	Asymmetry $rX13 = 0.1101$
General V value = $1.53E+0054$	

Результаты обработки данных аттрактора кластера «гемостаз»
больных СД-2 типа в стадии компенсации в 7-мерном
фазовом пространстве

Таблица 7.46

I группа	
Number of measures: 30 Number of Phase plane dimension m = 13 General asymmetry value rX = 2066.147	
Interval X1 = 189	Asymmetry rX1 = 0.0167
Interval X2 = 750	Asymmetry rX2 = 0.1453
Interval X3 = 250	Asymmetry rX3 = 0.1160
Interval X4 = 630	Asymmetry rX4 = 0.0937
Interval X5 = 1980	Asymmetry rX5 = 0.0505
Interval X6 = 192	Asymmetry rX6 = 0.0317
Interval X7 = 2450	Asymmetry rX7 = 0.0241
Interval X8 = 136	Asymmetry rX8 = 0.0441
Interval X9 = 2408	Asymmetry rX9 = 0.0325
Interval X10 = 109	Asymmetry rX10 = 0.0138
Interval X11 = 2200	Asymmetry rX11 = 0.0500
Interval X12 = 62	Asymmetry rX12 = 0.0645
Interval X13 = 168	Asymmetry rX13 = 0.0536
General V value = 5.21E+0055	

У больных I (СД-2 типа в стадии компенсации) и II групп (СД-2 типа в стадии субкомпенсации) отмечается прогрессивное увеличение объема многомерного параллелепипеда и общего показателя асимметрии (соответственно General V value I = 5.21E+0055; General asymmetry value rX I = 2066.147; General V value II = 2.47E+0056; General asymmetry value rX II = 2237.353) в сравнении с показателями условно здоровых лиц (General V value к = 1.53E+0054; General asymmetry value rX к = 123.607). СД -2 типа в стадии декомпенсации (III группа) характеризуется наименьшим General V value (2.64E+0051) и общим показателем асимметрии (rX = 763.437) в сравнении с аналогичными показателями исследуемых групп.

Результаты обработки данных аттрактора кластера «гемостаз»
больных СД-2 типа в стадии субкомпенсации в 13-мерном
фазовом пространстве

Таблица 7.47

II группа	
Number of measures: 30 Number of Phase plane dimension m = 13 General asymmetry value rX = 2237.353	
Interval X1 = 320	Asymmetry rX1 = 0.2406
Interval X2 = 800	Asymmetry rX2 = 0.4063
Interval X3 = 275	Asymmetry rX3 = 0.1764
Interval X4 = 620	Asymmetry rX4 = 0.0615
Interval X5 = 1960	Asymmetry rX5 = 0.1015
Interval X6 = 201	Asymmetry rX6 = 0.0122
Interval X7 = 3600	Asymmetry rX7 = 0.0317
Interval X8 = 127	Asymmetry rX8 = 0.0507
Interval X9 = 2710	Asymmetry rX9 = 0.1585
Interval X10 = 84	Asymmetry rX10 = 0.0952
Interval X11 = 3042	Asymmetry rX11 = 0.2617
Interval X12 = 68	Asymmetry rX12 = 0.0735
Interval X13 = 138	Asymmetry rX13 = 0.0797
General V value = 2.47E+0056	

Анализ данных этого кластера позволил сделать следующие выводы:

1. Нарушения в системе гемостаза при СД-2 типа характеризуются парциальной дизагрегационной тромбоцитопатией, что подтверждается наличием дефектов агрегации с УИА у больных СД-2 типа с различными клиническими вариантами течения, и удлинением ристомии индуцированной агрегации в стадии декомпенсации углеводного обмена. Удлинение времени агрегации возможно свидетельствует о тромбоцитопении, вследствие снижения способности тромбоцитов накапливать медиаторы агрегации. Нарушения в системе сосудистоагрегационного гемостаза усугубляются тромбоцитопенией (снижением общего количества тромбоцитов и тромбокрита) на фоне снижения показателя распределения тромбоцитов по объему. Нарушения сосудисто-тромбоцитар-

ного гемостаза сочетаются с дефектами плазменного (коагуляционного) гемостаза, наряду со снижением антикоагуляционного потенциала и накопления фибриногена А и продуктов деградации фибриногена.

