Федеральное государственное автономное учреждение здравоохранения

Больница Пущинского научного центра Российской академии наук

**Н.И. Косякова, С.Г. Матрусов,
Т.В. Сандалова, Э.Л. Ильеня, Е.В. Панкратова,
Я.В. Радзюкевич, И.Р. Прохоренко**

**ТЕХНОЛОГИЯ ЧАСТОТНО-МОДУЛИРОВАННЫХ
ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫХ, ЭЛЕКТРИЧЕСКИХ
И АУДИОВИЗУАЛЬНЫХ ВОЗДЕЙСТВИЙ,
УПРАВЛЯЕМЫХ СИГНАЛАМИ ОБРАТНОЙ СВЯЗИ
ОТ РИТМА ДЫХАНИЯ, БИОПОТЕНЦИАЛОВ МОЗГА
И СЕРДЦА ПАЦИЕНТА, ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
ДИАБЕТИЧЕСКОЙ АНГИОПАТИИ**

Методические рекомендации
по внедрению результатов научно-поисковой работы

Москва
2021

УДК 616.379-008.64:617.586 (072):616.379-008.64:616.8.833

ББК 53/57-54.1-53.54

К71

*Согласовано Научно-координационный совет БПНЦ РАН.
Протокол № 20 от 18.09.2020 г.*

**Косякова Н.И., Матрусов С.Г., Сандалова Т.В., Ильеня Э.Л.,
Панкратова Е.В., Радзюкевич Я.В., Прохоренко И.Р.**

К71 Технология частотно-модулированных электромагнитных, электрических и аудиовизуальных воздействий, управляемых сигналами обратной связи от ритма дыхания, биопотенциалов мозга и сердца пациента, для лечения диабетической ангиопатии / Н.И. Косякова, С.Г. Матрусов, Т.В. Сандалова, Э.Л. Ильеня, Е.В. Панкратова, Я.В. Радзюкевич, И.Р. Прохоренко. – М.: Издательский дом Академии Естествознания, 2021. – 44 с.

ISBN 978-5-91327-687-2

DOI 10.17513/np.464

Значительный рост заболеваемости сахарным диабетом, инвалидности по причинам, связанным с диабетом, придает все большее значение поиску новых технологий профилактики и лечения осложнений этого заболевания. Одним из самых частых и серьёзных осложнений является диабетическая ангиопатия сосудов нижних конечностей.

В методических материалах проанализировано течение заболевания у 134 пациентов с верифицированным диагнозом СД 2 и у 55 пациентов с ДАСНК; изучена в динамике эффективность комплексной медикаментозной терапии в сочетании с локальной магнитотерапией (ЛМТ), ОМТ и ОМТ с АМВ. Проведено стандартное клинико-лабораторное и инструментальное обследование, изучено качество жизни до и через 6 месяцев после терапии. Результаты исследования позволили обратить внимание на достаточно раннее появление симптомов диабетической ангиопатии у больных СД 2, что дает основание рекомендовать duplexное сканирование артерий нижних конечностей по стандартной методике всем больным с впервые установленным диагнозом СД 2 и контролировать эффективность терапии в динамике. Дополнение медикаментозной терапии физиотерапевтическими методами улучшило общее самочувствие больных, их качество жизни, показатели липидного профиля, а также позволило снизить клинически значимые колебания уровня глюкозы в крови. Лучшие результаты были получены при ОМТ с АМВ. Установлена эффективность продолжительности курса ОМТ и ОМТ с АМВ.

Рекомендации предназначены для специалистов терапевтов, эндокринологов, физиотерапевтов амбулаторно-поликлинического и стационарного звена лечебно-профилактических и санаторно-курортных учреждений.

ISBN 978-5-91327-687-2

© Н.И. Косякова, С.Г. Матрусов,
Т.В. Сандалова, Э.Л. Ильеня,
Е.В. Панкратова, Я.В. Радзюкевич,
И.Р. Прохоренко, 2021

© ИД «Академия Естествознания»

© АНО «Академия Естествознания»

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	4
Описание технологии (методы исследования, оборудование, используемые для достижения поставленной цели)	10
Материалы и методы исследования	11
Полученные результаты	17
Технология внедрения полученных результатов	25
Заключение	26
Список сокращений	29
Сведения об авторах	30
Перечень опубликованных работ, выступлений, наличие патента по теме методических рекомендаций за последние три года (2015–2017 гг.)	31
Список литературы	32
Приложение № 1	35
Приложение № 2	36
Приложение № 3	37
Приложение № 4	38
Приложение № 5	39

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. В структуре хронических неинфекционных заболеваний сахарный диабет (СД) занимает одно из ведущих мест и сопровождается ранним развитием осложнений, снижением качества жизни (КЖ). По данным эпидемиологических исследований общая численность пациентов с СД в РФ на 01.01.2019 г. составила 4 584 575 (3,12 % населения РФ), в том числе: СД 1 – 256,2 тыс., СД 2 – 4,24 млн, а с 2000 г. численность пациентов с СД в РФ выросла в 2,2 раза. [1]. Общеизвестно, что прогноз заболевания во многом определяется характером сосудистых осложнений с поражением сосудов как мелкого (микроангиопатия), так среднего и крупного калибра (макроангиопатия). Именно эти осложнения приводят к ранней инвалидизации и смертности больных СД [2, 3].

В Роттердамском исследовании был проведен анализ распространения заболеваний сосудов нижних конечностей (ЗСНК) и перемежающей хромоты (ПХ) у 7715 больных старше 55 лет. О наличии ЗСНК судили по показателям лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) менее 0,90 на любой нижней конечности. Патология периферических артерий выявлена у 19,1 % больных, из которых 16,9 % были мужчинами и 20,5 % женщинами.

В то же время о симптомах ПХ сообщили только 1,6 % из них. Причем среди лиц с выявленными ЗСНК, сообщивших о ПХ, число мужчин оказалось вдвое выше, чем женщин (8,7 % и 4,9 % соответственно). По данным, опубликованным National Health and Nutritional Examination Survey, в выборке из 2174 людей в возрасте 40 лет и старше, распространенность ЗСНК (ЛПИ < 0,90) колебалась от 2,5 % в возрастной группе 50–59 лет, до 14,5 % в возрастной группе старше 70 лет. При аутопсии взрослых людей у 15 % мужчин и у 5 % женщин, у которых при жизни не было симптомов, имелся стеноз артерии нижней конечности, равный 50 % или более [3, 4]. Диабетическая ангиопатия нижних конечностей – это поражение артерий, которое возникает у больных сахарным диабетом как первого, так и второго типов. Гипергликемия приводит к микроповреждению эндотелия сосудов, а гиперинсулинемия является одним из факторов развития атеросклероза. Рецепторы к инсулину выявляются на эндотелиальных клетках крупных сосудов, однако инсулин, не участвуя в метаболизме этих клеток, способствует изменению барьерной функции эндотелия. Это ведет к воздействию инсулина и инсулиноподобного фактора роста I на рецепторы гладкомышечных клеток, стимулируя миграцию и пролиферацию последних. Помимо этого инсулин стимулирует синтез холестерина и липидов

в гладкомышечных клетках, индуцирует агрегацию тромбоцитов, снижая активность циклооксигеназы [4, 5].

В развитии диабетической ангиопатии выделяют 4 стадии:

Стадия I – бессимптомная, когда имеется поражение сосудов, но оно клинически себя никак не проявляет и может быть выявлено при помощи специальных методов обследования.

Стадия II – появляются боли при физической нагрузке, могут быть симптомы перемежающейся хромоты. После прохождения определённой дистанции у больного появляются боли в икроножных мышцах, вызванные гипоксией тканей. После остановки кровотока восстанавливается, и боли проходят. Также беспокоит тяжесть в ногах, онемение, парестезии (ощущение мурашек), судороги.

Стадия III – боли беспокоят в покое; судороги в мышцах появляются в горизонтальном положении. Больной вынужден свешивать ногу с кровати, чтобы таким образом уменьшить боль.

Стадия IV – появляются трофические нарушения – трофические язвы, гангрена.

Важно отметить, что при сахарном диабете наряду с сосудами поражаются и нервы, что вызывает снижение порога чувствительности боли, и пациент может пропустить время появления трофических язв, что требует необходимости регулярного осмотра нижних конечностей и стоп.

Во всех клинических рекомендациях основными методами лечения принято считать диетотерапию, пероральные сахаропонижающие препараты, инсулинотерапию, другие патогенетические и симптоматические фармакологические препараты.

Для потенцирования терапевтического действия лекарственных препаратов целесообразно использовать немедикаментозные методы лечения, особенностью которых является возможность одновременного влияния на все факторы сосудистого риска. Важную роль в комплексной терапии приобретают физиотерапевтические процедуры, которые могут повысить эффективность терапии как на стадии доклинических проявлений диабета, так и при выраженных их проявлениях, а также при лечении осложнений (ангиопатия, полинейропатия и др.) [4, 5]. Используются вакуумная электростимулирующая терапия в сочетании с низкочастотным ультразвуком, локальная магнитотерапия (ЛМТ), баротерапия, лазеротерапия, фитотерапия [6, 7]. Сочетание медикаментозных и немедикаментозных методов профилактики и лечения позволило сократить сроки госпитализаций, улучшить показатели клинико-метаболической компенсации сахарного диабета, снизить риск прогрессирования развития тяжелых сосудистых осложнений.

К таким методам относится низкочастотная магнитотерапия (МТ), оказывающая спазмолитический, гипотензивный, гиполипидемический и гипокоагуляционный эффекты. Локальная МТ используется в лечении

макроангиопатий более 20 лет, однако в последнее десятилетие для лечения сосудистых заболеваний все чаще применяют общую магнитотерапию (ОМТ), для которой характерно системное иммуномодулирующее и антиоксидантное действие [8–10].

В последнее время перспективным направлением физиотерапии считается общая магнитотерапия (ОМТ), которая оказывает репаративный, иммуномодулирующий, антиоксидантный эффекты, способствует улучшению показателей микроциркуляции [8]. В работах [9, 10] были показаны спазмолитические, антигипертензивные, гиполипидемические и гипокоагуляционные эффекты низкочастотных магнитных полей (МП) на функции эндокринной, сердечно-сосудистой и нервной систем. Особый интерес представляет метод музыкотерапии, как метод психологической коррекции, в основе которого лежит комплексное воздействие на организм посредством слухового, биорезонансного и вибротактильного факторов [11].

Постепенно накапливаются научные данные, подтверждающие знания древних целителей о том, что музыка – мощнейший источник энергий, влияющих на человека. Еще в XIX в. ученый И. Догель установил, что под воздействием музыки меняются кровяное давление, частота сокращений сердечной мышцы, ритм и глубина дыхания, как у животных, так и у человека. Известный русский хирург академик Б. Петровский использовал музыку во время сложных операций: согласно его наблюдениям под воздействием музыки организм начинал работать более гармонично. Выдающийся психоневролог академик Бехтерев считал, что музыка положительно влияет на дыхание, кровообращение, придает физическую бодрость. Уже давно известно, что звуки колокола, содержащие в себе резонансное ультразвуковое излучение, за считанные секунды убивают тифозные палочки, возбудителей желтухи и вирусы гриппа [12].

