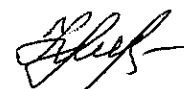


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ЧИТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



МУХА НАТАЛЬЯ ВЯЧЕСЛАВОВНА

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЕЧНО-
СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОМ КЕТОАЦИДОЗЕ**

14.03.03. – Патологическая физиология

Диссертация

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научный консультант:
д.м.н., профессор А.В. Говорин

ЧИТА – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	8
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
1.1 Актуальные принципы патогенеза сахарного диабета 1 типа. Эпидемиология СД-1. Частота и роль острых осложнений СД-1 в течении заболевания.....	19
1.2. Окисление глюкозы в норме и в условиях гипергликемии. Патогенез диабетического кетоацидоза.....	22
1.3. Особенности поражения сердца при сахарном диабете 1 типа	34
1.4. Роль нарушения энергетического и субстратного метаболизма в поражении сердечно-сосудистой системы при сахарном диабете 1 типа.....	46
1.5. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии ранних сердечно-сосудистых нарушений у пациентов сахарным диабетом 1 типа.....	58
1.6. Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз у больных сахарным диабетом 1 типа.....	75
1.7. Понятие о микроциркуляции и значение ее нарушений в патогенезе поражения сердечно-сосудистой системы у больных сахарным диабетом 1 типа.....	79
ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1. Общая организация работы.....	93
2.2. Характеристика клинических групп.....	94
2.3. Методы исследования.....	106
ГЛАВА 3. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПОРАЖЕНИЯ МИОКАРДА ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКИМ КЕТОАЦИДОЗЕ	
3.1. Структурно-функциональные изменения миокарда при диабетическом кетоацидозе.....	116
3.2. Морфо-функциональные изменения миокарда в зависимости от тяжести диабетического кетоацидоза	121

3.3. Диастолическая функция левого желудочка при диабетическом кетоацидозе.....	125
---	-----

ГЛАВА 4. ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ И НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОМ КЕТОАЦИДОЗЕ

4.1. Вариабельность ритма сердца при диабетическом кетоацидозе.....	132
4.2. Нарушения ритма сердца при диабетическом кетоацидозе.....	139
4.3. Патогенетические взаимосвязи между показателями вариабельности ритма сердца и параметрами кардиогемодинамики при диабетическом кетоацидозе....	148

ГЛАВА 5. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ НАРУШЕНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОМ КЕТОАЦИДОЗЕ

5.1. Микроциркуляторные нарушения при при диабетическом кетоацидозе.....	151
5.2. Микроциркуляторные нарушения в зависимости от степени тяжести диабетического кетоацидоза.....	157
5.3. Патогенетические взаимосвязи между параметрами микроциркуляции, показателями кардиогемодинамики и вариабельностью ритма сердца	173

ГЛАВА 6. ПОКАЗАТЕЛИ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОМ КЕТОАЦИДОЗЕ

6.1. Содержание НЭЖК, глицерола в сыворотке крови и адениловых нуклеотидов при диабетическом кетоацидозе.....	178
6.2. Синдром нарушения утилизации жирных кислот в миокарде и диастолическая дисфункция левого желудочка при диабетическом кетоацидозе.....	184
6.3. Патогенетические взаимосвязи между показателями субстратного и энергетического метаболизма и кардиогемодинамическими параметрами при диабетическом кетоацидозе.....	188

ГЛАВА 7. ЗАКОНОМЕРНОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОМ КЕТОАЦИДОЗЕ В ДИНАМИКЕ

7.1. Содержание циркулирующих в крови десквамированных эндотелиоцитов при диабетическом кетоацидозе.....	192
--	-----

7.2. Активность фактора фон Виллебранда при диабетическом кетоацидозе.....	195
7.3. Содержание эндотелина-1 при диабетическом кетоацидозе.....	199
7.4. Нитроксидпродуцирующая функция эндотелия при диабетическом кетоацидозе.....	201
7.5. Патогенетические взаимосвязи между маркерами эндотелиальной дисфункции, кардигемодинамическими нарушениями и параметрами variability ритма при диабетическом кетоацидозе.....	209
ГЛАВА 8. ФРАКЦИОННЫЙ СОСТАВ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В ЛИПИДАХ СЫВОРОТКИ КРОВИ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОМ КЕТОАЦИДОЗЕ	
8.1. Жирно-кислотный состав липидов сыворотки крови у при диабетическом кетоацидозе в динамике заболевания.....	213
8.2. Содержание жирных кислот в сыворотке крови при диабетическом кетоацидозе в зависимости от его тяжести.....	219
8.3. Фракционный состав липидов сыворотки крови при диабетическом кетоацидозе в зависимости от наличия диастолической функции левого желудочка.....	222
8.4. Характер взаимосвязей между фракционным составом жирных кислот, параметрами кардигемодинамики и микроциркуляции при диабетическом кетоацидозе.....	232
ГЛАВА 9. СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНЫЙ ГЕМОСТАЗ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОМ КЕТОАЦИДОЗЕ	
9.1. Агрегация тромбоцитов при диабетическом кетоацидозе.....	243
9.2. Закономерности взаимосвязей между показателями микроциркуляции и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при диабетическом кетоацидозе.....	253
ГЛАВА 10. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОМ КЕТОАЦИДОЗЕ	
10.1. Прогнозирование диастолической дисфункции левого желудочка при диабетическом кетоацидозе.....	256

10.2. Прогнозирование желудочковых нарушений ритма при диабетическом кетоацидозе.....	263
ГЛАВА 11. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	272
ВЫВОДЫ.....	317
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	319
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	321

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- А** — кровоток позднего диастолического наполнения левого желудочка;
- АДФ** — аденозиндифосфат;
- АОА** — общая антиокислительная активность;
- АМФ** — аденозинмонофосат;
- АТФ** — аденозинтрифосат;
- АФК** — активные формы кислорода;
- Ацетил-КоА** — ацетилкоэнзим А;
- ВНС** — вегетативная нервная система;
- ВСР** — вариабельность сердечного ритма;
- ВСС** — внезапная сердечная смерть;
- ДД ЛЖ** — диастолическая дисфункция левого желудочка;
- ДКА** — диабетический кетоацидоз;
- ДКАН** — диабетическая кардиоваскулярная автономная нейропатия;
- ДКМП** — диабетическая кардиопатия;
- Е** — кровоток раннего диастолического наполнения левого желудочка;
- ЖК** — жирная кислота;
- ИММЛЖ** — индекс массы миокарда левого желудочка;
- КДО ЛЖ** — конечный диастолический объем левого желудочка;
- КДР ЛЖ** — конечный диастолический размер левого желудочка;
- КСО ЛЖ** — конечный систолический объем левого желудочка;
- КСР ЛЖ** — конечный систолический размер левого желудочка;
- ЛЖ** — левый желудочек;
- ЛП** — левое предсердие;
- ММЛЖ** — масса миокарда левого желудочка;
- НАД** — никотинамидадениндинуклеотид;
- НЖК** — насыщенные жирные кислоты;
- ННЖК** — ненасыщенные жирные кислоты»
- НРС** — нарушения ритма сердца;

- НЭЖК** — незтерифицированные жирные кислоты;
- ОТС ЛЖ** — относительная толщина стенки левого желудочка;
- ПВК** — пировиноградная кислота;
- ПОЛ** — перекисное окисление липидов;
- РФ** — Российская федерация;
- СД** — сахарный диабет;
- СД-1** — сахарный диабет 1 типа;
- СЖК** — свободные жирные кислоты;
- ССЗ** — сердечно-сосудистые заболевания;
- ТЗС ЛЖ** — толщина задней стенки левого желудочка;
- ТМЖП** — толщина межжелудочковой перегородки;
- ТР** — трикуспидальная регургитация;
- ФАД** — флавиндениндинуклеотид;
- ФВ** — фракция выброса левого желудочка;
- ЦТК** — цикл трикарбоновых кислот;
- ЭхоКГ** — эхокардиография;
- HF** — мощность в диапазоне высоких частот 0,15 – 0,4 Гц;
- LF** — мощность в диапазоне низких частот 0,04 – 0,15 Гц;
- VLF** — мощность в диапазоне очень низких частот 0,003 – 0,04 Гц.
- pNN50%** — доля последовательных интервалов N-N, различие между которыми превышает 50 мс;
- rMSSD** — квадратный корень из среднего квадратов разностей величин последовательных пар интервалов N-N;
- SDNN** — стандартное отклонение величин нормальных интервалов RR;
- SDNNi** — средняя для стандартных отклонений от средних значений продолжительности синусовых интервалов RR;
- Tr** — общая мощность спектра variability ритма сердца;
- vWF** — фактор фон Виллебранда.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности.

В мире отмечается значительный рост распространенности сахарного диабета (СД). По данным Международной Диабетической Федерации, численность пациентов с СД в возрасте 20–79 лет в мире на конец 2017 г. превысила 425 млн [355, 356]. В Российской Федерации (РФ) по данным регистра больных СД, на конец 2018 г. состояло на диспансерном учете 4,58 млн человек (3,1% населения), из них 6% (256 тыс.) – сахарный диабет 1 типа (СД-1) (из них взрослых – 219 тыс.) [5]. Клинико-эпидемиологический мониторинг СД в РФ демонстрирует, что в течение только одного 2018 г. в РФ произошел впервые выявленного СД-1 на 10806 случаев. Средняя продолжительность жизни женщин СД-1 составила — 57,7 лет, а мужчин — 50,4 лет [58]. Особый интерес представляет статистика смертности от СД-1 по возрасту и структуре причин. Так, до 30 лет умирают примерно 6% больных СД-1; в возрасте 30-40 лет — 16% и до 50 лет — примерно 20%. В структуре причин смертности диабетическая кома составляет 1,4%, острая сердечно-сосудистая недостаточность — 11,4%, инфаркт миокарда — 4% [58, 236].

В течение последних лет отмечается тенденция к снижению смертности из-за «истинных диабетических» причин, таких как кетоацидотической и гипогликемической комы [4, 5, 6, 60, 171, 239, 350, 428]. Согласно представленным в регистре сахарного диабета (СД) данным, по состоянию на 2018 г., этот показатель снизился до 1,5% [58]. Но среди других причин смерти пациентов СД-1, ведущие позиции занимает сердечно-сосудистая патология. По различным данным каждый третий человек в возрасте 30 – 50 лет, страдающий СД, умирает от сердечно-сосудистых осложнений. В целом же 75% смертельных случаев больных СД приходится на сердечно-сосудистую патологию [266, 326].

Течение СД влияет на структуру и функцию миокарда, в том числе при отсутствии макроангиопатии [13, 25, 70]. С метаболической точки зрения при остром осложнении СД – диабетическом кетоацидозе (ДКА), вследствие

накопления кетоновых тел, которые являются дополнительным источником энергии при голоде и стрессе [65], в т.ч. для кардиомиоцитов, возможно предположить изменения в миокарде.

Поэтому диагностика острой метаболической кардиопатии, развившейся на фоне ДКА, позволит выявить дисфункцию миокарда на раннем этапе, а своевременная ее терапия позволит улучшить не только этапы профилактики и сердечно-сосудистых заболеваний у данной когорты пациентов, но и выживаемость. Протекая без яркой клинической симптоматики, острая метаболическая кардиопатия может стать одной из причин внезапной смерти больных, а также приводить к развитию сердечной недостаточности [211]. При развитии СД-1 в детском возрасте риск внезапной остановки сердца в отдаленной перспективе увеличивается в 10 раз (у лиц мужского пола) [278].

Orchard С.Н. (1990) в своей работе показал, что метаболический ацидоз приводит к снижению сократительной способности миокарда [398]. Также, метаболический ацидоз способен индуцировать аритмии re-entry и фибрилляцию желудочков [397, 392] и приводить к ослаблению влияния катехоламинов на сердце [237] и изменению реологии крови [368]. Исследования, которые посвящены изучению нарушений микроциркуляции и изменения вариабельности ритма сердца (ВРС) в патогенезе поражения сердечно-сосудистой системы при ДКА недостаточно освещены в литературе.

При диабетическом кетоацидозе (ДКА) в разных тканях и органах наблюдаются нарушения метаболизма. Не исключением является и миокард [102, 228, 222]. Безусловно, что основным субстратом энергии в кардиомиоцитах являются жирные кислоты [222]. По данным литературы, 60-70% энергетической потребности миокарда приходится именно на них [222, 102, 349]. В медицинской литературе довольно полно освещены изменения, происходящие в пуле сывороточных липидов, при различных заболеваниях, таких как ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертония, дистрофические и воспалительные заболевания миокарда, острое алкогольное поражение сердца и т.д. [54]. Но вопрос о том, как изменяется состав жирных кислот у больных с СД-1, осложненным ДКА

в зависимости от тяжести ДКА, а также в динамике заболевания, остается недостаточно изученным.