2. Системный анализ и синтез с использованием нейросетевых методов позволяет произвести идентификацию параметров порядка кластера «гемостаз» с выявлением абсолютных параметров порядка анализируемого кластера «гемостаз», на которых должна базироваться идентификация различий между группами больных СД-2 типа с различными клиническими вариантами течения и условно здоровых лиц.

3. Системный анализ и синтез параметров аттракторов поведения вектора состояния больных СД-2 типа в 13-мерном фазовом пространстве в зависимости от варианта клинического течения выявил фазный характер изменений объема многомерного параллелепипеда (General V value) и общего показателя асимметрии (General asymmetry value rX) в зависимости от клинического варианта течения.

Таблица 7.48

Результаты обработки данных аттрактора «кластер: гемостаз» больных СД-2 типа в стадии декомпенсации в 13-мерном фазовом пространстве

III группа	
Number of measures: 30 Number of Phase plane dimension m = 13 General asymmetry value rX = 763.437	
Interval X1 = 322	Asymmetry rX1 = 0.2406
Interval X2 = 801	Asymmetry rX2 = 0.4063
Interval X3 = 275	Asymmetry rX3 = 0.1764
Interval X4 = 620	Asymmetry rX4 = 0.0615
Interval X5 = 1960	Asymmetry rX5 = 0.1015
Interval X6 = 201	Asymmetry rX6 = 0.0124
Interval X7 = 367	Asymmetry rX7 = 0.0306
Interval X8 = 127	Asymmetry rX8 = 0.0512
Interval X9 = 2700	Asymmetry rX9 = 0.1585
Interval X10 = 84	Asymmetry rX10 = 0.0957
Interval X11 = 300	Asymmetry rX11 = 0.1633
Interval X12 = 68	Asymmetry rX12 = 0.0735
Interval X13 = 137	Asymmetry rX13 = 0.0799
General V value = 2.64E+0051	

7.4. Системный анализ и синтез диагностических критериев кластера «иммунограмма» и их роль в диагностике метаболических нарушений у больных СД-2 типа с различными клиническими вариантами течения.

Функциональный иммунодефицит на Севере, по данным В. И. Хаснулина [111], характеризуется нарушениями в количественных и качественных показателях клеточного иммунитета. Учитывая влияние феномена глюкозотоксичности, специфичное для сахарного диабета, системный анализ критериев метаболического синдрома, характеризующих нарушения иммунологического статуса, у больных сахарным диабетом 2 типа с различными клиническими вариантами течения, постоянно проживающих в условиях Севера РФ, представляется чрезвычайно актуальным.

Клеточный иммунитет представлен различными популяциями Т- и В-лимфоцитов, соотношение которых играет важную роль для оценки состояния этого звена иммунитета.

Результаты исследования показали (табл. 7.49) достоверное снижение общего количества лимфоцитов (%) в I гр. ($p_1 < 0,001/p_{1м.у} < 0,001$) и II гр. ($p_2 < 0,001/p_{2м.у} < 0,001$) относительно показателей контрольной группы, в III гр. относительно показателей контроля ($p_3 < 0,001/p_{3м.у} < 0,001$) и I гр. ($p_4 < 0,05/p_{4м.у} < 0,05$). Сравнительный анализ абсолютного содержания лимфоцитов выявил однонаправленные изменения: достоверное снижение в I гр. и III гр. относительно показателей контроля ($p_1 < 0,05/p_{1м.у} < 0,001$; $p_3 < 0,001/p_{3м.у} < 0,001$).