Было также установлено, что между уровнем сахара в крови и психическим состоянием существует прямая связь. Таким образом, изменяя и регулируя свое психическое состояние, человек может изменить уровень сахара в крови. В этом большую помощь оказывают аудиокассеты с записью звуков природы: шума прибоя, пения птиц, рокота океанских волн, шума дождя. Аудиотехнология Билла Харриса (США), психотерапевта, – одна из современных моделей работы со звуком, изобретена около 20 лет назад и практикуется в центрах во Флориде и Нью-Джерси (США). Б. Харрис исходил из того, что человеческий мозг является электрохимическим органом (в активном состоянии он производит до 10 ватт электроэнергии). Эта электрическая активность проявляется в виде мозговых волн, которых четыре типа:

- бета-волны, генерируемые активным мозгом, они характеризуются быстрыми колебаниями с небольшой амплитудой, частота – 15–40 Гц;
- альфа-волны; амплитуда их больше, частота – 9–14 Гц, в этом состоянии человек отдыхает после проделанной работы или медитирует;

– тета-волны; амплитуда еще больше, частота – 5–8 Гц, в состоянии тета-волн человек отдыхает и почти засыпает, в этом состоянии не замечаешь, как пролетело время, действия приближаются к автоматизации, происходит формирование новых идей;

– дельта-волны, с максимальной амплитудой колебаний и частотой 0,5–4 Гц, глубокий сон без сновидений – 2–3 Гц.

Благодаря тета- и альфа-волнам устанавливается равновесие между левым и правым полушариями. Это состояние достигается при медитации. Такое уравнивание позволяет человеку использовать все возможности своего мозга. Это работа на крупнейшем интеллектуальном уровне [13, 14]. Ранее в работе [15] были представлены результаты экспериментального анализа ключевых параметров музыкальных воздействий, управляемых по принципу обратной связи узкочастотными электроэнцефалографическими (ЭЭГ) осцилляторами пациента. Установлено, что применение таких воздействий к концу первой лечебной процедуры способствует нормализации ЭЭГ и позитивно влияет на психическое состояние пациентов.

В последние годы проведены ряд фундаментальных исследований, преимущественно зарубежных ученых, посвященных изучению роли цитокинов в патогенезе сахарного диабета как первого, так и второго типов. Цитокины – это белки, вырабатываемые преимущественно активированными клетками иммунной системы, лишенные специфичности в отношении антигенов и являющиеся медиаторами межклеточных контактов при иммунном ответе, гемопоэзе, воспалении, а также межсистемных взаимодействиях [16, 17]. Цитокины традиционно разделяют на несколько групп: интерлейкины – факторы взаимодействия между лейкоцитами; интерфероны – цитокины с противовирусной активностью; факторы некроза опухоли; колониестимулирующие факторы – гемопоэтические цитокины; хемокины – хемотаксические цитокины [17].

К числу наиболее важных принципов работы системы цитокинов относятся: индуцибельность, т.е. зависимость их выработки от стимулирующих воздействий; локальность функционирования; избыточность, взаимосвязанность и взаимодействие компонентов, приводящее к усилению или ингибции их синтеза и секреции [16, 17].

Признаки локального и системного неспецифического воспалительного процесса прослеживаются и при сахарном диабете за счет раннего поражения атеросклерозом стенок сосудов нижних конечностей [18–20]. При атеросклерозе в воспалительный процесс вовлекается несколько типов иммунокомпетентных клеток, прежде всего моноциты, Т- и В-лимфоциты и, возможно, тучные клетки. В процессе атеросклеротического воспаления ключевая роль принадлежит клеткам крови – моноцитам/макрофагам. Моноциты, мигрирующие в субэндотелиальное пространство, дифференцируются в макрофаги, часть которых не трансформируется в пенистые клетки, и в дальнейшем секретируют провоспалительные цитокины (IL-1 β , IL-6, TNF- α) [21].

В процесс иммунного воспаления при атеросклерозе вовлекаются все перечисленные группы цитокинов, в связи с чем их также называют маркерами воспаления. Учитывая роль воспаления, при развитии атеросклероза должна наблюдаться поляризация макрофагов по провоспалительному фенотипу. Провоспалительные цитокины (IL-1 β , TNF- α , IL-6) участвуют в поддержании как местного, так и системного воспаления у больных СД [17]. В настоящее время установлено, что для СД характерно повышение уровня цитокинов в крови [22]. Как причины повышения рассматриваются гипергликемия [23], провоспалительное действие конечных продуктов гликозилирования [24], накопление окисленных ЛПНП в сосудистой стенке [25], которые способны стимулировать экспрессию эндотелиоцитами IL-1 β и TNF- α [26].

Интерлейкин-1 (IL-1 β) объединяет в себе два протеина – IL-1 α и IL-1 β . Обе молекулы имеют сродство к одному рецептору и вызывают схожие биологические эффекты. Этот цитокин продуцируется моноцитами, макрофагами, эндотелиальными клетками, фибробластами. К основным биологическим функциям IL-1 β относят провоспалительное действие и способность активировать специфические иммунные реакции. Экспериментальные исследования показали, что IL-1 β индуцирует большинство местных и общих воспалительных реакций при атеросклерозе [27]. Являясь хемоаттрактантом, способствует привлечению клеток в очаге воспаления, усиливает продукцию других цитокинов, простагландинов, стимулирует синтез коллагена в сосудистой стенке, фагоцитоз, генерацию супероксид-радикалов, вызывает дегрануляцию тучных клеток.

IL-1 β участвует в местных воспалительных реакциях, стимулирует экссудативную и пролиферативную составляющие воспаления.

Фактор некроза опухолей α (TNF- α) является первичным медиатором воспаления, который вовлекается в патогенез большинства иммунопатологических процессов. Как известно, он играет основную роль в координации воспалительного ответа и цитокинового каскада. TNF- α продуцируется преимущественно мононуклеарными фагоцитами и является мощным провоспалительным цитокином, который регулирует апоптоз и межклеточное взаимодействие, усиливает секрецию простагландинов, индуцирует синтез острофазовых белков [28]. У больных СД, страдающих ожирением, жировая ткань в больших количествах продуцирует TNF- α , поддерживая таким образом воспалительную активность и способствуя прогрессированию атеросклеротического поражения сосудов [29].

Также показано, что TNF- α может участвовать в развитии дисфункции эндотелиальных клеток у больных с метаболическим синдромом еще до развития у них СД 2 [30]. Интерлейкин-6 (IL-6) – провоспалительный и гепатоцитактивирующий фактор [31], который высвобождается моноцитами, макрофагами, лимфоцитами, фибробластами и клетками эндотелия в ответ на стимуляцию IL-1 β . По сравнению с IL-1 β и TNF- α в большей степени

влияет на синтез острофазовых белков. Основная биологическая функция IL-6 – иммунорегуляторное действие. Данный медиатор завершает развитие воспалительной реакции, подавляя образование IL-1 β и TNF- α [32, 33]. В исследованиях отмечено значительное повышение уровня IL-6 при ожирении и СД [29], показано участие этого цитокина в патогенезе эндотелиальной дисфункции у больных с СД типа 2 [34, 35].

Таким образом, в настоящее время изучение роли цитокинов как факторов, участвующих в патогенезе воспаления, лежащего в основе развития и прогрессирования атеросклеротической ангиопатии при СД, является актуальной научно-практической проблемой.

Цель – провести сравнительный анализ эффективности медикаментозной терапии диабетической ангиопатии сосудов нижних конечностей с дополнением её физиотерапевтическими методами: локальной, общей магнитотерапией и общей магнитотерапией с аудио-музыкальным воздействием.

Научная новизна. Ориентация на природные механизмы регуляции функций путем использования системообразующих эндогенных ритмических процессов пациента – ритма дыхания, ритма сердцебиения и спектральных характеристик электроэнцефалограммы (ЭЭГ) в качестве сигнала биоуправления с обратной связью. Применение адекватных частотно-модулированных воздействий и их организация в строгом соответствии с биоэлектрическими характеристиками мозга пациента. Благодаря мультисенсорной интеграции и активации эмоциональной сферы такие воздействия оказывают позитивное влияние на функциональное состояние и когнитивную деятельность человека, улучшая психическое здоровье и качество жизни пациента.

Госзадание № 0479-2018-0002

Регистрационный номер АААА-А18-118122690046

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ (МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ, ОБОРУДОВАНИЕ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ДОСТИЖЕНИЯ ПОСТАВЛЕННОЙ ЦЕЛИ)

Исследование проводилось на базе дневного стационара и физиотерапевтического отделения БПНЦ РАН совместно с сотрудниками ИФПБ РАН, было одобрено локальным этическим комитетом БПНЦ РАН (протокол № 9 от 12.07.17) и согласовано с координационным советом научно-поисковых работ (протокол № 12 от 12.07.2017 г.). Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие.

Уровень доказательств и сила рекомендаций каждого положения методических рекомендаций взвешены и оценены в соответствии с известными шкалами Классы рекомендаций и Уровень доказательств. Уровень доказательств А – С, классы рекомендаций I, II, IIА, IIВ.

Классы рекомендаций

Класс рекомендаций	Описание	Предлагаемое использование в практике
I	Доказательства и/или общее соглашение, что данный метод лечения или диагностики полезен и эффективен	Рекомендуется/показан
II	Спорные доказательства и/или расхождения во мнении экспертов о пользе/эффективности данного метода лечения или диагностики	Следует рассмотреть применение данного метода
IIА	Доказательства/мнение экспертов склоняются в сторону эффективности/пользы	-»-
IIВ	Эффективность/польза менее подтверждены доказательствами/мнением экспертов	Применение данного метода может обсуждаться
III	Доказательства и/или общее соглашение, что данный метод лечения или диагностики бесполезен и неэффективен, а в отдельных случаях может нанести вред	Не рекомендуется

Уровень доказательств

Уровень доказательств	Источник данных
А	Многочисленные рандомизированные клинические исследования и метаанализы
В	Отдельные или крупные рандомизированные клинические исследования, нерандомизированные клинические исследования
С	Согласительное мнение экспертов и/или небольшие исследования, ретроспективные исследования, регистры

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось в рамках госзадания по программе № 0479-2018-0002 после подписания пациентами информированного согласия и одобрения локального этического комитета БПНЦ РАН.

Обязательными условиями включения в исследование были гипергликемия, дислипидемия и артериальная гипертензия у больных на момент осмотра или в анамнезе.

Критериями исключения являлись: наличие пароксизмальной или постоянной формы мерцательной аритмии, неконтролируемая гипертония, наличие имплантированного электрокардиостимулятора, склонность к кровотечениям, тромбофлебит в анамнезе, туберкулез и другие инфекционные заболевания, онкозаболевания, психические заболевания, беременность и период грудного вскармливания, индивидуальная непереносимость.

Было обследовано 134 пациента с верифицированным диагнозом СД 2 в возрасте от 40 лет до 80 лет. Средний возраст составил $62,3 \pm 12,3$ года, лиц мужского пола – 56, женского – 78. Длительность заболевания – $11,4 \pm 3,8$ лет.