Одним из предполагаемых механизмов формирования сердечно-сосудистых нарушений при ДКА, может быть нарушение обмена и состава жирных кислот (ЖК). Работ, причастных к изучению изменений энергетического и субстратного метаболизма миокарда при ДКА, а также значению этих нарушений в патогенезе расстройств структуры и функции сердца ранее не выполнялось.

Современный взгляд на поражение сердца при СД включает не только метаболические нарушения миокарда, но, в том числе, и развитие эндотелиальной дисфункции [127, 119]. Одной из основных функций эндотелия считается локальный (независимый) механизм регулирования сосудистого тонуса. Такие факторы, как гиперактивация симпато-адреналовой систем, гемодинамическая перегрузка проводящих артерий, расстройства рецепторного аппарата эндотелия, нарушение образования или блокада действия систем брадикинина, оксида азота и эндотелиального фактора релаксации, являются причинами развития эндотелиальной дисфункции. К вышеперечисленному списку маркеров эндотелиальной дисфункции, возможно добавить увеличение десквамированных эндотелицитов, повышение уровня эндотелина-1 (ЭТ-1), повышение активности фактора фон Виллебранда, подавление экспрессии/инактивации NO-синтазы [40, 223, 160, 195]. В связи с этим интересным представляется изучение функции эндотелия у больных СД-1, осложненным ДКА.

Таким образом, понимание патогенетических механизмов нарушения функционирования сердечно-сосудистой системы при ДКА может решить вопрос ранней диагностики этих расстройств, а также создать новые лабораторно-инструментальные предикторы их развития.

Научная гипотеза: в основе острого поражения сердечно-сосудистой системы при диабетическом кетоацидозе может лежать эндотелиальная дисфункция, изменения состава высших жирных кислот в липидах сыворотки крови и нарушения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза с расстройством микроциркуляции, метаболическими изменениями миокарда, дисбалансом в

системе макроэргических фосфатов и вегетативной регуляции с преобладанием симпатического отдела вегетативной нервной системы.

Цель: установить патогенетические механизмы и закономерности поражения сердечно-сосудистой системы при диабетическом кетоацидозе

Задачи исследования:

1. Определить патогенетические закономерности изменений основных показателей внутрисердечной гемодинамики при диабетическом кетоацидозе.
2. Оценить частоту и характер сердечных аритмий, состояние вегетативной регуляции сердечного ритма у данной категории больных.
3. Изучить в динамике механизмы нарушений микроциркуляции при диабетическом кетоацидозе разной степени тяжести и на фоне структурно-функциональных изменений миокарда.
4. Исследовать патогенез эндотелиальной дисфункции, сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и их взаимосвязь с морфофункциональными изменениями сердца и показателями микроциркуляции при диабетическом кетоацидозе.
5. Оценить содержание адениловых нуклеотидов в мембранах эритроцитов, уровень НЭЖК и глицерола в сыворотке крови, жирно-кислотный состав липидов сыворотки при диабетическом кетоацидозе в динамике заболевания, определить их патогенетическое значение в развитии кардиогемодинамических и микроциркуляторных нарушений.
6. Определить характер взаимосвязей между кардиогемодинамическими параметрами, показателями микроциркуляции и маркерами эндотелиальной дисфункции, энергетического метаболизма, качественным и количественным составом жирных кислот с целью установления возможных патогенетических механизмов поражения сердечно-сосудистой системы при

диабетическом кетоацидозе; разработать концептуальную схему патогенеза поражения сердечно-сосудистой системы при диабетическом кетоацидозе.

7. На основе бинарной логистической регрессии и выявленных корреляционных взаимоотношений определить модель прогнозирования желудочковых нарушений ритма и острой диабетической кардиомиопатии при диабетическом кетоацидозе.

Научная новизна.

Впервые разработаны патогенетические закономерности поражения сердечно-сосудистой системы при диабетическом кетоацидозе, которые характеризуются расстройствами микроциркуляции, эндотелиальной функции, сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, повышением уровня НЭЖК с развитием синдрома нарушения их утилизации, изменениями в системе АТФ-АДФ-АМФ, нарушением состава высших жирных кислот липидов сыворотки.

Установлены закономерности кардиогемодинамических расстройств при диабетическом кетоацидозе в зависимости от компенсации углеводного обмена и тяжести диабетического кетоацидоза, характеризующиеся нарушением диастолической функции левого желудочка.

Выявлено, что при диабетическом кетоацидозе в наибольшей степени снижены спектральные и временные показатели вариабельности ритма сердца с увеличением коэффициента LF/HF, что свидетельствует о наличии симпатотонии с снижением защитного вагусного контроля сердечной деятельности, наиболее выраженные при кетоацидозе умеренной и тяжелой степени.

Установлена зависимость частоты и характера нарушений ритма сердца при диабетическом кетоацидозе, связанные с функциональными и метаболическими изменениями миокарда, а также вегетативным дисбалансом.

При диабетическом кетоацидозе выявлено развитие синдрома нарушения утилизации неэстерифицированных жирных кислот, характеризующегося значительным повышением их в крови с дисбалансом в системе адениловых нуклеотидов с преимущественным снижением содержания АТФ, АДФ и повышением АМФ. Установлено, что повышение уровня НЭЖК с развитием синдрома нарушения их утилизации и нарушения в системе АТФ-АДФ-АМФ являются одними из патогенетических звеньев формирования диастолической дисфункции левого желудочка и развития желудочковых нарушений сердечного ритма.

Установлены нарушения жирно-кислотного состава липидов сыворотки при диабетическом кетоацидозе, характеризующиеся увеличением относительного содержания насыщенных жирных кислот (преимущественно за счет миристиновой кислоты) и снижением количества ненасыщенных жирных кислот за счет арахидоновой, линолевой, α -линоленовой и олеиновой кислот. Наиболее выраженные сдвиги в качественном составе высших жирных кислот выявлены при кетоацидозе умеренной и тяжелой степени, а также при нарушении диастолической функции левого желудочка.

Установлена динамика закономерностей изменений эндотелиальной функции при диабетическом кетоацидозе, характеризующаяся разнонаправленным изменением нитроксидпродуцирующей функции эндотелия, увеличением содержания в сыворотке крови эндотелина-1, активности фактора фон Виллебранда, циркулирующих эндотелиоцитов, усугубляющаяся по мере увеличения степени тяжести диабетического кетоацидоза и наличия морфофункциональных изменений сердца.

При кетоацидозе установлены существенные нарушения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, характеризующиеся повышением преимущественно

спонтанной агрегации тромбоцитов, усугубляющейся по мере прогрессирования кетоацидоза, а также их связь с основными параметрами микроциркуляции.

Установлена существенная роль симпатотонии при кетоацидозе, сопровождающаяся синдромом нарушения утилизации жирных кислот с мобилизацией неэстерифицированных жирных кислот, формированием дисбаланса в уровне и составе адениловых нуклеотидов, эндотелиальной дисфункцией, нарушениями микроциркуляции и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза в формировании функциональных нарушений миокарда и повышении риска развития сердечных аритмий при диабетическом кетоацидозе.

Используя метод бинарной логистической регрессии, предложены лабораторно-инструментальные критерии прогнозирования острой диабетической кардиомиопатии и желудочковых нарушений ритма при диабетическом кетоацидозе; разработаны компьютерные программы в виде калькулятора: «Программа для оценки риска развития желудочковых тахикардий» (свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ № 2020667736 от 29.12.2020) и «Программа для определения риска развития диабетической кардиомиопатии при диабетическом кетоацидозе у больных сахарным диабетом 1 типа» (свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ № 2021610659 от 18.01.2021 г).

Теоретическая и практическая значимость работы.

1. В работе получены новые данные о закономерностях кардиогемодинамических расстройств при диабетическом кетоацидозе, а также их патогенетической связи с нарушением утилизации неэстерифицированных жирных кислот, дисбалансом в уровне и составе адениловых нуклеотидов.

2. Установлены новые сведения о патогенетической взаимосвязи сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, эндотелиальной дисфункции и микроциркуляции при диабетическом кетоацидозе; определена роль выявленных нарушений в развитии кардиогемодинамических нарушений у данной категории больных.
3. Представлены новые данные о связи сердечных аритмий при диабетическом кетоацидозе с функциональными изменениями миокарда, основными показателями ВРС, уровнем в крови неэстерифицированных жирных кислот.
4. Разработаны модели прогнозирования развития ранних сердечно-сосудистых нарушений при диабетическом кетоацидозе.

Внедрение результатов работы.

Результаты исследования внедрены в учебный процесс на кафедрах факультетской терапии, госпитальной терапии и эндокринологии, патологической физиологии и клинической физиологии, терапии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия», в практическую работу отделения терапии ГУЗ «Городская клиническая больница» г. Читы.

Методология и методы исследования. Использовались общеклинические, лабораторные, инструментальные и статистические методики исследования.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. При диабетическом кетоацидозе имеют существенное значение функциональные изменения сердца, характеризующиеся нарушением диастолической функции левого желудочка, а также сердечные аритмии, которые регистрируются в 45% случаев. Выявленные функциональные нарушения кардиогемодинамики, частота и характер нарушений сердечного ритма зависят от степени тяжести кетоацидоза. В патогенезе указанных кардиальных расстройств важная роль принадлежит вегетативному дисбалансу с симпатотонией.

2. При диабетическом кетоацидозе развиваются значительные нарушения системы микроциркуляции и гемостаза, характеризующиеся повышением агрегационных свойств тромбоцитов, а также лабораторные признаки выраженной эндотелиальной дисфункции в виде увеличения активности фактора Виллебранда, повышение уровня эндотелина-1, количества десквамированных эндотелиоцитов и разнонаправленным изменением нитроксидпродуцирующей функции эндотелия в зависимости от тяжести кетоацидоза.

3. На фоне диабетического кетоацидоза развиваются синдром нарушения утилизации жирных кислот, характеризующийся увеличением уровня НЭЖК в сыворотке крови; дисбаланс в системе адениловых нуклеотидов; нарушения жирно-кислотного состава липидов сыворотки с увеличением относительного содержания насыщенных жирных кислот (преимущественно за счет миристиновой кислоты) и снижением количества ненасыщенных жирных кислот (за счет арахидоновой, линолевой, α -линоленовой и олеиновой кислот). Выявленные нарушения зависят от степени тяжести кетоацидоза и наличия диастолической дисфункции левого желудочка.

4. Установлены взаимосвязи между функциональными нарушениями сердца, сердечными аритмиями, расстройствами микроциркуляции и показателями эндотелиальной функции, сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, составом высших жирных кислот, уровнем и составом адениловых нуклеотидов, вариабельностью ритма сердца, указывающие на основные патогенетические механизмы поражения сердечно-сосудистой системы при диабетическом кетоацидозе.

5. Предикторами прогностической модели риска развития желудочковых тахикардий и острой метаболической кардиопатии при диабетическом кетоацидозе являются инструментальные (среднеквадратическое отклонение (σ))

от показателя микроциркуляции, амплитуда эндотелиальных осцилляций (Аэ), амплитуда дыхательных осцилляций (Ад), общая мощность спектра (М общ.), внутрисосудистое сопротивление (Rc), LF/HF) и лабораторные (уровень линолевой кислоты (C_{18:2ω6}), уровень арахидоновой кислоты (C_{20:4ω6}), общее количество НЖК и коэффициент Н/НН (отношение суммы НЖК к сумме ННЖК) показатели.

Апробация работы.

Результаты исследования доложены на II национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2007); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Высокотехнологичные методы диагностики и лечения заболеваний сердца, крови и эндокринных органов» (Санкт-Петербург; 2008, 2010); Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва; 2008, 2009, 2011, 2012); Российском национальном конгрессе терапевтов (Москва; 2008, 2010, 2011, 2012, 2013); V конференции молодых ученых России с международным участием «Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины» (Москва, 2008); Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы клинической и экспериментальной медицины» (Чита; 2008, 2013); Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва; 2008, 2009, 2010, 2011, 2012); объединенной научно-практической конференции «Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация 2011» и «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» (Москва, 2011); II Международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» (Тюмень, 2011); Всероссийской научно-практической конференции «Некоронарогенные поражения миокарда» (Чита, 2011); Республиканской научно-практической конференции «Инновационные технологии в диагностике и терапии внутренних болезней» (Бухоро, 2013); II научно-практической конференции с международным участием «Естественные

науки: достижения нового века» (Шарджа (ОАЭ), 2012); VI научно-практической конференции с международным участием «Инновационные технологии в медицине» (Дубаи (ОАЭ), 2012); III съезде терапевтов Сибири и Дальнего Востока (Новосибирск, 2012); III Съезде терапевтов Южного федерального округа (Ростов на Дону, 2013); Съезде терапевтов Забайкальского края (Чита, 2013, 2014, 2015, 2016, 2019).