Сравнительный анализ уровня Т-лимфоцитов (CD3) выявил достоверное снижение относительного и абсолютного содержания Т-лимфоцитов в I гр., II гр. и III гр. относительно показателей контроля ($p_1 < 0,001/p_{1м.у} < 0,001$; $p_2 < 0,001/p_{2м.у} < 0,001$; $p_3 < 0,001/p_{3м.у} < 0,001$), и во II гр. относительно показателей I гр. ($p_2 < 0,05/p_{2м.у} < 0,05$); Относительное и абсолютное количество Т-лимфоцитов-хелперов (CD4) у больных СД-2 изучаемых I гр., II гр. и III гр. достоверно ниже аналогичных показателей группы контроля ($p_1 < 0,001/p_{1м.у} < 0,001$; $p_2 < 0,001/p_{2м.у} < 0,001$; $p_3 < 0,001/p_{3м.у} < 0,001$), II гр. относительно I гр. ($p_2 < 0,05/p_{2м.у} < 0,05$);

Изучение популяции Т-лимфоцитов-супрессоров (CD8) показало достоверное снижение абсолютного содержания (CD8) во II гр. относительно аналогичных показателей группы контроля ($p_5 < 0,01/p_{5м.у} < 0,01$). Анализ соотношения Т-хелперов и Т-супрессоров (индекс CD4/CD8) в периферической крови выявил достоверное снижение индекса CD4/CD8 во всех исследуемых группах в сравнении с аналогичными показателями контрольной группы ($p_1 < 0,01/p_{1м.у} < 0,01$; $p_2 < 0,001/p_{2м.у} < 0,001$; $p_3 < 0,01/p_{3м.у} < 0,01$).