Повышенную массу тела имели $72,2 \pm 5,3$ % пациентов, индекс массы тела составлял $32,4 \pm 6,10$ кг/м², курили 36 мужчин (64,2 %) и 22 женщины (28,2 %), профессиональная вредность была у 38 (28,7 %). Из сопутствующих заболеваний регистрировалась артериальная гипертония у 128 пациентов, ИБС – у 57, ЦВБ – у 48, патология щитовидной железы у 54, бронхиальная астма и аллергический ринит – у 22, заболевания желудочно-кишечного тракта – у 32, мочеполовой системы – у 21 пациента.

Не соблюдали диетический режим и не всегда регулярно принимали препараты базисной терапии 32 пациента мужского пола и 31 пациент женского пола.

Противодиабетическое лечение: сиофор (метформин 1000 мкг в день), диабетон МВ (гликлазид 30–60 мг в сутки) и по показаниям инсулин Лантус (инсулин гларгин) с индивидуальным подбором дозы. У лиц с повышенным артериальным давлением применялись сартаны (телмисартан 20–40 мг или азилсартан медоксомил 40–80 мг в сутки).

Всем проводилось стандартное клинико-лабораторное исследование углеводного и липидного обмена на базе клинико-диагностической лаборатории БПНЦ РАН.

Для оценки состояния углеводного обмена определялся уровень глюкозы крови натощак и через 2 часа после приема пищи (постпрандиальная гликемия). С целью определения состояния компенсации углеводного обмена анализировался уровень гликированного гемоглобина фракция A1c (HbA1c) количественным иммунотурбидиметрическим методом с латексным усилением и непосредственным определением HbA1c без измерения общего гемоглобина. Набор реагентов «DiaSys» (Германия), референсные значения: 4,5–6,5 % от общего содержания гемоглобина.

Липидный обмен оценивали по показателям общего холестерина, уровня суммарных триглицеридов (ТГ), фракций липопротеидов высокой (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП) методом ферментативного фотометрического теста на биохимическом автоматическом анализаторе Dirui CS400 (КНР) с использованием наборов соответствующих реагентов АО «Диакон-ДС» (Россия) и «DiaSys» (Германия). Референсные значения холестерина крови общий (ОХС) – 3,1–5,2 ммоль/л; холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) – $> 1,42 - 1,68$ ммоль/л; холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) – $< 3,9$ ммоль/л; триглицериды (ТГ) – 0,14–1,82 ммоль/л. Для оценки степени повреждения стенок сосудов нижних конечностей использовали ультразвуковой сканер марки Toshiba хagio (Япония) с мультимодальным датчиком линейного формата в частотном диапазоне 7–12 МГц. В процессе исследования оценивали: состояние стенок брюшного отдела аорты, комплекс «интима-медиа» (КИМ) общей бедренной артерии (эхогенность, толщину, дифференцировку на слои), проходимость, наличие и структуру внутрисосудистых образований (бляшек, тромбов), степень стенозирования артерий. Наряду с базисной терапией диетой, сахароснижающими и метаболическими препаратами пациентам назначалось физиотерапевтическое лечение: локальная (ЛМТ), общая магнитотерапия (ОМТ) и ОМТ с аудио-музыкальным воздействием (АМВ).

Методом случай-контроль были сформированы 4 группы наблюдения:

1 группа (n = 15) – пациенты, получающие базисную терапию + локальную магнитотерапию (ЛМТ) на аппарате Полюс-2М по стандартной методике.

2 группа (n = 15) – пациенты, получающие базисную терапию + общая магнитотерапия (ОМТ) частотно-модулированных полей на аппарате Магнитотурботрон ЭОЛ «Мадин» по стандартной методике, описанной в инструкции.

3 группа (n = 10) – пациенты, получающие базисную терапию + общая магнитотерапия (ОМТ) частотно-модулированных полей на аппарате Магнитотурботрон ЭОЛ «Мадин» с АМВ и характеристиками несущей частоты от 50–150 Гц, модуляцией plat , $\sin L$, $\sin B$ и индукцией магнитного поля от 0,1–3 мТл с экспозицией по времени 30 мин.

4 группа (n = 15) – пациенты, получающие только базисную терапию.

Пациенты всех групп были сопоставимы по полу, возрасту, клинико-лабораторным показателям течения СД 2, материально-бытовым и социальным условиям.

Магнитотурботрон представлял собой цилиндрический соленоид, в котором человек располагался в полный рост. Внутри соленоида образуется вихревое магнитное поле, вращающееся в плоскости, перпендикулярной оси камеры, с частотой от 50–150 Гц, равномерно охватывающее пациента с максимальной индукцией 3 мТл.

В последние 3–5 лет в физиотерапии реализуется индивидуальный подход при лечении пациентов, позволяющий получить максимальный эффект от терапии. ОМТ с АМВ имела характеристики несущей частоты от 50–150 Гц, модуляцией $\sin L$, $\sin B$ и индукцией магнитного поля от 0,1–3 мТл с экспозицией по времени 30 мин и сопровождалась классической музыкой, которая также подбиралась индивидуально.

Для оценки качества жизни больных диабетом у обследуемых пациентов использовали шкалу ВАШ (визуально-аналоговая шкала).

По этому методу пациенты субъективно оценивают величину и усилия во время выполнения физической нагрузки в баллах по предложенной Боргом шкале. При правильном использовании шкалы величины испытываемого усилия, возможно достаточно точно определять интенсивность нагрузки. Первоначальный вариант шкалы начинался с шести и заканчивался двадцатью баллами, так как изначально количество баллов соответствовало частоте сердечных сокращений (например, 6 баллов соответствуют приблизительно ЧСС в покое – 60 уд/мин, а 20 баллов – приблизительно ЧСС максимально до 200 уд/мин) Например, испытываемая нагрузка в пределах 12–13 баллов субъективно определяется как относительно сильная, в 15–16 баллов – сильная или очень сильная. Данная градация усилия при выполнении нагрузки принимает во внимание все, что связано с проявлением усталости во время тренировочного занятия. Эти характеристики согласуются с такими показателями, как ЧСС, величина легочной вентиляции, потребление кислорода и общая усталость. В последние годы шкала Борга была несколько модернизирована от 0 до 10 баллов. Такая модификация получила название шкалы Ньюера [36, 37].

Опросник САН – самочувствие, активность, настроение [38]. Пациента просили соотнести свое состояние с рядом признаков по многоступенчатой шкале. Шкала состоит из индексов (3 2 1 0 1 2 3) и расположена между тридцатью парами слов противоположного значения, отражающих подвижность, скорость и темп протекания функций (активность), силу, здоровье, утомление (самочувствие), а также характеристики эмоционального состояния (настроение). Пациент должен был выбрать и отметить цифру, наиболее точно отражающую его состояние в момент обследования. Вопросы на самочувствие – 1, 2, 7, 8, 13, 14, 19, 20, 25, 26. Вопросы на активность – 3, 4, 9, 10, 15, 16, 21, 22, 27, 28. Вопросы на настроение – 5, 6, 11, 12, 17, 18, 23, 24, 29, 30.

При обработке полученных результатов ответы перекодировались следующим образом: индекс 3, соответствующий неудовлетворительному самочувствию, низкой активности и плохому настроению, принимался за 1 балл; следующий за ним индекс 2 – за 2; индекс 1 – за 3 балла и так до индекса 3 с противоположной стороны шкалы, который, соответственно, принимался за 7 баллов. Положительные состояния всегда получали высокие баллы, а отрицательные – низкие. По этим «приведенным» баллам и рассчитывалась средне арифметическое как в целом, так и отдельно по активности, самочувствию и настроению. При анализе функционального состояния были важны не только значения отдельных его показателей, но и их соотношение. У отдохнувшего человека оценки активности, настроения и самочувствия обычно примерно равны. По мере нарастания усталости соотношение между ними изменялось за счет относительного снижения самочувствия и активности по сравнению с настроением.

Русскоязычная версия опросника 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) [39].

Все 36 пунктов опросника были сгруппированы в восемь шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье, все шкалы формируют два показателя: душевное и физическое благополучие. Количественно оценивались следующие показатели:

1. Физическое функционирование (Physical Functioning – PF), отражающее степень, в которой физическое состояние ограничивает выполнение физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей и т.п.). Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что физическая активность пациента значительно ограничивается состоянием его здоровья.

2. Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning – RP) – влияние физического состояния на повседневную ролевую деятельность (работу, выполнение повседневных обязанностей). Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что повседневная деятельность значительно ограничена физическим состоянием пациента.

3. Интенсивность боли (Bodily pain – BP) и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома. Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что боль значительно ограничивает активность пациента.

4. Общее состояние здоровья (General Health – GH) – оценка больным своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения. Чем ниже балл по этой шкале, тем ниже оценка состояния здоровья.

5. Жизненная активность (Vitality – VT) подразумевает ощущение себя полным сил и энергии или, напротив, обессиленным. Низкие баллы свидетельствуют об утомлении пациента, снижении жизненной активности.

6. Социальное функционирование (Social Functioning – SF), определяется степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение). Низкие баллы свидетельствуют о значительном ограничении социальных контактов, снижении уровня общения в связи с ухудшением физического и эмоционального состояния.

7. Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional – RE), предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности (включая большие затраты времени, уменьшение объема работы, снижение ее качества и т.п.). Низкие показатели по этой шкале интерпретируются как ограничение в выполнении повседневной работы, обусловленное ухудшением эмоционального состояния.

8. Психическое здоровье (Mental Health – MH), характеризует настроение, наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций. Низкие показатели свидетельствуют о наличии депрессивных, тревожных переживаний, психическом неблагополучии.

Цитокиновый статус (IL-1 β , IL-6, TNF- α) в плазме крови пациентов определяли с помощью иммуноферментного анализатора MULTISKAN FC (Thermo Scientific Microplate Reader, США) по методике, прилагаемой к тестовым системам производства ООО «Цитокин» (С.-Петербург). Работа выполнена на гепаринизированной периферической крови пациентов при информированном согласии на проведение исследований. Забор крови проводили в клинических условиях в пробирки BD Vacutainer («Becton Dickinson and Company», UK), обработанные гепарином натрия (17 ед/мл).

Забор крови осуществляли перед началом терапии и через 3 месяца после курса медикаментозной терапии в комплексе с ОМТ и аудио-музыкальным воздействием.

Непосредственно перед экспериментами по стимуляции цельной крови эндотоксином (ЛПС *E. coli*) из части цельной крови (4 мл) в стерильных условиях отбирали цельную сыворотку. Для этого кровь центрифугировали при 1000 об/мин в течение 10 мин при +4 °С. Гепаринизированную кровь разводили средой RPMI 1640 в соотношении 1:9 и разносили по 1 мл в 24-луночные планшеты «Cellstar» («Greiner bio-one», Германия).

Для исследования влияния ЛПС на секрецию цитокинов клетками цельной крови в пробы добавляли ЛПС из *E. coli* в конечной концентрации 100 нг/мл. Все пробы были выполнены в дубликатах. Инкубировали пробы в CO₂-инкубаторе Joan 150 (Франция) при температуре +37 °С, 100 % влажности воздуха и содержании CO₂, равном 5 %.

Для определения уровней индуцированного TNF- α и IL-6 в пробах цельной крови (ранних цитокинов TNF- α и IL-6) пробы инкубировали в течение 6 ч. Для определения уровней наработки в пробах цельной крови поздних цитокинов IL-1 β пробы инкубировали в течение 24 ч.