Достоверность результатов, выводов, проведенного исследования определяется комплексной проработкой проблемы в соответствии с поставленными задачами, объемом фактической выборки исследуемых, использованием отвечающих современным требованиям лабораторных и инструментальных методов и адекватных систем статистической обработки полученных данных.

Личный вклад автора заключается в непосредственном участии в исследовании на каждом из его этапов

Публикации. По теме диссертации опубликовано 51 научная работа, из них 13 статей в журналах, рекомендуемых ВАК Министерства образования и науки РФ, получено 2 свидетельства о государственной регистрации программ для ЭВМ.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 379 страницах и состоит из введения, обзора литературы, характеристики методов исследования, 10 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, включающего 232 работы отечественных и 237 зарубежных авторов; иллюстрирована 74 таблицами и 22 рисунками.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Актуальные принципы патогенеза сахарного диабета 1 типа. Эпидемиология СД-1. Частота и роль острых осложнений СД-1 в течении заболевания

Сахарный диабет 1 типа (СД-1) является хроническим аутоиммунным заболеванием, характеризующимся разрушением β -клеток поджелудочной железы, что, в результате, приводит к абсолютному дефициту инсулина [239]. Этиопатология заболевания до сих пор полностью не изучена. СД-1 вызывается сочетанием различных факторов, среди которых: воздействие факторов окружающей среды, наследственная предрасположенность, иммунологическая дисрегуляция [62, 61, 63, 222, 443, 444]. Несмотря на известные генетические основы, большинство людей с диагностированным СД-1, не имеют родственников с этим заболеванием или даже комбинации аллелей HLA с самым высоким риском, что затрудняет попытки первичной профилактики заболевания [252, 380]. Хотя выживаемость и здоровье пациентов значительно улучшились, особенно за последние 25 лет, лекарство от СД-1 до сих пор так и не найдено [431]. Кроме того, несмотря на достижения современных технологий, до сих пор не разработана оптимизация контроля гликемического уровня для большинства пациентов СД-1 [303].

На сегодняшний день в мире насчитывается более 366 млн. больных сахарным диабетом (СД) (7% всего населения), в то время как ещё два десятилетия назад эти цифры были почти в 3 раза ниже [247]. Во всем мире наблюдается увеличение частоты и распространённости сахарного диабета 1-го типа (СД 1), при

этом общее ежегодное увеличение заболеваемости составляет около 2–3% в год [433, 332]. Во всем мире наблюдается увеличение частоты и распространённости сахарного диабета 1-го типа (СД 1), при этом общее ежегодное увеличение заболеваемости составляет около 2–3% в год [306, 450]. В США общая годовая заболеваемость с 2001 по 2015 год составила около 22,9 случаев на 100 000 человек в возрасте до 65 лет; в других регионах наблюдаются аналогичные данные [332, 359, 360].

По данным отечественных авторов, общая численность пациентов с сахарным диабетом в РФ на 31.12.2017 г. составила 4 498 955 (3,06% населения РФ), среди них на СД 1 приходится всего 5,7% (256,1 тыс.). Распространенность СД-1 составила 169,6 на 100 тыс. населения, варьируя от 26,5 на 100 тыс. в республике Дагестан до 416,7 на 100 тыс. населения в Вологодской области [59].

В последние годы отмечается рост заболеваемости СД-1 среди детей младше 15 лет, особенно в группе младше 5 лет [306, 452]. Согласно отчету Международной федерации диабета (IDF) 1106200 детей и подростков в возрасте до 20 лет подвержены СД-1 во всем мире [356].

При этом сложно объяснить данную тенденцию лишь наследственностью или воздействием факторов окружающей среды. Существует много внешних факторов, ассоциированных с СД-1, среди них: особенности питания [302, 328], недостаточное количество витамина D, воздействие вирусов, связанных с воспалением островков поджелудочной железы (например, энтеровирусов), снижение разнообразия кишечных микробиомов, ожирение [416, 328, 393, 412, 302]. В настоящее время исчисляется, что связь с отдельными факторами внешней среды обнаруживается в 60% случаев с впервые выявленным СД-1 [145].

Большие различия в заболеваемости СД-1 в генетически сходных популяциях, разделенных социально-экономическими границами [233, 249], и рост

заболеваемости с низкой генетической предрасположенностью [437] подчеркивают важность влияния факторов риска окружающей среды, независимых от генетического фона.

Показатели заболеваемости СД-1 варьирует в зависимости от страны и региона внутри стран [233, 273, 332, 423, 446, 452]. В северных широтах у людей, рожденных весной, вероятность развития заболевания выше, чем у людей, рожденных в другие сезоны [426]. Пиковая частота диагностирования наблюдается у детей в возрасте 10–14 лет [153, 332, 268, 279]. Хотя многие люди заболевают СД-1 в взрослом возрасте [284], более высокая распространённость СД 2 типа в данной возрастной группе и некорректные критерии для определения этих форм заболевания, затрудняют оценку заболеваемости диабетом 1 типа у взрослых [297, 450].

Объединяя различные имеющиеся к настоящему времени все научные, в том числе и экспериментальные данные, можно представить следующую модель патогенеза СД-1. СД-1 развивается незаметно и постепенно, и это вопреки видимости острого состояния. Скрытый (бессимптомный) период может развиваться в течение нескольких лет, а клинические проявления появляться когда порядка 80% β -клеток подвергнутся разрушению. По результатам морфологической картины, в ткани поджелудочной железы у больных СД-1 отмечается феномен инсулита, т.е. специфического воспаления, характеризующегося инфильтрацией островков лимфоцитами и моноцитами [145, 297, 303, 406].

В патогенезе развития СД-1, в настоящее время время принято условно выделять несколько этапов в развитии заболевания [145, 251, 252, 297, 303, 442, 451].

1 стадия — стадия генетического полиморфизма, для которой характерны наличие или отсутствие генов, ассоциированных с СД-1. На современном этапе

генетическая предрасположенность к развитию СД-1 рассматривается как комбинация различных аллелей нормальных генов.

2 стадия — инсулит, развившийся как следствие влияния различных факторов внешней среды, инициирующих аутоиммунные процессы.

3 стадия — развитие иммунологических нарушений. Для этого этапа характерна сохраненная секреция инсулина и появление специфических аутоантител к различным структурам β -клетки, таким как аутоантитела к инсулину, цитоплазме островковых клеток, глутаматдекарбоксилазе, тирозинфосфатазе островковых клеток. С 3 этапа отмечается уменьшение количества β -клеток и утрачивается 1 фазы секреции инсулина.

4 стадия — характеризуется развитием толерантности к глюкозе, который подвергается с помощью соответствующего лабораторного теста. Симптомы сахарного диабета отсутствуют.

5 стадия — это дебют симптомов СД-1, обусловленный гибелью более 80% β -клеток поджелудочной железы.

6 стадия — развивается при абсолютном дефиците инсулина, обусловленного полной гибелью β -клеток. На данном этапе обычно ухудшается контроль диабета.

1.2. Окисление глюкозы в норме и в условиях гипергликемии. Патогенез диабетического кетоацидоза.

В норме окисление глюкозы происходит по двум направлениям [27]:

1. Пентозо-фосфатный путь, несвязанный с получением энергии.
2. Гликолиз, связанный с получением глюкозы. На выходе данного процесса образуется — пировиноградная кислота (пируват — $C_6H_{12}O_6$) (ПВК)

В последующем пируват способен окисляться по двум путям: аэробное и анаэробное окисление. В результате обоих типов окисления образовывается энергия (аденозинтрифосфат — АТФ). В присутствии кислорода ПВК

превращается в ацетилкоэнзим А (ацетил-SКоА) и далее сгорает в реакциях цикла трикарбоновых кислот (ЦТК) до CO_2 . Общее уравнение аэробного окисления глюкозы можно представить следующим образом: $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6 + 6\text{O}_2 + 32\text{АДФ} + 32\text{Ф}_{\text{неорг}} \rightarrow 6\text{CO}_2 + 44\text{H}_2\text{O} + 32\text{АТФ}$. В анаэробном процессе ПВК восстанавливается до молочной кислоты (лактата) [96].

ПВК в результате карбоксилирования превращается в оксалоацетат. Большое количество образовавшегося оксалоацетата является индуктором реакций в ЦТК, ускоряя соединение с ацетильной группы, ее окисление и, соответственно, образование энергии. В условиях дефицита глюкозы внутриклеточно и инициирования глюконеогенеза (процесса синтеза глюкозы из веществ неуглеводной природы) в гепатоцитах, происходит ухудшение окисления глюкозы до пирувата, следствием чего является уменьшение количества оксалоацетата. Данная ситуация сопровождается уменьшением числа образования молекул АТФ и усилением синтеза кетоновых тел в клетках печени [27, 144, 96].

В условиях нормогликемии все тканевые процессы в организме находятся в состоянии гомеостаза, т.е. существует баланс между обменными т окислительно-восстановительными реакциями [210]. Окислительно-восстановительные реакции, при которых происходит частичный или полный переход электронов от одних атомов или ионов к другим с соответствующим изменением степени окисления этих атомов или ионов, играют исключительную роль в обмене веществ и энергии, происходящем в организме человека [210].

В настоящее время, свободно-радикальное окисление рассматривается как один из основных метаболических процессов, способный обеспечить регуляцию функциональной деятельности физиологических систем организма в норме [210]. В норме образуются свободные радикалы кислорода (супероксид- $\text{O}_2^{10^-}$, НОСl , NO , ONOO), которые могут как участвовать в качестве передатчиков

окислительно-восстановительного сигнала, так и нарушать нормальную передачу сигнала в клетке [174]. Свободные радикалы способствуют устранению разрушительных реакций компонентов дыхательной цепи в митохондриях, за счет активации процессов пролиферации и дифференциации клеток, транспорта ионов, участвующих в регуляции проницаемости клеточных мембран, разрушения поврежденных хромосом и т. д. [27, 144, 97].

Многие исследователи рассматривают митохондриальный стресс (нарушение окислительного метаболизма) как основной повреждающий медиатор при СД [276, 174]. Повышенный уровень гликемии является причиной накопления на внутренней мембране митохондрий клеток восстановленного никотинамидадениндинуклеотида (НАДН), что в свою очередь способствует восстановлению молекул кислорода до супероксиданион-радикала на старте дыхательной цепи [96, 97]. Увеличение концентрации активных форм кислорода вызывает и поддерживает дегенеративные изменения тканей. В условиях гипергликемии нарушается баланс между продукцией и детоксикацией свободных радикалов, приводя к дисбалансу системы. Супероксид, представляющий из себя молекулу с коротким периодом жизни (минуты), взаимодействуя с белками, липидами и нуклеиновыми кислотами, приводит к формированию долгоживущих молекул, что может приводить к нарушениям функции клеток в течение длительного времени, что объясняет феномен «метаболической памяти» [174, 276].

Окислительный стресс, являющийся следствием повышенного окисления глюкозы, проявляется повышением продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), окисленных липопротеидов низкой плотности и производных арахидоновой кислоты (Б2 -изопростаны). От свободно-радикального окисления зависит интенсивность реакций ПОЛ, активность которого определяет механизмы развития многих патологических состояний, в том числе поражения миокарда при

различных нозологических формах [46, 78, 116, 210, 209]. Важность вышеперечисленного определяет тот факт, что в начальной стадии любого заболевания происходит резкая активация ПОЛ с последующим угнетением антиоксидантной активности плазмы [209].

Глюкоза является субстратом для β -клеток поджелудочной железы, где помимо выполнения энергетической функции, способна стимулировать секрецию инсулина. Молекулы глюкозы попадают в β -клетки поджелудочной железы с помощью мембранного белка — глюкозного транспортера (GLUT) 2-го типа [144]. Внутриклеточно глюкоза подвергается реакции фосфорилирования при участии фермента — глюкокиназы, продуктом которой является глюкозо-6-фосфат [97, 96]. Последний, в свою очередь, окисляясь, служит источником для образования двух молекул пирувата [97]. Далее с помощью пируватдегидрогеназного комплекса, пируват передвигается в митохондрии, где трансформируется в ацетил-КоА, который поступает в цикл трикарбоновых кислот. Образовавшиеся при этом электроны передаются НАД и флавинадениндинуклеотиду (ФАД), с образованием восстановленных форм.

Необходимо отметить значимость АТФ-чувствительных калиевых (K^+ -АТФ) каналов, находящихся в β -клетках поджелудочной железы, которые также выполняют огромную роль в реакциях метаболизма глюкозы и секреции инсулина. Они осуществляют контроль функции возбудимости клеточной мембраны и определяют уровень гликемии в крови в пределах физиологического диапазона. Гипергликемия является причиной увеличения внутриклеточного соотношения АТФ/АДФ и приводит к закрытию калиевых каналов. В ответ происходит деполяризация мембраны. Открываются потенциал-зависимые кальциевые каналы и увеличивается концентрация ионов кальция $[Ca^{2+}]$, что в свою очередь стимулирует секрецию инсулина [329, 415, 280].