Таблица 7.49

Показатели клеточного звена иммунитета

Показатель	Здоровые N=30	I группа N=30	II группа N=30	III группа N=30
Общ. кол-во лейкоцитов $1 \times 10^9 / \text{л}$	$6,843 \pm 0,25$ 6,843 \pm 1,44 7,1;4,3;10,2	$6,46 \pm 0,28$ 6,46 \pm 1,59 6,4;3,9;10,2	$6,32 \pm 0,22$ 6,32 \pm 1,30 6,2;3,6;9,8	$6,96 \pm 0,23$ 6,96 \pm 4,15 26,5;20,6;39,3 6,8;3,6;11,7
Общ. кол-во лимфоцитов %	$33,87 \pm 1,05$ 33,87 \pm 5,77 32,85;24,4;48,7	$29,20 \pm 0,77$ 29,20 \pm 4,2 29,25;20,3;40,1 $p_1 < 0,001$ $P_{1 \text{ м.у}} < 0,001$	$27,91 \pm 0,89$ 27,91 \pm 4,92 28,45;20,1;39,7 $p_5 < 0,001$ $P_{5 \text{ м.у}} < 0,001$	$26,76 \pm 0,07$ 26,76 \pm 0,07 26,5;20,6;39,3 $p_4 < 0,05$ $P_{4 \text{ м.у}} < 0,05$ $p_6 < 0,001$ $P_{6 \text{ м.у}} < 0,001$
Общ. кол-во лимфоцитов абс. $1 \times 10^9 / \text{л}$	$2,29 \pm 0,09$ 2,29 \pm 0,54 2,16;1,24;3,28	$1,89 \pm 0,08$ 1,89 \pm 0,49 1,98;0,87;2,79 $p_1 < 0,05$ $P_{1 \text{ м.у}} < 0,05$	$1,72 \pm 0,07$ 1,72 \pm 0,43 1,69;0,75;2,76	$1,87 \pm 0,09$ 1,87 \pm 0,49 1,75;0,75;2,9 $p_6 < 0,05$ $P_{6 \text{ м.у}} < 0,05$
Т-лимфоциты (CD3) %	$72,67 \pm 0,74$ 72,67 \pm 4,08 74;64;78	$66,84 \pm 1,07$ 66,84 \pm 5,94 67;54;78,5 $p_1 < 0,001$ $P_{1 \text{ м.у}} < 0,001$	$61,86 \pm 1,78$ 61,86 \pm 9,74 61,5;45;81 $p_2 < 0,05$ $P_{2 \text{ м.у}} < 0,05$ $p_5 < 0,001$ $P_{5 \text{ м.у}} < 0,001$	$63,53 \pm 1,74$ 63,53 \pm 9,58 65;48;77 $p_6 < 0,001$ $P_{6 \text{ м.у}} < 0,001$
Т-лимфоциты (CD3) абс. $1 \times 10^9 / \text{л}$	$1,67 \pm 0,07$ 1,67 \pm 0,43 1,55;0,89;2,55	$1,26 \pm 0,05$ 1,26 \pm 0,33 1,29;0,53;1,89	$1,06 \pm 0,05$ 1,06 \pm 0,32 1,02;0,49;1,76 $p_2 < 0,05$ $P_{2 \text{ м.у}} < 0,05$ $p_5 < 0,001$ $P_{5 \text{ м.у}} < 0,001$	$1,17 \pm 0,05$ 1,17 \pm 0,32 1,15;0,57;2,11 $p_6 < 0,001$ $P_{6 \text{ м.у}} < 0,001$
Л/Т-л индекс	$4,22 \pm 0,15$ 4,22 \pm 0,86 4,29;2,86;6,3	$5,22 \pm 0,17$ 5,22 \pm 0,94 5,11;3,48;8,11 $p_1 < 0,001$ $P_{1 \text{ м.у}} < 0,001$	$6,25 \pm 0,26$ 6,25 \pm 1,42 5,9;3,7;9 $p_2 < 0,01$ $P_{2 \text{ м.у}} < 0,01$	$6,09 \pm 0,18$ 6,09 \pm 1,01 6,19;4,46;9,04 $p_3 < 0,001$ $P_{3 \text{ м.у}} < 0,001$ $p_5 < 0,001$ $P_{5 \text{ м.у}} < 0,001$ $p_6 < 0,001$ $P_{6 \text{ м.у}} < 0,001$
Т-хелперы (CD4) %	$46,1 \pm 0,60$ 46,1 \pm 3,31 47;40;52	$39,22 \pm 1,24$ 39,22 \pm 6,83 41;28;52 $p_1 < 0,001$ $P_{1 \text{ м.у}} < 0,001$	$34,22 \pm 1,14$ 34,22 \pm 6,29 33,25;25;52 $p_2 < 0,01$ $P_{2 \text{ м.у}} < 0,01$ $p_5 < 0,001$ $P_{5 \text{ м.у}} < 0,001$	$34,5 \pm 1,64$ 34,5 \pm 9,02 32,5;25;56 $p_3 < 0,05$ $P_{3 \text{ м.у}} < 0,05$ $p_6 < 0,001$ $P_{6 \text{ м.у}} < 0,001$