После окончания инкубации пробы центрифугировали в центрифуге для планшетов MLC-3000 («Biosan», Латвия) 10 мин при 1000 об/мин и комнатной температуре. Супернатанты отбирали в стерильные криопробирки CRYO S («Greiner Bio-One GmbH», Германия), замораживали и хранили при -20 °C до процедуры измерения.

У пациентов с СД 2 и БА проводили исследование TNF- α , IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, IFN γ , с учетом того, что как при СД 2, так и при БА отмечается дисбаланс Th1 / Th2, вызванный повышенной активностью не только Th1-, но и Th2-подтипа лимфоцитов. Анализ проводился методом ИФА по стандартным протоколам оценки уровней цитокинов в сыворотке крови с помощью коммерческих наборов ООО «Цитокин» С.-Петербург, и ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск, Россия, на спектрофотометре StatFax® 303Plus с длиной волны 450 нм с построением калибровочной кривой «от точки к точке». Наряду с базисной терапией им проводились сеансы комплексного применения частотно-модулированных полей Магнитотурботрона ЭОЛ «Мадин» с аудио-музыкальным воздействием. Методом случайной выборки пациенты были распределены следующим образом:

1 группа (n = 10) – пациенты с СД 2, осложненным диабетической ангиопатией;

2 группа (n = 10) – пациенты с СД 2 + БА, осложненными диабетической ангиопатией;

3 группа (n = 10) – практически здоровые лица без клинико-лабораторного и инструментального подтверждения СД 2 и БА.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью стандартного пакета прикладного статистического анализа компьютерной программы Statistica 8. Данные для признаков с нормальным распределением представлены как средние значения и стандартные отклонения ($M \pm SD$). При выявлении отклонений от нормального закона распределения применялись ранговые методы анализа. Для сравнения групп и оценки межгрупповых различий количественных данных с нормальным распределением применяли t-критерий Стьюдента, для данных с иным распределением – U-критерий Манна – Уитни – Вилкоксона. Различия считались значимыми при $p < 0,05$, определяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r , $p < 0,005$).

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

При сахарном диабете длительное повышение уровня глюкозы в крови является одной из важных причин значительных метаболических нарушений. Нарушения липидного обмена приводят к образованию атеросклеротических бляшек, снижению эластичности сосудистых стенок, к тромбозу, сужению просвета в кровеносных сосудах, недостаточной васкуляризации внутренних органов [4].

Факторами повышенного риска развития атеросклероза и ангиопатии сосудов нижних конечностей также являются курение, малоподвижный образ жизни, работа с токсическими веществами, возрастные изменения (у мужчин от 45 лет, у женщин – после 55 лет). К провоцирующим факторам в развитии диабетической макроангиопатии относится артериальная гипертензия, инсулинорезистентность, эндотелиальная дисфункция, ожирение и т.д. [40].

Симптомы диабетической ангиопатии нижних конечностей 1–2-й степени тяжести были у всех включенных в исследование пациентов ($n = 55$) и были обусловлены как специфическими для сахарного диабета изменениями, так и атеросклеротическим процессом в сосудах. Продолжительность заболевания с момента верификации диагноза в среднем составляла $6,3 \pm 1,8$ лет. Пациенты жаловались на онемение, похолодание, ползание мурашек, затем присоединялись сухость, бледность и истончение кожи нижних конечностей.

Дистрофические изменения ногтей были выявлены у 9 пациентов из 55. Ощущение онемения, похолодания и мурашки появлялись в области стоп, голени, икроножных мышц. У 22 пациентов (1 гр. – 5, 2 гр. – 7, 3 гр. – 6, 4 гр. – 4) в течение последнего года стали появляться боли в мышцах ног. Изначально боль возникала при ходьбе, что вынуждало пациентов остановиться. С момента верификации диагноза СД2т. эти симптомы появились через 4–5 лет, уровень глюкозы в крови длительное время они имели более 7,0 ммоль/л и гликированный гемоглобин более 7,0. Индекс массы тела был повышен у 34 пациентов, активно курили 23 пациента, более года назад прекратили курить 7 больных, повышенное артериальное давление регистрировалось у 47 пациентов.

На фоне проводимой комплексной терапии отмечено быстрое улучшение клинической симптоматики. Боли в ногах прошли после 3–4 процедур ОМТ с АВМ, значительно уменьшились зябкость, онемение, ощущение мурашек. После использования ОМТ эти симптомы уменьшились после

5–6 процедур, после ЛМТ симптомы уменьшились после 6–7 процедур и в 4-й группе наблюдения – к 8–10 дню лечения. После проведенного лечения клинический эффект сохранялся более трех месяцев в 3 гр. наблюдения, до трех месяцев – во 2 гр. и через один–два месяца симптомы возвращались у пациентов 1 гр., менее месяца клинический эффект сохранялся у пациентов 4 гр. наблюдения.

Показатели углеводного и липидного обмена у больных СД 2 до начала терапии представлены в табл. 1.

Из представленных данных видно, что у всех пациентов выявлялись гиперхолестеринемия и дислипидемия. Целевыми цифрами компенсации гликемии считается уровень глюкозы натощак до 7 ммоль/л, постпрандиальный уровень – до 10,9 ммоль/л. У всех пациентов имело место нарушение углеводного обмена на фоне стандартной медикаментозной терапии, отсутствие достижения целевых значений гликированного гемоглобина.

Динамика показателей углеводного обмена у больных СД 2 через 3 месяца после терапии представлена в табл. 2.

Включение в комплексную терапию ОМТ и ОМТ с АМВ у больных с ДАСНК позволило добиться положительной тенденции к снижению массы тела, уровня гипергликемии натощак и после еды. У пациентов 1 гр. также наблюдалась тенденция к улучшению показателей углеводного обмена, что не наблюдалось на фоне только стандартной медикаментозной терапии у пациентов 4 гр. Такая же тенденция прослеживалась и при анализе показателей липидного обмена.

Всем пациентам выполнялось дуплексное сканирование артерий нижних конечностей по стандартной методике, которое включало в себя исследование брюшного отдела аорты на всем протяжении, общих подвздошных, наружных, общих бедренных, поверхностных и глубоких бедренных артерий, артерий берцово-подколенного сегмента и артерий стопы, включая пальцевые артерии, оценку состояния стенок брюшного отдела аорты, комплекса «интима-медиа» (КИМ) общей бедренной артерии (эхогенность, толщину, дифференцировку на слои), проходимость, наличие и структуру внутрипросветных образований (бляшек, тромбов), степень стенозирования артерий. Толщина комплекса «интима-медиа» КИМ в группе условно здоровых не превышала значений $0,09 \pm 0,02$ см. Средние значения КИМ в 1 гр. составили $0,14 \pm 0,07$ см, во 2 гр. – $0,15 \pm 0,09$ см, в 3 гр. – $0,14 \pm 0,11$ см и в 4 гр. – $0,15 \pm 0,06$ см при $p < 0,005$. При анализе состояния КИМ были выявлены изменения в виде появления дополнительных слоев повышенной и пониженной эхогенности. В структуре КИМ у пациентов отмечалось наличие множественных гиперэхогенных мелких включений с полной утратой ее дифференцировки на слои. Бляшки по структуре имели выраженную неоднородность, были кальцинированными, с наличием множественных, узких акустических теней.

На фоне ОМТ толщина КИМ через 3 месяца уменьшалась в среднем на $0,04 \pm 0,02$ см, на фоне только ЛМТ отмечено уменьшение на $0,02 \pm 0,07$ см, у пациентов 4 гр. уменьшения не наблюдалось. Для пациентов 3 гр. индивидуально проводился подбор частоты электромагнитных, электрических и аудио-визуальных воздействий. До применения ОМТ с АМВ все 10 пациентов имели утолщение комплекса «интима-медиа» $0,14 \pm 0,11$ см.

У 6 пациентов был выявлен гемодинамически значимый стеноз на уровне сосудов голени. После курса терапии из 5 процедур наметилась положительная динамика, через 3 месяца после 10 процедур ОМТ с АМВ толщина КИМ уменьшилась на $0,05 \pm 0,04$ см, что дает основание считать недостаточным курс процедур из 5 сеансов, несмотря на клиническое и лабораторное улучшение.

При оценке физической нагрузки по модифицированной шкале ВАШ до начала терапии у пациентов 1 гр. было $3,9 \pm 1,1$ балла, во 2 гр. $4,1 \pm 0,78$ балла, в 3 гр. – $3,9 \pm 0,92$ и в 4 гр. $3,9 \pm 0,89$ балла. Через 3 месяца после лечения эти показатели улучшились во 2 гр. на 1,5 балла ($2,6 \pm 0,87$), в 3 гр. – на 2 балла ($1,9 \pm 0,67$), в 1 гр. на 1,1 балла и в 4 гр. на 0,7 балла. У пациентов при анализе теста САН до лечения низкая активность прослеживалась в 1 гр. в $33,9 \pm 3,2$ % случаев, во 2 гр. – в $31,7 \pm 2,9$ %, в 3 гр. – у $32,7 \pm 3,1$ % пациентов и в 4 гр. – у $33,2 \pm 1,6$ %. В динамике через 3 месяца низкая активность сохранялась соответственно у $29,5 \pm 2,1$ % – $27,3 \pm 1,4$ % – $26,5 \pm 1,6$ % – $31,1 \pm 0,7$ %.

При анализе качества жизни с использованием опросника SF-36 через 3 месяца было установлено, что у больных 3 гр. показатели физической активности были выше по сравнению с показателями 1, 2 и 4 гр. наблюдения и составили $62,4 \pm 5,2$ балла, в 1 гр. – $49,8 \pm 6,3$, во 2 гр. – $54,9 \pm 6,9$ и в 4 гр. – $46,1 \pm 6,8$ балла при $p < 0,05$. Такая же тенденция отмечена и при анализе эмоционального статуса (соответственно $72,3 \pm 4,9$ – $58,9 \pm 7,3$ – $64,6 \pm 7,1$ – $51,9 \pm 6,3$ балла (при $p < 0,05$)).

В последние годы проведен ряд фундаментальных исследований преимущественно зарубежных ученых, посвященных изучению роли цитокинов в патогенезе сахарного диабета как первого, так и второго типов. Так, нестимулированная секреция TNF- α у больных СД 2 типа в 3-й гр. наблюдения до терапии составила 450 ± 159 пг/мл культуральной среды ($p < 0,05$), а после курса терапии через 3 месяца нестимулированная секреция провоспалительного цитокина TNF- α составила 170 ± 75 пг/мл культуральной среды, т.е. снизилась в 2,6 раза. Стимуляция же клеток крови ЛПС *E. coli* приводила к продукции TNF- α и составила 1653 ± 341 пг/мл до курса терапии и после курса через 3 месяца – 378 ± 92 пг/мл культуральной среды, т.е. снизилась в 4,3 раза ($p < 0,05$).

В группе контроля такая стимуляция приводила к повышению продукции TNF- α только в 1,4 раза.