При СД вследствие дефицита β -клеток поджелудочной железы происходит нарушение гликолитического пути метаболизма глюкозы. Поэтому, в условиях гипергликемии окисление глюкозы происходит альтернативными путями [20]. Известно, что в образовании свободных радикалов при СД имеют значение шесть направлений обмена глюкозы [20, 254, 462, 463, 402, 427, 362, 256, 277, 262]:

1. Активация аутоокисления глюкозы и ее метаболитов (глюкозо-6-фосфата и фруктозо-6-фосфата). Продуктом данной реакции являются реактивные дикарбонильные сахара — метилглиоксаль и 3-дезоксиглюкозон, которые в свою очередь определяют процесс неферментативного гликозилирования белков с образованием активных форм кислорода. Данный путь запускает механизм апоптоза клеток.
2. Гликозилирование протеинов и накопление конечных продуктов.
3. Полиольный путь, в результате которого глюкоза превращается в сорбитол и фруктозу, избыток которых служит субстратом для генерации свободных радикалов.
4. Гексозаминовый путь, приводящий к образованию уридинфосфат-N-ацетилглюкозамина, способного принимать участие в ферментативном процессе O-связанного гликозилирования белков по остаткам серина и треонина, что также взаимосвязано с продуцированием активных форм кислорода [96].
5. При подавлении гликолиза происходит накопление триозофосфатов, которые затем могут превращаться в α -глицерофосфат — предшественник диацилглицерола, с последующей активизацией протеинкиназы C. Помимо этого, вследствие увеличения триозофосфатов запускаются механизмы окислительной модификации липидов, белков и ДНК.
6. Окислительное фосфорилирование.

Существует достаточно много работ, посвященных изучению состояния свободнорадикального окисления у больных СД, в большей степени СД II типа [78, 20, 53, 254, 402, 351, 461, 462, 463, 256, 277, 262].

Гнусина С.В. (2007 г.) в своей работе продемонстрировала активность системы «ПОЛ - АОЗ» у больных СД-1, за счет повышения уровней субстратов с сопряженными двойными связями, диеновых конъюгатов, малонового диальдегида, общей антиокислительной активности, и снижения содержания восстановленного глутатиона, активности супероксиддисмутазы. Кроме того, автор обращает внимание на зависимость выявленных изменений от стажа СД. Так, у больных СД-1 с длительностью заболевания более 10 лет более усилены процессы ПОЛ относительно больных с длительностью диабета до 5 лет [53].

В последнее время большое внимание уделяется окислительному повреждению белковых молекул [463]. Многие исследователи считают, что при окислительном стрессе повреждающему действию АФК подвержены в первую очередь белки плазматических мембран, а уже потом липиды [209, 463]. Окислительная модификация белков является причиной к образования большого количества свободных радикалов, которые в свою очередь истощают антиоксидативную систему [174, 463].

Гликирование белков — это ферментативная реакция между белками и сахарами. Данная реакция является результатом взаимодействия восстанавливающих сахаров или дикарбонильных продуктов их распада (глюкоза, рибоза, фруктоза, манноза, галактоза, реакционноспособные триозы) с аминокислотными остатками аминокислот — лизина, аргинина и серосодержащих аминокислотных остатков [453, 48]. Конечным продуктом этой реакции представлены лабильные Шиффовы основания, претерпевающие внутримолекулярную перестройку и образующие дезоксикетозы, дезоксиальдозы

и кетозамины [453]. Уже позже, вышеперечисленные продукты претерпевают различные реакции, в том числе дегидратацию, окисление, кросс-линкинг, циклизацию, полимеризации, что приводит к образованию интермедиатов (3-дезоксиглюкозон, глиоксаль и метилглиоксаль), что в конечном итоге формирует стабильные модифицированные аминокислотные остатки (конечные продукты глубокого гликирования — AGEs) [48, 403]. Связывание последних с рецепторами на клеточной мембране способствует генерации прооксидантного состояния в эндотелиальных клетках, для которого характерно генерация внутриклеточных супероксидных радикалов и активация экспрессии генов [339, 245]. Макрофаги, моноциты и эндотелиоциты имеют рецепторы для связывания с AGEs [48]. В случае связывания с AGEs, возможно уничтожение AGEs или наоборот, активация внутриклеточного сигналинга [48]. В настоящее время выделено несколько групп (или семейств) рецепторов AGEs [48, 295]:

1. Группа AGE-R, способные мобилизовать процесс эндоцитоза и удалять AGEs.
2. Семейство скавенджер-рецепторов макрофагов SR-A, основной функцией которых является эндоцитоз и внутриклеточная деградация.
3. Мультилигандные рецепторы RAGE (Receptor For Advanced Glycation End Products) [375, 294, 464, 366, 233, 466]. Образование комплекса AGE – RAGE приводит к индукции окислительного стресса и воспалению и ассоциирована с многими патологиями [293, 304, 354, 456, 394].

В своей работе Ramasamy R . доказывает накопление AGEs в организме человека у больных с гипергликемией [409], а Frimat M . — при тяжелых метаболических нарушениях [335]. Таким образом, следствием увеличения AGEs является развитие эндотелиальной дисфункции при сахарном диабете [238].

AGEs, при накоплении в стенках кровеносных сосудов и миокарде, способствуют образованию поперечных связей между молекулами коллагена. В следствии этого происходит нарушение функции коллагена: потеря эластических свойств, и как результат — нарушение спастических свойств сосудов и уменьшение упругости мышечной ткани сердца у больных диабетом [465]. Увеличение количества AGEs индуцирует экспрессию RAGE-рецепторов, что является причиной накопления в крови циркулирующих растворимой изоформы рецептора [48], которая способна активировать различные деструктивные и воспалительные процессы в сосудистой стенке и миокарде. Все это является добавочным фактором риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы [388, 295].

Ведущую роль в развитии острого осложнения СД — кетоацидоза играет дефицит инсулина (абсолютный или относительный) и повышенная выработка гормонов, регулирующих углеводный обмен (катехоламины, адренокортикотропный гормон, глюкагон, кортизол, соматотропный гормон) [65, 63, 222]. При дефиците инсулина нарушается попадание глюкозы в клетки, следствием чего является увеличение ее концентрации уровня в циркулирующей крови. Интрацеллюлярное уменьшение глюкозы является причиной активации компенсаторных механизмов подъема уровня сахара в крови, за счет гиперсекреции контринсулярных гормонов, которые активируют процессы глюконеогенеза, липолиза, гликогенолиза, и протеолиза [65, 63]. Последнее обстоятельство, приводит еще к большей гликемии, но при этом в клетки глюкоза продолжает не поступать, ввиду отсутствия инсулина. Развивается тяжелый энергетический голод («голод среди изобилия») [65]. Чтобы обеспечить энергией клетки, в организме происходит активация липолиза, в результате которого

повышаются концентрации в первую очередь неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК), свободных жирных кислот (СЖК).

Необходимо отметить, что при дефиците инсулина до 80 % энергии организм способен извлекать путем окисления СЖК. Конечным побочным продуктом распада этой реакции являются «кетоновые тела» (ацетон, ацетоуксусная кислота, β -оксимасляная кислота). Излишний синтез кетонных тел (КТ) истощает щелочные резервы организма, что создает условия для развития тяжелого метаболического ацидоза [114, 64, 216].

Кроме того, при СД, в условиях гипергликемии, в избыточном количестве начинает образовываться продукт β -окисления жирных кислот — ацетил-КоА [27, 29, 144, 96]. Однако цикл Кребса с одной стороны не способен использовать данное соединение, ввиду отсутствия его в митохондриях, так как нарушен инсулинзависимый процесс его транспорта через мембрану митохондрий, и соответственно β -окисление СЖК в митохондриях. С другой стороны, цикл Кребса не в состоянии полностью использовать избыточно образующийся ацетил-КоА ввиду торможения цитратный цикла. В норме цитрат возникает путем связывания оксалоацетата и ацетил-КоА при помощи фермента цитрат-синтетазы. Активность данного фермента при гипергликемии снижена в результате подавляющего влияния молекул АТФ, образующегося в избытке при окислении ЖК. Также нужно отметить, что при гипергликемии, происходит снижение синтеза и оксалоацетата в следствие повышенного окисления СЖК, активации процесса глюконеогенеза и увеличения соотношения $NADH/NAD^+$. Все вышперечисленное ведет к уменьшению образованию цитрата и увеличению ацетил-КоА [76, 27, 29, 141, 144, 96, 97].

Данная ситуация усугубляется в результате накопления содержания в печени карнитина, в результате активации эффектов антагониста инсулина гормона

глюкагона. Прирост карнитина активирует транспорт ЖК в митохондрии клеток печени, где они подвергаются β -окислению и способствуют ускорению кетогенеза.

Таким образом избыток ацетил-КоА по сути становится источником синтеза больших количеств КТ: β -оксимасляной, ацетоуксусной кислот и ацетона.

Для пациентов СД-1 характерно нарушение белкового обмена, проявляющегося преобладанием процессов катаболизма, как следствие повышенной активности процесса глюконеогенеза и уменьшения проницаемости клеточных мембран для аминокислот, что приводит к недостатку в тканях свободных аминокислот и расстройству синтеза белка [212].

Наряду с кетоацидозом при декомпенсации диабета имеет место — нарушение водно-электролитного обмена. Механизм данных расстройств сводится к тому, что гипергликемия является причиной увеличения осмолярности крови вследствие стимулирования передвижения жидкой части из клеток и межклеточного пространства в непосредственно, сосудистое русло. Возникает клеточная дегидратация, глюкозурия (полиурия). Таким образом, развившийся осмотический диурез является причиной потери жидкости, электролитов, в первую очередь K^+ (Na^+ , K^+ , Cl^- , HCO_3^-). Данный патологический процесс способен усугубить клеточную дегидратацию, и, далее привести к развитию гиповолемии, снизить тканевую перфузию, что также усиливает ацидоз [65, 63, 203, 222, 216].

Таким образом, при кетоацидозе развивается тяжелая декомпенсация всех обменных процессов в организме, а также кислотно-щелочного равновесия с развитием тяжелого ацидоза. С метаболической точки зрения главными признаками ДКА являются следующие состояния:

- накопление органических кислот, β -оксибутирата и ацетоацетата;
- увеличение концентрации ацетона в сыворотке крови;
- резкое увеличение концентрации сахара в крови.

С клинической точки зрения главным угрожающими жизни симптомами являются:

- метаболический ацидоз;
- гиперосмолярность;
- дегидратация.

Под термином «кетонные (ацетоновые) тела» подразумевают [144]:

- ацетоуксусную кислоту (ацетоацетат) – $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{COOH}$,
- β -оксимасляную кислоту (D-3-гидроксибутират) – $\text{CH}_3\text{CH(OH)CH}_2\text{COOH}$
- ацетон – CH_3COCH_3 .

Синтез кетоновых тел (КТ) идет в митохондриях печени с помощью ацетил-КоА, образовавшегося главным образом при β -окислении жирных кислот, а также из кетогенных аминокислот (не используется ацетил-КоА углеводного происхождения) [96]. КТ – это вещества липидного происхождения, но в отличие от липидов, они являются веществами гидрофильной природы, поэтому в плазме транспортируются в свободном виде [65, 63]. Синтез КТ заключается в том, что из 3 молекул ацетил-КоА образуется β -гидрокси--метилглутарил-КоА (ГМГ-КоА), который в последующем под действием фермента — ГМГ-КоА-лиазы распадается на ацетоацетат (-кетобутират) – первое кетоновое тело и ацетил-КоА. -кетобутират может восстанавливаться при участии НАДН до β -гидроксибутирата (второе кетоновое тело, преобладает в крови). При высокой концентрации последнего, часть его подвергается реакции неферментативного декарбоксилирования с превращением в ацетон (CH_3COCH_3) [65, 96, 97]. Необходимо отметить, что такое КТ как ацетон не употребляется тканями, а способен удаляться из организма выдыхаемым воздухом, мочой, потом. Таким образом организм утилизирует большое количество КТ, которые (кроме ацетона), являясь водорастворимыми кислотами, вызывают ацидоз [97, 189].