Продолжение табл. 7.49

Показатель	Здоровые N=30	I группа N=30	II группа N=30	III группа N=30
Т-хелперы (CD4) абс. $1 \times 10^9 / \text{л}$	$1,08 \pm 0,05$ 1,08 \pm 0,29 1,04;0,51;1,56	$0,73 \pm 0,04$ 0,73 \pm 0,24 0,71;0,17;1,26 $p_1 < 0,001$ $P_{1 \text{ м.у}} < 0,001$	$0,58 \pm 0,03$ 0,58 \pm 0,19 0,56;0,25;1,09 $p_2 < 0,05$ $P_{2 \text{ м.у}} < 0,05$ $p_5 < 0,001$ $P_{5 \text{ м.у}} < 0,001$	$0,63 \pm 0,03$ 0,63 \pm 0,21 0,62;0,21;1,15 $p_6 < 0,001$ $P_{6 \text{ м.у}} < 0,001$
Т-супрессоры (CD8) %	$26,9 \pm 0,81$ 26,9 \pm 4,45 27,5;18;36	$27,9 \pm 0,87$ 27,9 \pm 4,80 29,5;18;40 $p_1 < 0,05$ $P_{1 \text{ м.у}} < 0,05$	$27,15 \pm 0,19$ 27,15 \pm 6,55 27,5;20,50	$28,33 \pm 1,07$ 28,33 \pm 6,06 27,5;17,41
Т-супрессоры (CD8) абс. $1 \times 10^9 / \text{л}$	$0,58 \pm 0,03$ 0,58 \pm 0,19 0,59;0,05;0,99	$0,52 \pm 0,02$ 0,52 \pm 0,15 0,50;0,26;0,88	$0,46 \pm 0,02$ 0,46 \pm 0,15 0,44;0,17;0,85 $p_3 < 0,01$ $P_{3 \text{ м.у}} < 0,01$	$0,53 \pm 0,03$ 0,53 \pm 0,18 0,52;0,26;1,06
CD4/ CD8	$1,72 \pm 0,07$ 1,72 \pm 0,39 1,62;1,11;2,7	$1,45 \pm 0,07$ 1,45 \pm 0,43 1,38;0,7;2,38 $p_1 < 0,01$ $P_{1 \text{ м.у}} < 0,01$	$1,30 \pm 0,05$ 1,30 \pm 0,29 1,28;0,5;1,88 $p_5 < 0,001$ $P_{5 \text{ м.у}} < 0,001$	$1,26 \pm 0,1$ 1,26 \pm 0,55 1,08;0,6;3 $p_6 < 0,01$ $P_{6 \text{ м.у}} < 0,01$
В-лимфоциты (CD20) %	$11,68 \pm 0,30$ 11,68 \pm 1,69 11,5;7,6;15	$9,31 \pm 0,79$ 9,31 \pm 4,36 8,95;4;19 $p_1 < 0,05$ $P_{1 \text{ м.у}} < 0,05$	$9,21 \pm 0,67$ 9,21 \pm 3,70 8,2;6,25 $p_5 < 0,001$ $P_{5 \text{ м.у}} < 0,001$	$9,02 \pm 0,64$ 9,02 \pm 3,51 8,5;16 $p_6 < 0,001$ $P_{6 \text{ м.у}} < 0,001$
В-лимфоциты (CD20) абс. $1 \times 10^9 / \text{л}$	$0,26 \pm 0,01$ 0,26 \pm 0,07 0,26;0,13;0,43	$0,19 \pm 0,02$ 0,19 \pm 0,14 0,16;0,04;0,8 $p_1 < 0,05$ $P_{1 \text{ м.у}} < 0,05$	$0,14 \pm 0,00$ 0,14 \pm 0,05 0,14; 0,020,23; $p_5 < 0,001$ $P_{5 \text{ м.у}} < 0,001$	$0,16 \pm 0,01$ 0,16 \pm 0,07 0,14;0,07;0,37 $p_6 < 0,001$ $P_{6 \text{ м.у}} < 0,001$

Примечания:

p - уровень значимости достоверности различий по критерию Стьюдента, $P_{\text{м.у}}$ - уровень значимости достоверности различий по критерию Манна - Уитни;
 p_1 - достоверность различий у здоровых (контроль) относительно показателей у больных СД типа 2 в стадии компенсации (I группа);
 p_2 - достоверность различий у больных СД типа 2 в стадии компенсации (I группа) относительно показателей больных СД типа 2 в стадии субкомпенсации (II группа);
 p_3 - достоверность различий у больных СД типа 2 в стадии субкомпенсации (II группа) относительно показателей больных СД типа 2 в стадии декомпенсации (III группа);
 p_4 - достоверность различий у больных СД типа 2 в стадии компенсации (I группа) относительно показателей больных СД типа 2 в стадии декомпенсации (III группа);
 p_5 - достоверность различий у здоровых (контроль) относительно показателей у больных СД типа 2 в стадии субкомпенсации (II группа);
 p_6 - достоверность различий у здоровых (контроль) относительно показателей у больных СД типа 2 в стадии декомпенсации (III группа).