У пациентов с СД 2 до лечения уровень IL-1 β до стимуляции составил $22,5 \pm 9,4$ пг/мл и после стимуляции повысился до 91 ± 46 пг/мл. Через 3 месяца соответственно $14,5 \pm 6,9$ и $49,7 \pm 7,7$ пг/мл. У здоровых пациентов соответственно – $6,7 \pm 2,1$ и $12,7 \pm 3,6$ пг/мл.

Уровень IL-6 до лечения $21,7 \pm 6,8$ и через 3 месяца после лечения $11,9 \pm 8,2$ пг/мл при $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой; в группе контроля соответственно $8,1 \pm 1,1$ и $15,4 \pm 4,3$ пг/мл. Далее было показано, что при СД 2 типа концентрация IL-1 β в крови прямо коррелировала с уровнем гликемии ($r = 0,651$, $p < 0,005$). Наиболее высокий уровень IL-1 β , по литературным данным, отмечается на ранних этапах развития диабетической ангиопатии [40], а также отмечена прямая корреляционная зависимость между уровнем TNF- α и выраженностью ангиопатии по данным УЗИ обследования, что согласуется с литературными данными [41, 42]. Необходимо отметить, что у пациентов с СД 2 имела место положительная корреляция между концентрациями в плазме крови IL-6 и ИМТ, что подтверждало влияние ожирения на развитие хронического воспаления, а также на последующее повышение риска развития аутоиммунных заболеваний у пациентов с СД 2 ($r = 0,63$, $p < 0,005$).

Особый интерес представляла группа пациентов, имеющих сочетание СД 2 и БА ($n = 22$), из которых методом случайной выборки были отобраны 15 пациентов для дальнейшего исследования цитокинового статуса. Средний возраст всех пациентов с СД 2 + БА составил $62,3 \pm 12,3$ года, м. – 6 и ж. – 9. Курили 15 пациентов, никогда не курили 7.

СД 2 ассоциирован с увеличением распространенности БА, преимущественно среди женщин. Отмечено также, что у пациентов с дыхательной недостаточностью чаще отмечалось нарушение толерантности к глюкозе. Глюкоза в крови была $7,3 \pm 2,8$ ммоль/л, гликированный гемоглобин $7,96 \pm 1,9$ %; ОФВ1 – $64,2 \pm 11,8$ %D.

Все пациенты имели стабильное течение. Базисная терапия СД 2 проводилась метформином $500 \text{ мг} \times 2 \text{ р/д}$, БА – после коррекции базисной терапии, стали получать комбинированный ГКС – форматерол/будесонид $4,5/160 \text{ мкг} \times 2 \text{ р/д}$. Одновременно подбирались частоты электромагнитных, электрических и аудиовизуальных воздействий и разрабатывалась программа индивидуального подхода к ОМТ с АМВ.

У всех пациентов присутствовало абдоминальное ожирение I–III степени, а также выявлялись гиперхолестеринемия и дислипидемия. После курса ОМТ АМВ через 3 месяца компенсация гликемии натощак была достигнута у 6 пациентов 1 гр. наблюдения и у 7 пациентов 2 гр. наблюдения. Уменьшение массы тела составило в среднем 1,5 кг.

При применении ОМТ с АМВ у больных СД 2 и СД 2 + БА отмечается статистически значимая тенденция к снижению уровня гипергликемии натощак и после еды. Нормализация показателей углеводного обмена про-

исходила наряду с улучшениями липидного спектра. На фоне терапии побочных эффектов у пациентов обеих групп не зарегистрировано. Всем пациентам выполняли дуплексное сканирование артерий нижних конечностей по стандартной методике.

У 14 пациентов был выявлен гемодинамически значимый стеноз на уровне сосудов голени. У одного пациента выявлена сочетанная окклюзия на уровне поверхностной бедренной артерии. У пятерых патологии не выявлено. После 5 сеансов ОМТ с АМВ значимых изменений не выявлено, что дает основание считать недостаточным курс процедур исходя из 5 сеансов, несмотря на клиническое и лабораторное улучшение, и им требуется более длительная терапия.

При анализе отдельно по группам уровней экспрессии цитокина IL-4 наиболее высокие концентрации IL-4 отмечались у больных СД 2. Больные, страдающие БА в сочетании с СД 2 характеризовались существенным снижением уровня IL-4 по сравнению с контрольной группой. Был проведен анализ уровней IL-4 в зависимости от концентрации глюкозы плазмы крови натощак. В группе пациентов, имеющих уровни глюкозы в плазме крови более 6,4 ммоль/л, отмечался значительно более низкий уровень IL-4 ($0,5 \pm 0,3$ пг/мл), чем в группе с уровнем глюкозы менее 6,1. При исследовании уровней IL-6 было обнаружено повышение уровня данного цитокина по сравнению с контрольной группой во всех обследованных группах больных, при этом наиболее высокие концентрации IL-6 выявлены у больных БА в сочетании с СД 2.

Следует отметить, что при БА в сочетании с СД 2 значимых различий в уровнях IL-6 в зависимости от фазы бронхиальной астмы не отмечается. Было также показано, что пациенты с плохим гликемическим контролем в сравнении с пациентами с адекватным гликемическим контролем характеризовались более низкими значениями ОФВ1 и ФЖЕЛ, а также повышением таких маркеров воспаления, как TNF α . При сравнительном анализе уровней цитокина IL-10 по группам установлено, что уровень этого цитокина при БА + СД 2 достоверно ниже, чем в контрольной группе, и является минимальным среди всех обследованных групп.

У больных БА при сочетании с СД 2 отмечалось статистически значимое повышение уровня IL 17 в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой и с изолированным СД 2, что может быть связано с потенцированием роли данного цитокина как провоспалительного при сочетании этих двух заболеваний. У больных СД 2 выявлен минимальный уровень IL-17 в сыворотке крови, значимо отличающийся от такового в контрольной группе и в группах больных БА в сочетании с СД 2, что согласуется с данными литературы [17].

Далее была изучена роль sMD-2 и p38 MAPK в продукции цитокинов при активации клеток крови ЛПС из *Escherichia coli* O55:B5 и собственно экстрактом аллергенов из *D. pteronyssinus* (DpE) у пациентов группы контроля.

Показано, что активация клеток крови DpE не влияла на уровень провоспалительных цитокинов в крови. Блокирование белка MD-2/sMD-2 также не влияло на количество TNF- α и IL-8 при действии аллергена. Активация клеток крови эндотоксином и комбинацией эндотоксина и аллергена достоверно увеличивала количество секретируемых провоспалительных цитокинов. При блокировании белка MD-2/sMD-2 синтез TNF- α клетками крови в ответ на комбинацию аллергена и ЛПС снижался примерно на 7 %. С заблокированным белком MD-2/sMD-2 клетки активнее нарабатывали провоспалительный цитокин по сравнению с активацией только эндотоксинами. Количество нарабатываемого клетками крови хемокина IL-8 при одновременной активации аллергеном и ЛПС *E. coli* достоверно не изменялось по сравнению с активацией только ЛПС. Блокирование белка MD-2/sMD-2 не влияло на выработку хемокина клетками крови в ответ на комбинацию эндотоксина и аллергена.

Блокирование p38 MAPK снижало синтез TNF- α , индуцированный ЛПС *E. coli* (на 32 % ($p < 0,05$)) и практически полностью ингибировало эффект DpE ($p < 0,001$). Сочетанное действие DpE и ЛПС *E. coli* снижало эффективность SB203580, продукция TNF- α подавлялась на 23 % ($p < 0,05$). Ингибирование p38 MAP-киназы не влияло на продукцию клетками крови IL-8 во всех вариантах эксперимента. Таким образом, при одновременной активации клеток крови эндотоксином и экстрактом аллергена клеща домашней пыли усиливается синтез TNF- α и IL-8. Было высказано предположение, что данный результат связан с увеличением количества растворимой формы белка MD-2 в крови, приводящей к более эффективной доставке ЛПС к TLR4-несущим клеткам [17]. Исследования показали, что блокирование MD-2 и sMD-2 с помощью антител снижает уровень нарабатываемого провоспалительного цитокина TNF- α в ответ на комбинацию ЛПС *E. coli* и DpE. Количество синтезируемых цитокинов в ответ на комбинацию ЛПС *E. coli* и аллергена при блокировании MD-2/sMD-2 остаётся выше, чем при активации клеток только эндотоксином. Der p 2 усиливает ответ на ЛПС *E. coli* в цельной крови человека по двум механизмам: активируя синтез дополнительного sMD-2, с одной стороны, и за счёт собственной функциональной гомологии с этим белком – с другой.

Это позволяет ему обеспечивать доставку ЛПС *E. coli* к клеткам и взаимодействовать с TLR4 в отсутствие MD-2/sMD-2. Данные *in vitro* свидетельствуют о том, что помимо p38 MAPK ЛПС-индуцированный синтез TNF- α запускается при участии других путей сигнализации, например, членов семейства MAPK p42/44, c-Jun N-концевой киназы и пути NF- κ B. Проведенные нами исследования показали, что при активации клеток цельной крови DpE и/или ЛПС *E. coli* роль киназы p38 MAPK в продукции TNF- α является значимой, так как в каждом варианте опыта ингибирование продукции этого цитокина было достоверным.

Другая картина наблюдается в синтезе хемокина IL-8. Одновременная активация аллергеном и эндотоксином не приводит к изменению уровня вырабатываемого IL-8 по сравнению с активацией только ЛПС *E. coli*. Блокирование MD-2/sMD-2 не влияло на синтез этого хемокина клетками крови в ответ на комбинированное действие аллергена и ЛПС *E. coli*. Наблюдаемое различие в синтезе TNF- α и IL-8 может быть связано с различными внутриклеточными путями активации синтеза этих цитокинов.

При ингибировании p38 MAPK в клетках цельной крови не происходило достоверных изменений уровня ИЛ-8 в случае активации ЛПС *E. coli* и/или DpE. Это свидетельствует о том, что при использовании ЛПС *E. coli* и/или DpE в качестве активирующих агентов синтез цитокина, вероятно, в меньшей степени зависит от активации MAPK-сигнального пути. Ngkelo и др. выяснили, что стимуляция PBMC человека с помощью ЛПС, приводящая к высвобождению провоспалительных цитокинов, таких как CXCL8 и IL-6, частично зависит от сигнализации PI3K. Полученные нами результаты демонстрируют значимость sMD-2 в одновременной активации клеток крови ЛПС *E. coli* и DpE. Собственно белок Der p 2 является функциональным гомологом белка sMD-2, способным действовать как синергетически с этим белком, так и выполнять его функции транспорта ЛПС *E. coli* к рецептору TLR4. Это приводило к активации клеток врожденного и приобретённого иммунитета и синтезу провоспалительного цитокина TNF- α .

Вклад сигнального пути p38 MAPK в активацию синтеза TNF- α клетками цельной крови снижался при применении ЛПС *E. coli* совместно с DpE. Синтез IL-8 клетками крови в ответ на ЛПС *E. coli* и ЛПС *E. coli* + DpE преимущественно осуществлялся при участии сигнального пути, не вовлекающего p38 MAPK (вероятно, PI3K). Результаты исследования были представлены в виде тезисов на 15-м Международном междисциплинарном конгрессе по аллергологии и иммунологии 22–24 мая 2019 г., Москва, Россия, 16 (1), 81–84 (2019).