Функции кетоновых тел [96]:

1. Дополнительные источники энергии при голоде и стрессе, в т.ч. для кардиомиоцитов;

2. Основной источник энергии для головного мозга, так как последний не способен использовать жирные кислоты в качестве субстрата;

При этом кетобутират превращается в две молекулы ацетил-КоА, сгорающие в цикле трикарбоновых кислот. При этом каждая молекула ацетил-КоА дает 10 АТФ. В норме концентрация КТ в крови 0,1–0,3 ммоль/л. Накопление КТ в крови (гиперкетонемия) приводит к тому, что их избыток появляется в моче (кетонурия). Эти два термина объединяют в понятие кетоз, сюда можно добавить еще и запах ацетона, который исходит от пота, мочи, а при сопутствующих поражениях дыхательной системы– и от выдыхаемого воздуха [65, 63, 222].

Различают три вида кетозов [27]:

- Физиологический: концентрация КТ в крови не превышает 2–3 ммоль/л.; наблюдается при тяжелой работе, голодании, избытке жиров в рационе, обедненном углеводами, поздней беременности.
- Патологический кетоз: концентрация КТ 3,4–12 ммоль/л.; причина — лихорадка, тиреотоксикоз, акромегалия, кушингизм, рвота.
- Диабетический: уровень КТ может достигать 12–35 ммоль/л.; причина — сахарный диабет.

Работ, посвященных исследованию метаболических процессов в организме при сахарном диабете много, но к сожалению существуют единичные исследования, касаемые обменных процессов при ДКА.

Демидов А.А. (2019 г.), исследовал активность метаболических ферментов (сукцинатдегидрогеназы, лактатдегидрогеназы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы) в моноцитах детей с кетоацидозом. Автором было отмечено

снижение исследуемых параметров по сравнению с нормой независимо от пола [83].

1.3. Особенности поражения сердца при сахарном диабете 1 типа

В настоящее время, многие исследователи считают, что существует несколько вариантов повреждения сердца при СД [222, 185, 190, 98, 226, 334].

1. Диабетическая ангиопатия, для которого характерно поражение коронарных артерий (или макроангиопатия) [226, 243, 270, 271, 363, 364, 365, 371, 378, 429].
2. Диабетическая кардиомиопатия (ДКМП), характеризующееся метаболическими нарушениями в миокардиоцитах [183, 369].
3. Диабетическая кардиальная автономная нейропатия (ДКАН), развивающееся в результате дисметаболических процессов в периферическом отделе нервной системы [79, 365, 378, 386].

Все перечисленные 3 гистопатологических типа поражения сердца при СД могут быть самостоятельной формой или сочетаться между собой.

Заболевание коронарных артерий при сахарном диабете встречается в 35 – 40%. Однако относительно низкая частота встречаемости компенсируется высокой частотой развития летальных исходов. По различным данным каждый третий человек в возрасте 30 – 50 лет, страдающий СД, умирает от сердечно-сосудистых осложнений. В целом же 75% смертельных случаев больных СД приходится на сердечно-сосудистую патологию [266, 326, 371, 384, 365].

В 1972 г. RubLeг и коллег впервые описали феномен ДКМП [379]. Авторы предложили использовать этот термин у пациентов СД с симптомами хронической сердечной недостаточности (ХСН), но в отсутствии повышенного артериального давления и атеросклероза коронарных артерий [389]. Под определением ДКМП понимают специфические для гипергликемии метаболические нарушения миокарда, следствием чего является развитие его дистрофии. Традиционно,

выделяют две формы ДКМП: первичная и вторичная [183, 389, 218, 231, 299, 300]. Под определением ДКМП понимают специфические для гипергликемии метаболические нарушения миокарда, следствием чего является развитие его дистрофии. Традиционно, выделяют две формы ДКМП: первичная и вторичная [400, 436]. Результат отложения в интерстиции миокарда гликопротеидных комплексов, глюкуронатов и аномального коллагена, обуславливает диагностику первичной ДКМП. Микроангиоспастическое поражение капиллярного русла является причиной формирования вторичной ДКМП. И здесь такая же ситуация: эти две формы могут существовать независимо друг от друга, или сочетаться [400, 436].

Термин - ДКМП, к сожалению, не имеет конкретного, «стандартного» определения, что могло бы способствовать решению вопросов диагностики, лечения и профилактики [166]. В структуре МКБ-10 она не определена как нозология или синдром. В настоящее время существует неоднозначная терминология, характеризующая поражение сердца при СД [166].

Данная патология характеризуется наличием в большей степени нарушением расслабления левого желудочка (ЛЖ) [13, 31, 70, 79, 299, 300]. Voulgari C, et al. утверждают, что для выставления диагноза необходимо наличие дилатации желудочков или диффузного фиброза миокарда с его гипертрофией и обязательным снижением как систолической, так и диастолической функций левого желудочка (ДД ЛЖ) [457]. Другие исследователи считают, что минимальными критериями для диагностики ДКМП являются ДД ЛЖ и/или снижение фракции выброса с гипертрофией ЛЖ и интерстициальным фиброзом [13, 31, 70, 79, 460].

В патогенезе развития ДКМП имеет существенное значение расстройство окислительно-восстановительных реакций как следствие дефицита энергетических субстратов в условиях гипергликемии [31]. Закономерности развития ДКМП можно

представить следующим образом: снижение потребления глюкозы миокардиоцитами в результате дефицита инсулина и, соответственно «энергетический голод» клетки. Последнее обстоятельство, компенсаторно запускает активацию процессов липолиза и протеолиза, а миокард, восполняя энергодефицит, утилизирует свободные жирные кислоты (СЖК) и аминокислоты [31, 211]. Наряду с этим, происходит накопление в сердечной мышце гликогена, триглицеридов, фруктозо-6-фосфата и других полисахаридов [31,79]. Параллельно с токсическим эффектом избытка СЖК, в миокарде активируется и процесс гликирования белков [16, 447, 197, 29, 145, 197, 183, 211]. При СД, в результате гипергликемии, процесс неферментативного гликозилирования белков более выражен и является одним из факторов, участвующих в развитии осложнений диабета [447]. Патогенетическое значение конечных продуктов гликирования в формировании осложнений СД активно изучается. Meerwaldt R. с соавт. в своей работе продемонстрировали, что при СД происходят нарушения функции дистального отдела вегетативной нервной системы от латентных форм, выявляемых только при помощи аутофлуоресценции до клинических проявлений ее повреждения, что определяет прогноз смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у данной когорты больных [430].

Принимая во внимание тот факт, что патогенетической основой ДКМП — является декомпенсация СД, следует отметить, что последняя развивается, как правило, у больных инсулинзависимым СД с частыми кетоацидозами [111].

Для диагностики ДКМП используют инструментальные методы, такие как эхокардиография (ЭхоКГ), являющейся «стандартом» исследования в настоящее время. Определенную роль в процессе постановки диагноза — ДКМП имеют и позитронно-эмиссионная томография сердца, а также магнитно-резонансная томография с контрастированием коронарных сосудов и коронароангиография [32, 82].

ЭхоКГ является относительно недорогим методом визуализации миокарда и оценки его диастолической и систолической функций, необходимых не только для ранней диагностики ДКМП, но и для оценки прогноза у данной когорты пациентов [79]. Данный метод позволяет оценить функциональные возможности сердца, а также определить имеются ли нарушения структуры миокарда в виде гипертрофии ЛЖ [178]. Ранее нарушение функции миокарда характеризуется развитием ДД ЛЖ, уменьшением заполнения желудочков, в первую очередь левого желудочка, на начальном этапе диастолы при нормальной фракции выброса [73]. При имеющемся расслаблении ЛЖ снижение давления в нем во время диастолы происходит значительно медленнее, что приводит к снижению скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ (пик E), постепенно увеличивается объем его наполнения и возрастает скорость сокращения левого предсердия (пик A). Прогрессирующее нарушение расслабления ЛЖ приводит к увеличению конечного диастолического объема ЛЖ (КДО ЛЖ) и повышению давления в ЛП [87, 172]. Известно, что при нарушении диастолической функции ЛЖ возрастает также время его изоволюмического расслабления (IVRT), меняется структура его диастолического наполнения, возрастает КДО ЛЖ и среднее давление в левом предсердии (ЛП) [41].

В работе Dumesnil J. с соавт. показано отсутствие диастолической дисфункции миокарда у большого количества пациентов СД (больше половины), определяемое с помощью трансторакального ЭхоКГ. Это связано с использованием традиционных эхокардиографических показателей у обследуемых. Авторы указывают на возможность диагностики ДД ЛЖ данным способом лишь у 60% больных [454].

Большинство научных работ посвящено процессам структурных и функциональных изменений миокарда при СД-2. Исследований кардиальных расстройств при СД-1 немногочисленны, но все они свидетельствуют о

нарушениях структуры миокарда в зависимости от стажа заболевания, наличия хронических осложнений [152, 98, 70].

В своем исследовании Бакалова Ю.Л. для диагностики ДКМП использовала метод тканевой импульсно-волновой доплерографии фиброзных колец атриовентрикулярных клапанов сердца [19]. По результатам этого исследования ДД ЛЖ было выявлено у 27,4% больных СД-1, преимущественно в группе пациентов со продолжительностью заболевания более 5-10 лет. Обращает на себя внимание, что при стаже СД-1 до 5 лет в данном исследовании ДКП не выявлено [19].

Кондраченко М.Ю. в своем исследовании указывает на зависимость выраженности изменений со стороны диастолической функции левого желудочка от состояния компенсации углеводного обмена и продолжительности СД-1 [98]. В данной работе интересным фактом оказалось то, что автор при сравнении больных СД-1 по длительности заболевания (до 5 лет и больных с длительностью заболевания от 5 до 10 лет) независимо от компенсации углеводного обмена, демонстрирует при меньшей длительности заболевания более выраженные изменения диастолической функции ЛЖ [98]. Возможно это связано с включением компенсаторных механизмов, направленных на компенсацию диастолической функции ЛЖ с увеличением стажа СД-1.

Напротив, Казакова Л.В. с соавторами утверждают, что наибольшие диастолические нарушения наблюдаются в группе больных с длительностью СД-1 более 10 лет [152].

Энерт А.В. (2010 г.) в своей работе демонстрирует гемодинамические нарушения (диастолическую дисфункцию ЛЖ) у детей и подростков СД-1 на ранних этапах формирования диабетической нефропатии на стадии микроальбуминурии [227].

Исследования Энерт А.В. с соавторами посвящены зависимости структурно-функционального состояния сердца от выраженности диабетической нефропатии, характеризующиеся увеличением ММЛЖ у пациентов с диабетической нефропатией начиная с стадии микроальбуминурии, а также наличием ранних нарушений диастолической функции ЛЖ [228].

Казакова Л.В. с соавторами в своем исследовании продемонстрировали значимые процессы ремоделирования миокарда у пациентов СД-1. ЭхоКГ картина кардиопатий у детей с различным стажем заболевания СД-1 характеризовалась развитием эксцентрической гипертрофии ЛЖ. Незначительная и умеренная эксцентрическая гипертрофия миокарда была обнаружена у 49 из 126 больных СД-1 (38%). С увеличением длительности сахарного диабета морфофункциональные изменения ЛЖ имели неуклонную тенденцию к прогрессированию. По результатам динамического анализа ЭхоКГ показатели частоты гипертрофии миокарда увеличивались с 21% случаев в группе больных с продолжительностью заболевания СД-1 до 10 лет до 51% — в группе с продолжительностью СД 1 более 10 лет [152].

Бондарь И.А с соавт. в своем исследовании показали, что развитие ГЛЖ взаимосвязано с тяжестью ДКАН у больных СД-1. В частности, повышение частоты сердечных сокращений, уменьшение коэффициента Вальсальвы как детерминанты кардиоваскулярной формы вегетативной нейропатии влияют на изменение структурных параметров миокарда, таких как толщина задней стенки, межжелудочковой перегородки, относительная толщина стенок, индекс массы миокарда левого желудочка [32].

В другой работе, где субъектами исследования стали дети и подростки с СД-1, Вотякова О.И. (2006 г.) демонстрирует ухудшение сократительной способности миокарда, что подтверждается повышением такого ЭхоКГ параметра, как конечный

систолический объем ЛЖ (КСО ЛЖ). Автор также отмечает увеличение прироста минутного объема кровообращения на фоне некорректного контроля уровня сахара в крови и увеличении продолжительности заболевания. Полученные данные, Вотякова О.И., связывает с развитием истощения адаптивных механизмов. При этом отмечено, что стаж СД-1 более пяти лет сопровождается появлением ЭхоКГ признаков гипертрофии ЛЖ [52].

Большинство исследований, касающихся дисфункции миокарда у пациентов с диабетом, были посвящены ЛЖ, в то время как до последнего времени роль правой стороны, которая имеет важный вклад в общую функцию сердца, практически игнорировалась [407]. Сегодня имеются скудные данные, указывающие на то, что отрицательное влияние на правый желудочек (ПЖ), обусловлено его сложной анатомией, неравномерным сокращением и загрудинным положением [296, 419]. Так же высказывается предположение, что у пациентов с ДКМП на ПЖ влияют как ЛЖ, через механизм бивентрикулярного взаимодействия, так и СД [296]. При этом было продемонстрировано, что у пациентов с диабетом страдают как систолическая, так и диастолическая функции ПЖ [274]. Примечательно, что большинство авторов не выявило существенных корреляций между длительностью диабета и тяжестью дисфункции ПЖ [418, 296].

Еще одной причиной повреждения сердца у больных СД с сохранной систолической функцией, может быть диабетическая автономная нейропатия [185, 190, 220].

Диабетическая кардиоваскулярная автономная нейропатия (ДКАН) верифицируется сравнительно редко, так как не имеет характерных патогномоничных клинических проявлений [25, 147]. К сожалению, данный факт, затрудняет ответ на вопрос о частоте развития ДКАН, несмотря на то, что

существуют неоспоримые доказательства взаимосвязи ДКАН и продолжительности декомпенсации СД [37, 117].

Но необходимо отметить, что диагностика ДКАН очень важна, так как эта патология имеет прямую корреляцию с случаями внезапной смерти [79]. Распространенность ДКАН у пациентов СД-1 составляет 17 - 66 % и у пациентов с сахарным диабетом 2 типа — 31 – 73 % [63]. Проведённые эпидемиологические исследования продемонстрировали, что наличие ДКАН значимо ассоциируется с высокой ожидаемой кардиальной смертностью (56% в течение 5 лет с момента появления первых клинических симптомов нарушения автономной иннервации), причинами чего служит внезапная остановка сердца, аритмии, апноэ во сне, 5-кратным увеличением риска общей смерти в ближайшие 5 лет [190, 386].

Исследование DCST показало 50%-ное снижение частоты ДКАН в течение 6,5 лет наблюдения в когорте интенсивной терапии и адекватного контроля уровня гликемии [298, 309]. В своем исследовании Бакалова Ю.Л. продемонстрировала, что при ДКП в 100% случаев выявлялась ДКАН, а у больных СД-1 без ДКП ее распространенность составила 27,7% [19]. В этом же исследовании была продемонстрирована зависимость распространения ДКП от стажа СД-1. Так, у больных СД-1, имеющих длительный стаж заболевания свыше 10 лет ДКП диагностируется в 70,6% случаев, а при менее продолжительным СД-1 от 5 до 10 лет — 29,4% [19].

Просьяник В.И. (2017 г.) отмечает наличие процессов ремоделирования миокарда у пациентов СД-1 с наличием ДКАН [120]. При проведении ЭхоКГ автором выявлены увеличение массы и индекса массы миокарда левого желудочка (ММ ЛЖ и ИММ ЛЖ), размеров правого желудочка (ПЖ), снижение конечного систолического размера (КСР ЛЖ), ударного объема (УО) и фракции выброса левого желудочка (ФВ), что позволило расценивать как одно из проявлений

диабетической диабетической КМП. Проведенное исследование показало взаимосвязь нарушений вегетативной нейропатии с изменением структурных параметров ЛЖ [120].

В основе развития ДКАН лежит повреждение нервных волокон, которые иннервируют сердце и кровеносные сосуды, что является причиной нарушения ритма сердца и предопределяет формирование патологии сердечно-сосудистой системы, осложняющих течение СД, и приводящих к смерти от сердечно-сосудистых катастроф [189, 80]. Учитывая тот факт, что миокард имеет богатую иннервацию, начальные поражения вегетативных нервных волокон никаким образом не влияют на работу сердца [189]. Прогрессирование поражения нервных волокон, уже приводит к нарушению сердечной проводимости и чувствительности миокардиоцитов [189]. В основе патогенеза морфологических изменений при ДКАН лежит уменьшение числа нервных волокон, их демиелинизация и дегенерация аксонов [189].

Шайдуллина М.Р. с соавторами, указывают на тот факт, что вариабельность гликемии на протяжении суток более 9 ммоль/л, склонность к гипогликемическим состояниям, наличие поздних осложнений СД значимо снижают ВРС. Вышеперечисленные условия значительно увеличивают вероятность развития ДКАН, являясь факторами риска формирования данной патологии [220].

Для диагностики диабетической кардионейропатии наиболее часто используется набор неинвазивных, стандартизированных тестов, предложенный D. Ewing [4, 5, 327]:

1. При дыхательном тесте определяется отношение величины максимального интервала R-R к минимальному по время дыхания со скоростью дыхательных движений 6 в мин. В норме это отношение более 1.40.

2. При тесте 30/15 рассчитывается отношение 15-го R-R интервала к 30-му с момента начала вставания при ортопробе. У пациентов без нарушения функции вегетативной нервной системы это значение выше 1.35.
3. При пробе Вальсальвы определяется отношение величины максимального R-R интервала в первые 20 с после пробы к минимальному интервалу R-R при повышении внутрилегочного давления во время вдоха в мундштук, соединенный с манометром до уровня 40 мм рт. ст. в течение 10–15 с. При этом у пациентов без КАН данный показатель должен превышать 1.70.
4. При тесте Шелонга производится измерение САД в горизонтальном положении и на 2, 4, 6, 8 и 10-й мин. После подъема, разница САД на указанных минутах должна составить менее 10 мм.рт.ст.
5. Проба с изометрической нагрузкой оценивает разницу ДАД в состоянии покоя и после сжатия рукоятки динамометра в течение 3 мин до 1/3 максимальной силы руки. В норме данный показатель составляет более 15 мм.рт.ст.

На основании вышеуказанных тестов принято выделять 3 стадии ДКАН:

1 - стадия ранних проявлений, определяется при наличии 1 положительного или 2 сомнительных результатов кардиоваскулярных тестов;

2 – кардиальная нейропатия средней тяжести - наличие 2 и более положительных результатов кардиоваскулярных тестов;

3 - тяжелая кардиальная нейропатия – наличие постуральной гипотензии в дополнение к положительным результатам кардиоваскулярных тестов [4, 5].

Таким образом, раннее выявление диабетической болезни сердца, в различных вариантах ее проявления, имеет первостепенное значение, потому как своевременное изменение образа жизни и медицинские вмешательства могут предотвратить или отсрочить последующее развитие сердечной недостаточности.

В настоящее время оценка variability сердечного ритма (ВСР) является методом количественной оценки вегетативной активности сердца, основанный на изменении как числа сердечных сокращений в минуту, так и интервалов RR [80]. ВСР позволяет дать оценку адаптационным возможностям сердечно-сосудистой системы у здорового человека. Снижение параметров ВСР является основанием для констатации нарушения данного механизма и является самым ранним клиническим проявлением ДКАН [190, 162].

В регуляция сердечной деятельности можно выделить центральный и периферический контуры регуляции вегетативной нервной системы. Центральный контур регуляции состоит из нескольких уровней, ответственных за взаимодействие входящих элементов [80]:

1) уровень А — определяет взаимосвязь организма с внешней средой и представлен корой головного мозга;

2) уровень Б — обеспечивает взаимодействие различных систем организма для достижения наиболее выгодного содружества, и представлен структурами межоточного мозга: гипоталамо-гипофизарной системой, высшими вегетативными центрами;

3) уровень В — обеспечивает постоянство внутренней среды организма в пределах функциональной системы, и включает подкорковые нервные центры (серечно-сосудистый центр, сосудисто-двигательный центр),

Периферический контур сердца обеспечивается автономной нервной системой.

Необходимо отметить, что действие вегетативной нервной системы не определяют лишь контроль частоты сердечных сокращений. Существуют и другие функции. Так, при доминировании симпатического отдела нервной системы возможна миграция водителя ритма по предсердиям, увеличение скорости проведения импульса по атриовентрикулярному узлу, уменьшение по времени фазы изгнания, наряду с увеличением скорости изгнания крови из желудочка.

Парасимпатический отдел нервной системы обеспечивает противоположные эффекты. Сложное взаимодействие симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы это не просто математика, то есть сложение функций этих отделов в результате их реципрокности. Современные исследователи, поддерживают другую теорию — об акцентированном антагонизме, заключающуюся в синергичном их взаимодействии: при усилении преобладания одного отдела ВНС, реакция миокарда на воздействие другого отдела тоже усиливается [80].

Вотякова О.И. в своем исследовании отмечает, что СД-1 у детей и подростков происходит изменение вегетативного обеспечения, за счет повышения активности центрального контура регуляции, демонстрирующего перевод с рефлекторного уровня регуляции работы сердечно-сосудистой системы на гуморально-метаболический, поддерживающий гомеостаз. Автор отмечает, что частота этого перехода зависит от стажа заболевания СД: чем больше стаж — тем чаще регистрируется данный переход. Ведущими факторами, которые обеспечивает повреждение центрального контура регуляции являются повторные кетоацидотические состояния [80].

За последние 25 лет среди людей, страдающих СД-1 риски микрососудистых и макрососудистых осложнений существенно снизились, а результаты улучшились [371]. Эти достижения были в значительной степени обусловлены улучшением гликемического контроля и управления соответствующими факторами риска, например, артериальной гипертензией и дислипидемией.

Некоторые исследования выявили дополнительные негликемические факторы риска развития осложнений [275, 347, 420]. Генетические исследования не выявили сильных связей между конкретными вариантами генов и развитием осложнений, а вот низкий уровень образования и доходов был связан с высоким риском микрососудистых и макрососудистых осложнений [239]. Пол также, по-видимому,

влияет на риск осложнений, поскольку было показано, что у женщин СД-1 показатели преждевременной смертности от всех причин и сосудистых заболеваний были выше, чем у мужчин [420, 338].

В своем исследовании Szabo A. e t.al. наблюдали у подростков, страдающих СД-1 удлинение интервала PQ [440]. Гиперкалиемия, сопровождающая ДКА, также может вызывать множественные нарушения на ЭКГ, в том числе повышение сегмента ST и паттерн псевдоинфаркта. Все изменения носят преходящий характер и уходят при коррекции гиперкалиемии [310].

Таким образом, поражение сердца при СД-1 представляет собой серьезную проблему, поскольку имеет массу проявлений и ассоциировано не только с инвалидизацией, но и достаточно высокими показателями смертности.

Резюмируя вышесказанное, и учитывая тот факт, что в дебюте и прогрессировании ДКП лежит декомпенсация СД, в том числе кетоацидоз, а также, отсутствие изучения ранее механизмов влияния кетоацидоза при СД-1 на сердечно-сосудистую систему, многогранность поражения сердца и сосудов, несомненно требуется дальнейшее изучение данной проблемы.

1.4. Роль нарушений энергетического и субстратного метаболизма в поражении сердечно-сосудистой системы при сахарном диабете 1 типа

Высокий уровень сахара является стартовым механизмом изменений функции миокардиоцитов [70]. В условиях гипергликемии происходит нарушение в первую очередь транспорта субстратов в клетки, что тормозит процессы биологических ферментативных реакций внутри клетки с последующим развитием энергетического кризиса клеток [82, 99, 60, 197, 181]. Нормальный метаболический внутриклеточный обмен — это организованный клеточный процесс, работа которого возможна при участии большого количества ферментов. Данный обмен выполняет три основные функции [27, 29, 144, 96, 199]:

1. энергетическая — обеспечение клетки питанием;

2. пластическая — основана на образовании макромолекул для строительных нужд;

3. специфическая – реализуется за счет образования и расщепления биологических молекул на различные субстраты, участвующие в специфических клеточных реакциях.

Известно, что при различных поражениях сердца развиваются значительные нарушения в уровне и составе макроэргических фосфатов [16, 54]. Многими исследователями продемонстрировано наличие при многих ранообразных нозологических формах, таких как нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, некоронарогенные заболевания миокарда) синдрома нарушения утилизации жирных кислот миокардом [54, 70, 42, 214], который характеризуется увеличением содержания жирных кислот в крови при относительном уменьшении содержания глицерола.

Поддержание адекватного уровня сердечных высокоэнергетических фосфатных метаболитов - АТФ - основного соединения, аккумулирующего энергию, имеет жизненно важное значение для нормальной работы сердца [387, 54, 168]. Измененный метаболизм миокарда на фоне ДКА у больных СД-1 может рассматриваться среди потенциальных механизмов, ведущих к развитию ДКМП.

В нормальном сердце 60–90% синтеза АТФ происходит из жирных кислот (ЖК), а меньшая доля (10–40%) - из глюкозы [387].

Структура энергетического баланса сердца представлена двумя частями, являющимися антагонистами по отношению друг к другу: энергопродукции, практически полностью зависящей от коронарного кровотока и ее потребления, расходуемого на ЧСС и сократимость миокарда [209].