Таким образом, в настоящее время изучение роли цитокинов как факторов, участвующих в патогенезе воспаления, лежащего в основе развития и прогрессирования атеросклеротической ангиопатии при СД, является актуальной научно-практической проблемой. Показана тесная связь уровня различных цитокинов в крови с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, продолжают уточняться механизмы участия цитокинов в патогенезе атеросклеротического процесса, делаются попытки оценки прогностического значения уровня провоспалительных цитокинов при заболеваниях, связанных с атеросклерозом. Кроме того, рядом авторов [43] высказывается предположение, что интерлейкины могут выступать как мишень для фармакотерапии диабетической ангиопатии и атеросклероза.

Результаты исследования позволили обратить внимание на раннее появление симптомов диабетической ангиопатии у больных СД 2, что дает ос-

нование рекомендовать дуплексное сканирование артерий нижних конечностей по стандартной методике всем больным с впервые установленным диагнозом СД 2 и контролировать эффективность терапии в динамике.

Изучение молекулярных механизмов воспаления при диабетической ангиопатии в дальнейшем должно помочь в выявлении новых факторов риска развития и прогрессирования этого заболевания и, следовательно, в разработке новых лечебно-диагностических подходов для предупреждения прогрессирования сосудистых осложнений у больных СД и более широкого применения физиотерапевтических методов терапии.

Включение в комплексное лечение физиотерапевтических методов (ЛМТ и ОМТ) позволило улучшить основные клинико-лабораторные показатели и показатели качества жизни.

Комплексная медикаментозная терапия и общая магнитотерапия с аудио-музыкальным воздействием значительно улучшила общее самочувствие больных, их качество жизни, позволила добиться положительной тенденции к снижению массы тела, показателей липидного профиля, уменьшила клинически значимые колебания уровня глюкозы в крови, показатели гликированного гемоглобина, что дает основание рекомендовать данный вид физиотерапевтической терапии. Дальнейшая реализация индивидуального подхода позволит выделить наиболее эффективные параметры магнитных полей с аудио-музыкальным воздействием в разных возрастных группах при лечении и профилактике диабетической ангиопатии сосудов нижних конечностей.

ТЕХНОЛОГИЯ ВНЕДРЕНИЯ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты исследования позволили разработать технологию персонализированного подхода к комплексной терапии сахарного диабета второго типа с ранним назначением физиотерапевтических процедур в стационарных условиях после купирования острых проявлений декомпенсации СД 2 и в амбулаторных условиях для превентивного лечения обострений. Используя методы оценки эффективности проводимой терапии по клинико-инструментальным показателям и показателям оценки качества жизни была предложена методика ОМТ с АМВ, которая показала наилучшие результаты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одним из наиболее тяжелых осложнений сахарного диабета в настоящее время считается синдром диабетической стопы (СДС), к которому приводит развитие ангиопатии сосудов нижних конечностей. Большое значение в патогенезе этих изменений, помимо длительной гипергликемии, придается изменениям в системе микроциркуляции. Диабетическая ангиопатия сосудов нижних конечностей приводит к возникновению гипоксии тканей, являющейся универсальным активирующим и повреждающим фактором эндотелия, усугубляя тем самым тяжесть патологического процесса, поддерживая хроническое воспаление и прогрессирование атеросклеротического процесса.

Только медикаментозная терапия, даже адекватно подобранная, не в состоянии замедлить эти изменения, что ставит новые задачи поиска дополнительных немедикаментозных методов лечения для снижения рисков тяжелых осложнений СД 2, особенно у пациентов с коморбидными заболеваниями. С целью разработать новую технологию физиотерапевтического лечения было обследовано 134 пациента с верифицированным диагнозом СД 2, у которых в 41 % случаев ($n = 55$) была выявлена диабетическая ангиопатия сосудов нижних конечностей по данным ультразвукового исследования.

Методом случай-контроль было сформировано 4 группы наблюдения:

1 гр. ($n = 15$) – пациенты, получающие базисную терапию + локальную магнитотерапию (ЛМТ) на аппарате Полюс-2М по стандартной методике.

2 гр. ($n = 15$) – пациенты, получающие базисную терапию + общая магнитотерапия (ОМТ) частотно-модулированных полей на аппарате Магнитотурботрон ЭОЛ «Мадин» по стандартной методике, описанной в инструкции.

3 гр. ($n = 10$) – пациенты, получающие базисную терапию + общая магнитотерапия (ОМТ) частотно-модулированных полей на аппарате Магнитотурботрон ЭОЛ «Мадин» с аудио-музыкальным воздействием (АМВ) и характеристиками несущей частоты от 50–150 Гц, модуляцией plat , $\sin L$, $\sin B$ и индукцией магнитного поля от 0,1–3 мТл с экспозицией по времени 30 мин.

4 гр. ($n = 15$) – пациенты, получающие только базисную терапию.

Все пациенты в группах наблюдения были сопоставимы по полу, возрасту, клинико-лабораторным показателям течения СД 2, материально-бытовым и социальным условиям.

Магнитотурботрон представлял собой цилиндрический соленоид, в котором человек располагался в полный рост. Внутри соленоида образуется

вихревое магнитное поле, вращающееся в плоскости, перпендикулярной оси камеры, с частотой от 50–150 Гц, равномерно охватывающее пациента с максимальной индукцией 3 мТл.

В последние 3–5 лет в физиотерапии реализуется индивидуальный подход при лечении пациентов, позволяющий получить максимальный эффект от терапии. ОМТ с АМВ имела характеристики несущей частоты от 50–150 Гц, модуляцией $\sin L$, $\sin B$ и индукцией магнитного поля от 0,1–3 мТл с экспозицией по времени 30 мин и сопровождалась классической музыкой, которая также подбиралась индивидуально.

Для оценки качества жизни больных СД 2 у обследуемых пациентов использовали: шкалу ВАШ, тест САН и русскоязычную версию опросника SF-36. Через 3 месяца после лечения эти показатели по шкале ВАШ улучшились во 2 гр. на 1,5 балла ($2,6 \pm 0,87$), в 3 гр. – на 2 балла ($1,9 \pm 0,67$), в 1 гр. на 1,1 балла и в 4 гр. на 0,7 балла ($p < 0,005$). Такая же тенденция прослеживалась и при оценке теста САН и русскоязычной версии опросника SF-36. Включение в комплексную терапию ОМТ и ОМТ с АМВ у больных с диабетической ангиопатией сосудов нижних конечностей позволило добиться положительной тенденции к снижению массы тела, уровня гипергликемии натощак и после еды, улучшению показателей липидного обмена.

В настоящее время большое внимание уделяется изучению роли цитокинов, как факторов, участвующих в патогенезе воспаления, лежащих в основе развития и прогрессирования атеросклеротической ангиопатии при СД, что является актуальной научно-практической проблемой. Было показано, что в патогенезе СД 2 участвуют провоспалительные цитокины и их активность коррелирует с уровнем гликемии в крови и индексом массы тела (ИМТ). Наиболее высокий уровень IL-1 β , отмечен был на ранних этапах развития диабетической ангиопатии, а также была установлена прямая корреляционная зависимость между уровнем TNF- α и выраженностью ангиопатии по данным УЗИ обследования. У пациентов с СД 2 имела место положительная корреляция между концентрациями в плазме крови IL-6 и ИМТ, что подтверждало влияние ожирения на развитие хронического воспаления, а также на последующее повышение риска развития аутоиммунных заболеваний у пациентов с СД 2 ($r = 0,63$, $p < 0,005$). После курса ОМТ и ОМТ с АМВ уровень провоспалительных цитокинов статистически достоверно снижался, особенно в группе пациентов, у которых использовалась новая технология ($p < 0,005$). Такая же тенденция была прослежена и у пациентов с СД 2 и БА, у которых отмечался дисбаланс Th1/Th2, вызванный повышенной активностью не только Th1-, но и Th2-подтипа лимфоцитов. В настоящее время изучение роли цитокинов как факторов, участвующих в патогенезе воспаления, лежащего в основе развития и прогрессирования атеросклеротической ангиопатии при СД, является актуальной научно-практической проблемой.

Показана тесная связь уровня различных цитокинов в крови с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, продолжают уточняться механизмы участия цитокинов в патогенезе атеросклеротического процесса, делаются попытки оценки прогностического значения уровня провоспалительных цитокинов при заболеваниях, связанных с атеросклерозом. Кроме того, можно предположить, что интерлейкины могут выступать в качестве мишени для фармакотерапии диабетической ангиопатии и атеросклероза. Результаты исследования позволили обратить внимание на раннее появление симптомов диабетической ангиопатии у больных СД 2, что дает основание рекомендовать дуплексное сканирование артерий нижних конечностей по стандартной методике всем больным с впервые установленным диагнозом СД 2 и контролировать эффективность терапии в динамике.

Изучение молекулярных механизмов воспаления при диабетической ангиопатии в дальнейшем должно помочь в выявлении новых факторов риска развития и прогрессирования этого заболевания и, следовательно, в разработке новых лечебно-диагностических подходов для предупреждения прогрессирования сосудистых осложнений у больных СД и более широкого применения физиотерапевтических методов терапии в качестве превентивной технологии серьезных осложнений СД 2.

Включение в комплексное лечение физиотерапевтических методов (ЛМТ и ОМТ) позволило улучшить основные клинико-лабораторные показатели и показатели качества жизни. Комплексная медикаментозная терапия и общая магнитотерапия с аудио-музыкальным воздействием значительно улучшила общее самочувствие больных, их качество жизни, позволила добиться положительной тенденции к снижению массы тела, показателей липидного профиля, уменьшила клинически значимые колебания уровня глюкозы в крови, показатели гликированного гемоглобина, что дает основание рекомендовать данный вид физиотерапии в амбулаторных и стационарных условиях работы лечебно-профилактических и санаторно-курортных учреждений. Дальнейшая реализация индивидуального подхода позволит выделить наиболее эффективные параметры магнитных полей с аудио-музыкальным воздействием в разных возрастных группах при лечении и профилактике диабетической ангиопатии сосудов нижних конечностей.

Конфликт интересов

Конфликт интересов авторами не заявлен.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

СД 2 – сахарный диабет второго типа
БА – бронхиальная астма
ДАСНК – диабетическая ангиопатия сосудов нижних конечностей
ЛМТ – локальная магнитотерапия
ОМТ – общая магнитотерапия
ОМТ с АМВ – общая магнитотерапия с аудио-музыкальным воздействием
ИМТ – индекс массы тела
HbA1 – гликированный гемоглобин
ОХС – общий холестерин
ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности
ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности
КИМ – комплекс «интима-медиа»
ВАШ – Шкала ВАШ (визуально-аналоговая шкала).
САН – опросник самочувствия, активности, настроения
SF-36 – опросник 36 качества жизни – Item Short-Form Health Survey
IL-6 – интерлейкин-6
IL-1 β – интерлейкин-1-бета
TNF- α – фактор некроза опухоли
IL-17 – интерлейкин-17
IFN- γ – интерферон-гамма

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Косякова Нинель Ивановна – доктор медицинских наук, заместитель главного врача по науке, зав. отделением иммунологии и аллергологии с дневным стационаром БПНЦ РАН;

Матрусов Сергей Герасимович – зав. физиотерапевтическим отделением БПНЦ РАН;

Сандалова Татьяна Владимировна – врач-терапевт дневного стационара БПНЦ РАН;

Ильеня Эдуард Леонидович – врач кабинета ультразвуковой диагностики БПНЦ РАН;

Панкратова Елена Витальевна – зав. клинико-биохимической лабораторией БПНЦ РАН;

Радзюкевич Ярослав Вадимович – младший научный сотрудник ИФПБ РАН, БПНЦ РАН;

Прохоренко Изабелла Рувимовна – главный научный сотрудник ИФПБ РАН, БПНЦ РАН.