Сердце обеспечивает насосную функцию в организме, за счет сократительной активности кардиомиоцита. Эта функция реализуется в

формировании «релаксации сердечной мышцы», т.е. определенного строения формы актомиозинового комплекса, который способен к сократительной деформации [209]. Затраты большей части энергии, образуемой внутриклеточно, идут именно на этот процесс [199, 209]. Известно, что в стадия сокращения миокарда характеризуется ингибированием процессов окислительного фосфорилирования и активацией гликолиза. Следующая за систолой, стадия диастолы, наоборот, определяется повышением активности процессов окислительного фосфорилирования и торможения гликолиза [29, 27, 199, 209].

В настоящее время принято считать, что в миокардиоцитах нет каких либо источников хранения энергии (в форме молекул АТФ), поэтому по мере использования АТФ происходит вновь за счет восполнения макроэргов [209].

Процесс гликолиза занимает важную позицию в метаболических процессах миокарда. Наряду с энергетической функций, в результате гликолиза образуются продукты обмена, которые являются незаменимыми для синтеза энергии и пластического обеспечения миокарда. Такими промежуточными продуктами являются пировиноградная и молочная кислоты, являющиеся важнейшими компонентами цикла трикарбоновых кислот. Такое положение, позволяет миокарду быть независимым от транспорта веществ для окисления извне [209, 27, 29, 144, 97, 250].

Резюмируя вышесказанное, можно сделать вывод о том, что процесс гликолиза, протекающий в систолу, является субстратов для продуктивного протекания окислительного фосфорилирования и репаративных процессов в диастолу. Необходимо отметить, что продукция молекул АТФ в ходе реакции гликолиза несущественна. Так при анаэробном окислении глюкозы образуется в 19 раз меньше молекул АТФ, чем при ее аэробном окислении в цикле трикарбоновых кислот [199].

Необходимо отметить, что образование энергии в клетке обеспечивается за счет четырех основных процессов [97, 144, 199]:

1. Гликолиз — процесс превращения молекулы глюкозы до двух молекул ПВК. В ходе этой реакции образуются 2 молекулы аденозинтрифосфата (АТФ) и восстановленный никотинамидадениндинуклеотида (НАДН). Далее из ПВК образуется ацетил-коэнзим-А (ацетил-SКоА) при аэробных условиях, и молочная кислота в анаэробных условиях.

2. β -окисление жирных кислот — окисление ЖК до ацетил-SКоА, здесь образуются молекулы НАДН и восстановленный флавинадениндинуклеотид (ФАДН₂).

3. Цикл трикарбоновых кислот (ЦТК) — биохимический процесс, в ходе которого ацетильные остатки (СН₃СО-) окисляются до углекислого газа (СО₂). В результате полного цикла образовывается 1 молекула гуанозиндифосфата (ГТФ), что эквивалентно одной АТФ, 3 молекул НАДН и 1 молекулы ФАДН₂.

4. Окислительное фосфорилирование — метаболический путь окисления НАДН и ФАДН₂, полученные в реакциях катаболизма глюкозы и жирных кислот. В ходе данной реакции, происходящей на внутренней мембране митохондрий обеспечивается образование основного количества клеточного АТФ из АДФ (фосфорилирование).

При СД инсулин не способен подавлять гормоночувствительную липазу в жировой ткани и секрецию липопротеинов очень низкой плотности в печени, что приводит к высоким уровням циркулирующих жирных кислот. Это, в свою очередь, активирует рецептор- α , активируемый пролифератором пероксисом (PPAR α), который регулирует поглощение и метаболизм ЖК миокарда при одновременном снижении транспортера глюкозы 4 (GLUT-4) [15]. Следовательно, эти системные метаболические изменения при диабете модифицируют метаболизм

в сердце, что приводит к ухудшению сердечной эффективности и снижению выработки энергии [379, 361]. ЖК регулируют метаболизм глюкозы в сердце путем активации путей, которые приводят к ослаблению сигналов инсулина, тем самым ингибируя опосредованный инсулином транспорт глюкозы [346]. Из-за повышенной доступности жирных кислот в качестве субстрата и увеличения экспрессии генов ферментов их окисления посредством активации пероксисом PPAR α , β -окисление усиливается. Считается, что это увеличение доступности жирных кислот и, следовательно, увеличение работы сердца [385, 240, 272] приводит к потере метаболической гибкости, снижению эффективности между использованием субстрата и продукцией АТФ в диабетическом сердце [358].

В качестве главных энергетических субстратов для сердца выступают длинноцепочечные жирные кислоты, глюкоза и лактат (анион молочной кислоты). В состоянии покоя вклад этих ЖК в образование АТФ составляет 60–70%, а глюкозы и лактата – по 15–20%. Необходимо отметить, что в качестве энергетического субстрата кардиомиоциты способны использовать также кетоновые тела в зависимости от энергетических потребностей миокарда [144].

В физиологических условиях энергетические субстраты конкурируют между собой за окисление в митохондриях. В первую очередь окисляется тот субстрат, концентрация которого в данный момент времени в крови превосходит концентрации других субстратов

В нормальных условиях главным энергетическим субстратом являются жирные кислоты [199]. Жирные кислоты (ЖК) — это карбоновые кислоты с длиной Жирные кислоты (ЖК) — это карбоновые кислоты с длиной алифатической цепи не менее четырёх атомов углерода. В организме человека ЖК присутствуют в двух формах — связанной и свободной.

Связанная форма — это этерифицированные жирные кислоты, то есть жирные кислоты в виде эфирных соединений со спиртами (глицеролом, холестеролом и другими) в составе триглицеридов, фосфолипидов и стероидов. Они составляют 90–95 % от общего числа жирных кислот. Свободные, или неэтерифицированные, ЖК, составляют лишь 5–10 % [199].

НЭЖК используются для синтеза триглицеридов, фосфолипидов и эфиров холестерина, а в печени подвергаются бета-окислению с образованием промежуточных продуктов, которые в дальнейшем участвуют в синтезе АТФ.

Реакции β -окисления происходят в митохондриях большинства клеток организма человека, в том числе миокардиоцитах, за исключением нервных клеток. ЖК поступают к клеткам миокарда в связанном виде с альбумином или в составе триглицеридов. Перед проникновением непосредственно в митохондрию, происходит активация ЖК с помощью присоединения коэнзима А с образованием ацил-SКоА, который в свою очередь в комплексе с карнитином при участии фермента — транслоказы проникает через мембрану в матрикс митохондрии [199]. Далее, ЖК на внутренней стороне мембраны митохондрий при участии фермента карнитин-ацилтрансферазы вновь образует ацил-SКоА, который и вступает в реакцию β -окисления [27, 29, 144, 97, 199]. В результате β -окисления, от ЖК последовательно за один цикл отщепляется один остаток уксусной кислоты. Далее ацетил-КоА вступает в цикл Кребса и отдает свои высоко энергоемкие электроны на молекулы НАД⁺ и ФАД, которые, в свою очередь, передают электроны в дыхательную цепь митохондрий.

ЖК с короткими цепями могут поступать в митохондрии и минуя систему карнитина [96]. Однако по сравнению с глюкозой, ЖК менее выгодный источник энергии, т.к. при их окислении на выработку одного и того же количества АТФ требуется примерно на 10% больше кислорода [97].

Параллельно с жирными кислотами в энергетическом обмене участвует и глюкоза, которая превращается в процессе гликолиза в пируват, а затем в ацетил-КоА. Ацетил-КоА включается в цикл трикарбоновых кислот и используется для выработки кардиомиоцитами АТФ [199].

Как уже было сказано выше, к кетоновым телам (КТ), которые кардиомиоциты также могут использовать в качестве источника энергии, относят следующие соединения — ацетоацетат, 3-гидроксибутират и ацетон [199]. При ДКА происходит активация липолиза в клетках жировой ткани, увеличение жирных кислот в крови и, следовательно, кетогенез [199]. Образование ацетоацетата проходит только в митохондриях печени. Полученный ацетоацетат способен восстанавливаться до 3-гидроксибутирата или декарбоксилироваться до ацетона. Все синтезированные КТ поступают в кровь и распространяются по тканям. Потреблять кетоновые тела способны все ткани. Исключением являются печень и эритроциты. Необходимо отметить, что активными органами потребления КТ являются миокард и корковый слой надпочечников [199].

Сахарный диабет вносит существенный вклад в развитие расстройств энергетического метаболизма в миокарде [4]. Существует достаточно много исследований, демонстрирующих взаимосвязь повышенных концентраций неэтерифицированных жирных кислот (НЭЖК) в плазме с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Это определяет рост интереса к проблеме [110, 74, 199].

У больных СД возникает торможение работы цикла Кребса, что способствует ограничению окисления ЖК, уменьшению образования углекислоты, воды и макроэргических соединений, и это значительно ограничивает функциональные возможности клеток [62]. Энергетический дефицит миокардиальной клетки

приводит к значительному снижению контрактильной способности миокарда, развитию и/или прогрессированию сердечной недостаточности [54].

Также очень важной функцией ненасыщенных жирных кислот, а именно тех, которые содержат 20 углеродных атомов и формируют группу эйкозановых кислот, является то, что они являются субстратом для синтеза эйкозаноидов. Последние представляют собой биологически активные вещества, способные модулировать количество цАМФ и цГМФ в клетке, влияя на метаболизм клеток. По другому, эйкозаноиды называются тканевыми гормонами [199].

В последние годы появляется достаточно много исследований о взаимосвязи повышенных концентраций НЭЖК в плазме с развитием сердечно-сосудистых заболеваний [214, 199]. Повышение концентрации НЭЖК наблюдается и в плазме крови у пациентов при сахарном диабете [214].

Точка зрения В.Н. Титова (1999) состоит в том, что действие жирных кислот формирует состояние, которое можно назвать метаболическим стресс-синдромом, основу которого составляет повышенный уровень НЭЖК и их токсическое действие на клеточные структуры [198, 199]. Избыток ЖК повышает потребление миокардом кислорода, приводит к разобщению окислительного фосфорилирования, торможению митохондриальных ферментов и снижению скорости энергообеспечения мышечного сокращения [214]. Избыток НЭЖК в крови приводит к повышению встраиванию их в клеточные мембраны, таким образом нарушая их структуру и проводящей к развитию дисфункции эндотелия [199]. Кроме того, в мембранах кардиомиоцитов ЖК образуются ограниченные зоны, в которых образуются ионные каналы, служащие для прохождения одно- и двухвалентных катионов по электрохимическому градиенту (градиенту концентрации). Таким образом, в цитозоль входят Na^+ и Ca^{2+} , и наоборот их клетки выходят K^+ и Mg^+ . Данные процесс имеет важное значение в повреждении

клеточных мембран кардиомиоцитов, способствуя их некрозу и возникновению некоронарогенного повреждения миокарда [199].

Увеличенный уровень свободных жирных кислот напрямую связан с процессами, неблагоприятно влияющими на миокард - дисфункцией белков-транспортеров кальция [70]. В результате нарушается окислительное фосфорилирование, что приводит к снижению высокоэнергетических резервов миокарда и, как итог, возникновению сократительной дисфункции [176]. Наконец, увеличение внутриклеточных свободных жирных кислот может являться причиной апоптоза [70].

Многими исследователями отмечено, что различные нозологические формы поражения миокарда (хроническая сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда и др.) сопровождаются синдромом нарушения утилизации жирных кислот [54, 199], который характеризуется увеличением содержания жирных кислот в крови при относительном уменьшении содержания глицерола. В формировании синдрома нарушения утилизации жирных кислот имеет значение активация симпато-адреналовой системы, так как избыток катехоламинов влечет за собой активацию тканевых липаз, а также повышение гидролиза триглицеридов и, соответственно, повышению концентрации образующихся при этом жирных кислот.

В работах Pilz S . было продемонстрировано, что повышенные концентрации НЭЖК в плазме являются независимым фактором риска внезапной смерти [314]. Ряд исследователей указывают на тот факт, что при инфаркте миокарда наблюдается повышение концентрации НЭЖК в плазме, и это коррелирует с частотой развития желудочковых аритмий и внезапной смерти [314,214].

По всей видимости, активация липолиза под действием катехоламинов, а также снижение утилизации НЭЖК в различных патологических условиях, приводит к повышению их концентрации в плазме. Высокие базальные концентрации НЭЖК в плазме связаны с большей частотой экстрасистол независимо от наличия ИБС [313]. В крупномасштабном исследовании Paris Prospective Study I было установлено, что высокие уровни НЭЖК в плазме являются независимым фактором риска внезапной смерти среди мужчин среднего возраста, не имеющих сердечно-сосудистых заболеваний [282].