ПЕРЕЧЕНЬ ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ, ВЫСТУПЛЕНИЙ, НАЛИЧИЕ ПАТЕНТА ПО ТЕМЕ МЕТОДИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ЗА ПОСЛЕДНИЕ ТРИ ГОДА (2015–2017 ГГ.)

1. Матрусов С.Г., Федотчев А.И. Коррекция психогенных функциональных расстройств музыкальными воздействиями, управляемыми ЭЭГ осцилляторами пациента // Вестник психотерапии. 2013. № 3. С. 39–44.

2. Федотчев А.И., Бондарь А.Т., Матрусов С.Г. Прямые и обратные связи в системе «человек – машина» при коррекции функциональных расстройств // Сборник материалов 6-й Троицкой конференции «Медицинская физика – 2014». 2014. С. 482–484.

3. Федотчев А.И., Бондарь А.Т., Матрусов С.Г., Семёнов В.С. Технология коррекции функциональных расстройств с помощью музыкально-акустических воздействий, управляемых биопотенциалами мозга пациента // Материалы 1-й Международной научно-творческой конференции «Музыка – Математика – Естествознание». М., 2013.

4. Федотчев А.И., О Сан Чжун, Матрусов С.Г. Устранение профессиональных функциональных расстройств через использование прямых и обратных связей в системе «человек – машина» // Медицинская физика. 2015. № 3. С. 68–73.

5. Косякова Н.И., Сандалова Т.В., Ильеня Э.Л., Панкратова Е.В., Матрусов С.Г. Магнитотерапия с аудио-музыкальным воздействием в комплексном лечении диабетической ангиопатии сосудов нижних конечностей // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2020. №5. С. 38–42. doi: 10.17513/mjrfi.13065

Результаты исследования представлены в виде тезисов на 15-м Международном междисциплинарном конгрессе по аллергологии и иммунологии 22–24 мая 2019 г., Москва, Россия, 16 (1), 81–84 (2019) и на ежегодных научно-практических конференциях БПНЦ РАН в 2018 и 2019 гг. с приглашением специалистов г.о. Серпухов, Протвино.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Дедов И.И. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие // Терапевтический архив. 2019. № 10. С. 4–13.
2. Строков И.А., Фокина А.С. Новые возможности лечения диабетических осложнений // Российский медицинский журнал. 2012. № 20. С. 996.
3. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 // Lancet. 2016. V. 388. No. 10053. P. 1659–1724.
4. Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю., Егорова Д.Н., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома диабетической стопы // Раны и раневые инфекции. Журнал имени проф. Б.М. Костюченко. 2015. Т. 2. № 3. С. 63–83.
5. Дедов И.И. Сахарный диабет – опаснейший вызов мировому сообществу // Вестник РАМН. 2012. № 1. С. 7–13.
6. Антонюк М.В., Симонова И.Н. Лечение сахарного диабета физическими факторами // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2016. Т. 67. № 4. С. 55–65. doi:10.18411/hmes.d-2016-154.
7. Шарофова М.У., Сагдиева Ш.С., Юсуфи С.Д. Сахарный диабет: современное состояние вопроса (Ч. 1) // Вестник Авиценны. 2019. Т. 21. № 3. С. 502–512. doi: 10.25005/2074-0581-2019-21-3-502-512.
8. Куликов А.Г., Сергеева Г.М. Клиническое применение общей магнитотерапии // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2008. № 3. С. 40–44.
9. Рудыкина О.А., Грехов Р.А., Сулейманова Г.П., Адамович Е.И. Электромагнитное поле и его влияние на физиологические процессы в организме человека // Вестник Волгоградского государственного университета. Серия 11: Естественные науки. 2016. Т. 17. № 3. С. 54–61. doi: <https://doi.org/10.15688/jvolsu11.2016.3.7>.
10. Улащик В.С. Магнитотерапия: современные представления о механизмах действия магнитных полей на организм // Здоровоохранение. 2015. № 11. С. 21–29.
11. Шушарджан С.В. Музыкотерапия: история и перспективы // Клиническая медицина. 2000. № 3. С. 15–23.
12. Богатырева Ж.В., Шутилова М.Ф. Влияние музыки на человека // Современные наукоемкие технологии. 2013. № 7. Ч. 2. С. 181–183. URL: <http://top-technologies.ru/ru/article/view?id=32203>.
13. Федотчев А.И., Матрусов С.Г. Аудиовизуальные воздействия в лечении стресс-вызванных расстройств // Вестник новых медицинских технологий. 2007. Т. 14. № 3. С. 142–144.
14. Серебрякова Е.А. Влияние музыки на психическое состояние человека // Вестник Брянского государственного университета. 2014. № 1. С. 258–263.

-
15. Матрусов С.Г., Федотчев А.И. Нелекарственная коррекция функциональных расстройств на основе сигналов обратной связи от ЭЭГ-осцилляторов пациента // Вестник психотерапии. 2013. № 47. С. 15–22.
 16. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А. Иммунология воспаления: роль цитокинов // Медицинская иммунология. 2001. № 3. С. 361–368.
 17. Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека. СПб.: ООО Фолиант, 2018. 202 с.
 18. Мирзоева Л.А., Никифоров Н.Г., Аладинский В.А., Собенин И.А., Недосугова Л.В., Орехов А.Н. Повышение спонтанной и индуцированной секреции провоспалительного цитокина ФНО-α моноцитами-макрофагами крови больных сахарным диабетом 2-го типа // Проблемы эндокринологии. 2014. № 5. С. 22–25. doi: 10.14341/probl201460522-25.
 19. Tousoulis D. Inflammatory and thrombotic mechanisms in coronary atherosclerosis. Heart. 2003. № 89 (9). P. 993–997. doi: 10.1136/heart.89.9.993.
 20. Титов В.Н. Общие черты атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса (гипотеза) // Клиническая лабораторная диагностика. 2000. № 4. С. 3–10.
 21. Gordon S. Alternative activation of macrophages // Nature Reviews Immunology. 2003. No. 3 (1). P. 23–35. doi: 10.1038/nri978.
 22. Hajer G.R., van Haeften T.W., Visseren F.L. // Eur. Heart. J. 2008. No. 29 (24). P. 2959–2971.
 23. Скуркович С.В., Скуркович Б.С., Kekky J.A. // Вопросы гематологии онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2003. Т. 2. № 4. С. 71–80.
 24. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. М.: Универсум Паблишинг, 2003. 455 с.
 25. Дедов И.И., Александров А.А. // Consilium med. 2004. Т. 6. № 9. С. 620–624.
 26. Восканьянц А.Н., Нагорнев В.А. // Цитокины и воспаление. 2004. Т. 3. № 4. С. 10–13.
 27. Симбирцев А.С. // Цитокины и воспаление. 2004. Т. 3. № 2. С. 16–22.
 28. Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С. // Цитокины и воспаление. 2003. Т. 2. № 3. С. 20–35.
 29. Gotsman I., Stabholz A., Planer D., et al. // Isr. Med. Assoc. J. 2008. No. 10 (7). P. 494–498.
 30. Picchi A., Gao X., Belmadani S., et al. // Circ. Res. 2006. No. 99 (1). P. 69–77.
 31. Лутай М.И. // Укр. кардиол. журн. 2004. № 1. С. 23–24.
 32. Симбирцев А.С. // Цитокины и воспаление. 2004. Т. 3. № 2. С. 16–22.
 33. Токмакова А.Ю., Староверова Д.Н., Анциферов М.Б. // Consilium-medicum. 2002. Т. 4. № 10. С. 26–29.
 34. Andersen K., Pedersen B.K. // Horm. Metab. Res. 2008. № 40 (9). P. 635–639.
 35. Martens F.M., Rabelink T.J., Roodt J., et al. // Eur. Heart. J. 2006. No. 27 (13). P. 1605–1609.
 36. Borg, Gunnar A.V. Psychophysical bases of perceived exertion // Med. Sci. Sports Exercise. 1982. Vol. 14. No. 5. P. 377–381.
 37. Петрова Л.Г., Марочков А.В., Якимов Д.А. Возможности количественной оценки переносимости боли // Вестник оториноларингологии. 2009. № 5. С. 49–51.
-

-
38. Карелин А. Большая энциклопедия психологических тестов. М.: Эксмо, 2007. 416 с.
39. Ware J.E. and Sherbourne C.D. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection // *Medical Care*. 1992. V. 30. № 6. P. 473–483.
40. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск (дополненный). М., 2019. Т. 18. № 15. С. 1–112. doi: 10.14341/DM221S1-112.
41. Corrales J.J., Almeida M., Burgo R.M., et al. // *J. Diabetes. Complications*. 2007. № 21 (1). P. 41–49.
42. Antoniadou C., Tousoulis D., Marinou K., et al. // *Clin. Cardiol*. 2007. № 30 (6). P. 295–300.
43. Fisman E.Z., Adler Y., Tenenbaum A. // *Adv. Cardiol*. 2008. № 45. P. 44–64.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 1

Т а б л и ц а 1

Показатели углеводного и липидного обмена
у больных СД 2 типа до начала терапии

Наименование показателя	Первая группа	Вторая группа	Третья группа	Четвертая группа
	(n = 15)	(n = 15)	(n = 10)	(n = 15)
ИМТ, кг/м ²	33,1 ± 2,1	35,1 ± 2,7	34,3 ± 1,7	34,2 ± 1,9
Гликемия натощак, ммоль/л	8,22 ± 0,5	8,89 ± 0,31	8,26 ± 0,29	8,19 ± 0,7
Постприандиальная гликемия, ммоль/л	10,92 ± 0,97	11,93 ± 0,88	11,04 ± 0,62	11,02 ± 0,67
HbA1c, %	8,33 ± 0,92	8,91 ± 1,11	8,46 ± 0,94	8,43 ± 0,89
Липидный обмен				
ХС, ммоль/л	6,5 ± 0,7	7,1 ± 0,9	6,9 ± 0,8	6,8 ± 0,4
ТГ, ммоль/л	3,1 ± 0,6	3,4 ± 0,4	3,2 ± 0,2	3,1 ± 0,9
ЛПВП, ммоль/л	1,6 ± 0,5	1,8 ± 0,5	1,9 ± 0,4	1,7 ± 0,6
ЛПНП, ммоль/л	4,7 ± 0,7	5,3 ± 0,4	4,9 ± 0,3	5,1 ± 0,6

p < 0,05

ПРИЛОЖЕНИЕ №2

Т а б л и ц а 2

Оценка нарушений углеводного обмена до начала терапии
и через 3 месяца комплексной медикаментозной терапии
с применением физиотерапевтических методов

Наименование показателя	До начала терапии			
	Первая группа	Вторая группа	Третья группа	Четвертая группа
Гликемия натощак, ммоль/л	$8,2 \pm 0,5$	$8,89 \pm 0,31$	$8,26 \pm 0,29$	$8,19 \pm 0,7$
Постприандиальная гликемия, ммоль/л	$10,7 \pm 0,9$	$11,93 \pm 0,88$	$11,04 \pm 0,62$	$11,02 \pm 0,67$
HbA1c, %	$8,3 \pm 0,9$	$8,91 \pm 1,11$	$8,46 \pm 0,94$	$8,43 \pm 0,89$

Наименование показателя	Через 3 месяца после терапии			
	Первая группа	Вторая группа	Третья группа	Четвертая группа
Гликемия натощак, ммоль/л	$7,6 \pm 0,7^*$	$7,3 \pm 0,6^*$	$7,0 \pm 0,8^*$	$8,1 \pm 0,4$
Постприандиальная гликемия, ммоль/л	$8,9 \pm 0,6^*$	$8,3 \pm 0,8^*$	$7,9 \pm 0,9^*$	$10,4 \pm 0,7$
HbA1c, %	$7,6 \pm 0,5^*$	$7,4 \pm 0,9^*$	$7,2 \pm 0,6^*$	$8,2 \pm 0,6$

Примечание. * – $p < 0,05$.

Первая группа (1 гр.) (n = 15) – пациенты, получающие базисную терапию + локальную магнитотерапию (ЛМТ) на аппарате Полус-2М по стандартной методике.

Вторая группа (2 гр.) (n = 15) – пациенты, получающие базисную терапию + общая магнитотерапия (ОМТ) частотно-модулированных полей на аппарате Магнитотурботрон ЭОЛ «Мадин» по стандартной методике, описанной в инструкции.

Третья группа (3 гр.) (n = 10) – пациенты, получающие базисную терапию + общая магнитотерапия (ОМТ) частотно-модулированных полей на аппарате Магнитотурботрон ЭОЛ «Мадин» с АМВ и характеристиками несущей частоты от 50–150 Гц, модуляцией $\sin L$, $\sin B$ и индукцией магнитного поля от 0,1–3 мТл с экспозицией по времени 30 мин.

Четвертая группа (4 гр.) (n = 15) – пациенты, получающие только базисную терапию.

ПРИЛОЖЕНИЕ № 3

Шкала ВАШ

Оригинальная шкалаБорга	Описание нагрузки	Модифицированная шкала Борга
6	Нет вообще	0
7	Очень-очень слабая, очень-очень лёгкая	0,5
8		
9	Очень слабая, очень лёгкая	1
10		
11	Довольно слабая. Лёгкая	2
12		
13	Немного сильнее. Уме- ренная	3
14		
15	Выраженная. Достаточ- но тяжёлая	4
16		
17	Очень сильная. Тяжё- лая	5
18		6
19	Очень-очень сильная. Очень тяжёлая	7
20		8
	Очень-очень тяжёлая (почти максимальная)	9
	Максимальная	10

ПРИЛОЖЕНИЕ № 4

Опросник САН

Вопросы на самочувствие – 1, 2, 7, 8, 13, 14, 19, 20, 25, 26.

Вопросы на активность – 3, 4, 9, 10, 15, 16, 21, 22, 27, 28.

Вопросы на настроение – 5, 6, 11, 12, 17, 18, 23, 24, 29, 30.

		3	2	1	0	1	2	3	
1	Самочувствие хорошее								Самочувствие плохое
2	Чувствую себя сильным								Чувствую себя слабым
3	Пассивный								Активный
4	Малоподвижный								Подвижный
5	Веселый								Грустный
6	Хорошее настроение								Плохое настроение
7	Работоспособный								Разбитый
8	Полный сил								Обессиленный
9	Медлительный								Быстрый
10	Бездеятельный								Деятельный
11	Счастливый								Несчастный
12	Жизнерадостный								Мрачный
13	Напряженный								Расслабленный
14	Здоровый								Больной
15	Безучастный								Увлеченный
16	Равнодушный								Взволнованный
17	Восторженный								Унылый
18	Радостный								Печальный
19	Отдохнувший								Усталый
20	Свежий								Изнуренный
21	Сонливый								Возбужденный
22	Желание отдохнуть								Желание работать
23	Спокойный								Озабоченный
24	Оптимистичный								Пессимистичный
25	Выносливый								Утомляемый
26	Бодрый								Вялый
27	Соображать трудно								Соображать легко
28	Рассеянный								Внимательный
29	Полный надежд								Разочарованный
30	Довольный								Недовольный

ПРИЛОЖЕНИЕ № 5

Опросник 36 качества жизни – Item Short-Form Health Survey

1. В целом Вы бы оценили состояние Вашего здоровья

Отличное	☐
Очень хорошее	☐
Хорошее	☐
Посредственное	☐
Плохое	☐

2. Как бы Вы в целом оценили свое здоровье сейчас по сравнению с тем, что было год назад?

Значительно лучше, чем год назад	☐
Несколько лучше, чем год назад	☐
Примерно так же, как год назад	☐
Несколько хуже, чем год назад	☐
Гораздо хуже, чем год назад	☐

3. Следующие вопросы касаются физических нагрузок, с которыми Вы, возможно, сталкиваетесь в течение своего обычного дня. Ограничивает ли Вас состояние Вашего здоровья в настоящее время в выполнении перечисленных ниже физических нагрузок? Если да, то в какой степени?

	Да, значительно ограничивает	Да, немного ограничивает	Нет, совсем не ограничивает
А. Тяжелые физические нагрузки, такие как бег, поднятие тяжестей, занятие силовыми видами спорта.	☐	☐	☐
Б. Умеренные физические нагрузки, такие как передвинуть стол, поработать с пылесосом, собирать грибы или ягоды.	☐	☐	☐
В. Поднять или нести сумку с продуктами.	☐	☐	☐

	Да, значительно ограничивает	Да, немного ограничивает	Нет, совсем не ограничивает
Г. Подняться пешком по лестнице на несколько пролетов.	☐	☐	☐
Д. Подняться пешком по лестнице на один пролет.	☐	☐	☐
Е. Наклониться, встать на колени, присесть на корточки.	☐	☐	☐
Ж. Пройти расстояние более одного километра.	☐	☐	☐
З. Пройти расстояние в несколько кварталов.	☐	☐	☐
И. Пройти расстояние в один квартал.	☐	☐	☐
К. Самостоятельно вымыться, одеться.	☐	☐	☐

4. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше физическое состояние вызвало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего:

	Да	Нет
А. Пришлось сократить количество времени, затрачиваемое на работу или другие дела.	☐	☐
Б. Выполнили меньше, чем хотели.	☐	☐
В. Вы были ограничены в выполнении какого-либо определенного вида работ или другой деятельности.	☐	☐
Г. Были трудности при выполнении своей работы или других дел (например, они потребовали дополнительных усилий).	☐	☐

5. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше эмоциональное состояние вызвало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего

	Да	Нет
А. Пришлось сократить количество времени, затрачиваемого на работу или другие дела.	☐	☐
Б. Выполнили меньше, чем хотели.	☐	☐
В. Выполняли свою работу или другие дела не так аккуратно, как обычно.	☐	☐

6. Насколько Ваше физическое и эмоциональное состояние в течение последних 4 недель мешало Вам проводить время с семьей, друзьями, соседями или в коллективе?

Совсем не мешало	☐
Немного	☐
Умеренно	☐
Сильно	☐
Очень сильно	☐

7. Насколько сильную физическую боль Вы испытывали за последние 4 недели?

Совсем не испытывал(а)	☐
Очень слабую	☐
Слабую	☐
Умеренную	☐
Сильную	☐
Очень сильную	☐

8. В какой степени боль в течение последних 4 недель мешала Вам заниматься Вашей нормальной работой (включая работу вне дома или по дому)?

Совсем не мешала	☐
Немного	☐
Умеренно	☐
Сильно	☐
Очень сильно	☐

9. Следующие вопросы касаются того, как Вы себя чувствовали и каким было Ваше настроение в течение последних 4 недель. Пожалуйста, на каждый вопрос дайте один ответ, который наиболее соответствует Вашим ощущениям.

	Все время	Большую часть времени	Часто	Иногда	Редко	Ни разу
А. Вы чувствовали себя бодрым(ой)?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Б. Вы сильно нервничали?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
В. Вы чувствовали себя таким(ой) подавленным(ой) что ничто не могло Вас взбодрить?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Г. Вы чувствовали себя спокойным(ой) и умиротворенным(ой)?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Д. Вы чувствовали себя полным(ой) сил и энергии?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Е. Вы чувствовали себя упавшим(ой) духом и печальным(ой)?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Ж. Вы чувствовали себя измученным(ой)?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
З. Вы чувствовали себя счастливым(ой)?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
И. Вы чувствовали себя уставшим(ей)?	☐	☐	☐	☐	☐	☐

10. Как часто за последние 4 недели Ваше физическое или эмоциональное состояние мешало Вам активно общаться с людьми (навещать друзей, родственников и т. п.)?

Все время	☐
Большую часть времени	☐
Иногда	☐
Редко	☐
Ни разу	☐

11. Насколько **ВЕРНЫМ** или **НЕВЕРНЫМ** представляется по отношению к Вам каждое из ниже перечисленных утверждений?

	Опре- деленно верно	В основном верно	Не знаю	В основном неверно	Опре- деленно неверно
а. Мне кажется, что я более склонен к болезням, чем другие	☐	☐	☐	☐	☐
б. Мое здоровье не хуже, чем у большинства моих знакомых	☐	☐	☐	☐	☐
в. Я ожидаю, что мое здоровье ухудшится	☐	☐	☐	☐	☐
г. У меня отличное здоровье	☐	☐	☐	☐	☐

Научное издание

Косякова Нинель Ивановна,
Матрусов Сергей Герасимович,
Сандалова Татьяна Владимировна,
Ильеня Эдуард Леонидович,
Панкратова Елена Витальевна,
Радзюкевич Ярослав Вадимович,
Прохоренко Изабелла Рувимовна

**ТЕХНОЛОГИЯ ЧАСТОТНО-МОДУЛИРОВАННЫХ
ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫХ, ЭЛЕКТРИЧЕСКИХ
И АУДИОВИЗУАЛЬНЫХ ВОЗДЕЙСТВИЙ,
УПРАВЛЯЕМЫХ СИГНАЛАМИ ОБРАТНОЙ СВЯЗИ
ОТ РИТМА ДЫХАНИЯ, БИОПОТЕНЦИАЛОВ МОЗГА
И СЕРДЦА ПАЦИЕНТА, ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
ДИАБЕТИЧЕСКОЙ АНГИОПАТИИ**

Методические рекомендации
по внедрению результатов научно-поисковой работы

Технический редактор Доронкина Е.Н.
Подписано в печать 30.04.2021.
Бумага офсетная.
Гарнитура Times New Roman.
Формат 60×84 1/8.
Печать трафаретная. Печ. л. 5,5.
Тираж 500 экз. Заказ № 019-21.

Отпечатано в типографии ИД «Академия Естествознания»,
440026, г. Пенза, ул. Лермонтова, 3