В основе аритмогенного эффекта НЭЖК в плазме могут лежать различные механизмы [370, 312, 421, 313]:

- 1) активация Ca^{2+} каналов и перегрузка клетки Ca^{2+} , что вызывает разобщение между клетками и поддерживает механизм re-entry в кардиомиоцитах;
- 2) модулирование АТФ-зависимых K^+ каналов и активация АТФ-независимых K^+ каналов (арахидоновая кислота), что способствует накоплению K^+ в межклеточном пространстве и укорочению длительности потенциала действия;
- 3) ингибирование Na^+/K^+ -АТФ-азы приводит к нарушению Na^+ , K^+ , Ca^{2+} тока и повышению концентрации Na^+ и K^+ в клетке;
- 4) увеличение длительности скорректированного интервала QT, что является фактором риска злокачественных аритмий и внезапной смерти;
- 5) стимуляция симпатической активности автономной кардиальной нервной системы, что в свою очередь вызывает электрическую нестабильность миокарда желудочков.

Кроме того, известно, что НЭЖК побуждает синтез провоспалительных факторов и цитокинов. К последним относят интерлейкин-6, ядерный фактор транскрипции κB (Nuclear factor kappa B — NF- κB) и другие [214, 199]. Повышенный уровень НЭЖК способен ингибировать пролиферацию

эндотелиоцитов, стимулирует апоптоз этих клеток, тормозит синтез простаглицлина, создавая условия для дисбаланса дезагрегантных и вазодилатирующих свойств сосудистой стенки. НЭЖК влияет на структуру биологических мембран и циркулирующих форменных элементов крови, в результате чего изменяются реологические свойства крови и происходят нарушения в системе гемостаза [214]. При повышении концентрации НЭЖК в плазме наблюдается ускоренное поступление в интиму липопротеидов низкой плотности и их связывание с протеогликанами экстрацеллюлярного матрикса, синтез которых также увеличивается [199, 214, 70], что лежит в основе развития атеросклероза.

Особый интерес представляют полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК). В организме человека линолевая и линоленовая кислоты, относящиеся к классу полиеновых жирных кислот, не синтезируются. Они поступают с пищей и являются незаменимыми. Но все остальные — полиненасыщенные жирные кислоты, берут свой старт для синтеза из них [199].

С патофизиологической точки зрения, важно представлять синтез арахидоновой кислоты, которая является предшественником эйкозаноидов. Синтез ЖК — это регулируемый процесс, скорость которого зависит от кратковременных и долговременных механизмов контроля. Кратковременная регуляция реализуется на уровне ацетил-КоА- карбоксилазы. При этом цитрат является активатором регуляции, а, пальмитат и другие жирные кислоты — ингибиторами. Долговременная регуляция совершается путем синтеза ферментов и их деградации при участии различных гормонов. Так, инсулин способен активировать ацетил-КоА карбоксилазу за счет дефосфорилирования фермента кратковременно, и в тоже время вызывать долговременную индукцию синтеза фермента.

Биосинтез жирных кислот почти у всех организмов заканчивается образованием C_{16} - или C_{18} -насыщенных кислот, которые затем подвергаются серии реакций десатурации и удлинения с образованием полиненасыщенных жирных кислот. Известно, что десатуразы, являющиеся железосодержащими ферментами, вводят двойную связь в определенное положение от карбонильного конца жирной кислоты [199].

Механизм биосинтеза арахидоновой кислоты представлен следующим образом: стеариновая кислота ($C_{18:0}$) превращается в олеиновую кислоту ($C_{18:1}$) с участием фермента Δ -9-десатуразы [85]. Превращение олеиновой кислоты в линолевую ($C_{18:2}$) происходит при участии мембраносвязанной Δ -12-десатуразы. При участии Δ -6-десатуразы линолевая кислота превращается в γ -линоленовую кислоту ($C_{18:3\omega6}$), которая затем удлиняется до дигомо- γ -линоленовой кислоты ($C_{20:3\omega6}$) при участии фермента — Δ -6-элонгазы. Последняя в свою очередь превращается в арахидоновую кислоту ($C_{20:4\omega6}$) при участии Δ -5-десатуразы [85].

Арахидоновая кислота имеет важное значение для организма, без нее не формируется нормальный клеточный ответ на воспаление [177]. Арахидоновая кислота является ключевым представителем ненасыщенных жирных кислот и основным субстратом синтеза эйкозаноидов. Ее метаболиты выполняют важные регуляторные функции, поскольку в условиях здоровья наиболее значимым является поддержание тонуса мускулатуры и сохранения целостности сосудов [177]. Чрезмерное же накопление арахидоновой кислоты в организме обеспечивает воспалительный процесс [315]. Большое значение в настоящее время определяется процессам метаболизма арахидоновой кислоты в тромбоцитах и эндотелиальных клетках. Под влиянием фермента — циклооксигеназы формируются циклические эндоперекиси, которые способны оказывать повреждающее действие на эндотелий кровеносных сосудов [212]. А в тромбоцитах, под действием того же фермента,

образуются циклические эндоперекиси, простагландины, превращающиеся под влиянием тромбоксансинтетазы в тромбоксан A_2 [212]. С этим соединением связывают повышенную агрегацию тромбоцитов, спазм сосудов и образование тромбов. 212

Как отмечает Хорст А. [212], при метаболизме эндоперекисей образуются свободные радикалы, которые являются дополнительными факторами воспаления. Исследования, проведенные ранее, показали, что при СД-1 происходит активация процессов перекисного окисления липидов [222, 116].

Важным фактором, способным вызвать нарушения функциональной состоятельности миокарда, считается развитие “метаболической ишемии”. Возникновение данного состояния характеризуется увеличением потребности миокарда в кислороде, а также также нарастанием кислородного и энергетического дефицита [42, 150, 170].

Таким образом, нарушение энергетического обмена является триггером при формировании функциональных и структурных изменений миокарда. В литературе не встречаются работы, демонстрирующие патогенетические закономерности формирования поражения сердечно-сосудистой системы при диабетическом кетоацидозе и показателей субстратного метаболизма, а также жирнокислотного состава липидов.

1.5. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии ранних сердечно-сосудистых нарушений у пациентов с СД-1

Свой вклад в развитие и прогрессирование поражения миокарда вносят и эндотелиальная дисфункция, провоспалительные цитокины, которые способствуют развитию фиброза миокарда и прогрессированию сердечной недостаточности [120]. Интересным представляется проблема изучения нарушений, развивающихся в стенках сосудов, в ситуации хронической гипергликемии как функционального, так и структурного характера [323].

Стартовой позицией для генерализованного поражения сосудистого русла является эндотелиальная дисфункция, что позволяет предположить, что уже ранние структурные и функциональные изменения сосудов появляются намного раньше клинических проявлений ангиопатии [204].

Согласно современным современным научным знаниям, эндотелий – это самостоятельный эндокринный орган, способный активно участвовать в синтезе различных биологических веществ, которые обеспечивают нормальную деятельность сосудистой стенки [40, 121, 176, 255]. Установлено, что эндотелий вырабатывает три основные группы биологических активных веществ [223]:

1. Вазодилататоры, к которым относят — монооксид азота, простаглицлин, гиперполярирующий фактор эндотелия [161, 287];
2. Вазоконстрикторы — эндотелин-1, серотонин, простогландин H_2 , тромбоксан A_2 [161];
3. Другие вещества — гепарин, активаторы плазминогена, тромбомодулин, брадикинин и др. [161].

Все вещества, секретлируемые эндотелием условно можно разделить на две группы – тромбогенные и атромбогенные [69, 223, 121]. К веществам, индуцирующим адгезию и агрегацию тромбоцитов, относятся фактор Виллебранда, фактор активации тромбоцитов, аденозиндифосфорная кислота, тромбоксан A_2 . К факторам, ингибирующим адгезию тромбоцитов и их агрегацию, относятся простаглицлин, оксид азота, экзо-АДФ-аза. При всем разнообразии в строении и механизмах действия тромбогенных и атромбогенных факторов есть общие закономерности в их образовании и участии в гемостазе и тромбозе. Многие из этих факторов, образующихся в эндотелии, выполняют функцию тромборегуляторов, т.е. веществ, способных оказывать влияние не только на гемостаз, но и на процессы проницаемости, вазомоторных реакций, ангиогенез,

клеточную пролиферацию и т.д. Источниками продукции тромборегуляторов при определенных условиях могут быть лейкоциты, макрофаги, клетки опухолей и другие клетки [69, 317].

На функциональное состояние эндотелия и его гормональную активность регулирующее влияние оказывают три основных группы факторов [69, 317]:

1. изменение скорости кровотока (увеличение напряжения сдвига);
2. тромбоцитарные медиаторы (серотонин, аденозиндифосфат, тромбин);
3. гормоны, нейромедиаторы, биологически активные вещества, циркулирующие в крови и продуцируемые эндотелием (катехоламины, вазопрессин, ацетилхолин, брадикинин, гистамин и др.).

Наибольшее значение придается пристеночному напряжению сдвига (силе трения), который зависит от скорости кровотока и вязкости [69, 317]. Градиент сдвига, больше чем сама по себе его величина, влияет на реакции эндотелия. В настоящее время сформировалось представление о наличии в эндотелии чувствительных к напряжению сдвига механорецепторов. При увеличении напряжения сдвига развиваются быстрые (<1мин) реакции – выделение NO, простациклина, и медленные (1-6 часов) реакции – увеличение образования NO-синтетазы, тканевого фактора, тромбомодулина и других факторов. В механизмах быстрых реакций большое значение имеют активация калиевых каналов, гиперполяризация мембраны эндотелиоцита, изменение концентрации Ca, активация G-белков. Медленные реакции являются ген-опосредованными и отражают синтез тромборегуляторов.

Гемодинамические факторы при определенных условиях могут нарушать структуру и функцию эндотелия, т.е. действовать как патогенетические факторы, приводящие к нарушению баланса между тромбогенностью и тромборезистентностью.

К возможным причинам повреждения эндотелиального слоя сосудов относятся и такие факторы, как гипергомоцистеинемия, повышенный уровень холестерина, увеличение содержания цитокинов (интерлейкинов-1 β и -8, фактора некроза опухоли альфа) [69, 121, 223].

Соединения, синтезируемые в эндотелии, необходимо делить по принципу скорости образования на следующие группы [121, 223]:

1. Соединения, которые регулярно и постоянно формируются в эндотелиоцитах и способны секретировать из клеток в кровь (простациклин, оксид азота).

2. Соединения, формирующие определенный запас в эндотелиальных клетках, и выделяющиеся из него при стимулировании. К ним относятся — тканевой активатор плазминогена, фактор Виллебранда. Данные факторы способны секретировать в кровоток при повреждении эндотелия.

3. Факторы, синтез которых в нормальных условиях практически не происходит, однако резко увеличивается при активации эндотелия (молекула адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа — VCAM-1; молекула межклеточной адгезии E-селектин, 1-го типа — ICAM-1, эндотелин-1, ингибитор активатора плазминогена — PAI-1).

4. Факторы, которые одновременно синтезируются и формируют запас в эндотелиоцитах. К этим соединениям относятся — тканевой активатор плазминогена (t-PA), мембранные белкам (рецепторы) эндотелия: рецептор протеина C, тромбомодулин.

Селективными показателями эндотелиальной дисфункции являются высокие концентрации в крови молекул межклеточной адгезии — VCAM-1, ICAM-1 [81, 120].

Кроме этого известно, что и цитокин-индуцированные процессы способствуют развитию ремоделирования миокарда, активации процессов

апоптоза кардиомиоцитов. Присяник В.И. установила повышение концентрации TNF- α , ИЛ-6 у больных СД-1 в зависимости от наличия диабетической КМП, при этом увеличение концентрации исследуемых параметров было более выражено у больных с диабетической КМП [120]. Также автором установлен рост уровня sICAM-1, sE-селектина у данной когорты больных, что вероятно возможно использовать для ранней диагностики микрососудистых осложнений (в том числе ДКАН) СД в клинической практике [120].

К изменению физиологического баланса, что определяет понятие нормальной функции эндотелия [121], в организме могут привести различные причины, такие как нарушение микро- и макроциркуляции, гипоксия, повышение системного артериального давления (АД) и давления в почечных артериях, гипергомоцистеинемия, усиление процессов перекисного окисления липидов [121].

Таким образом, мы можем говорить с одной стороны о «ранимости» эндотелия, но, с другой стороны, эксперты отмечают его большие компенсаторные возможности эндотелия при нарушении физиологических условий [121].

При воздействии патологических факторов на эндотелий происходит его функциональная перестройка, которая в свою очередь проходит несколько стадий [223, 121]:

- 1 стадия – повышенная синтетическая активность клеток эндотелия;
- 2 стадия – нарушение сбалансированной секреции факторов, регулирующих тонус сосудов, систему гемостаза, процессы межклеточного взаимодействия;
- 3 стадия – истощение эндотелиальных факторов, сопровождающееся гибелью клеток и замедленными процессами регенерации эндотелия.

В настоящее время точно не известно на каком уровне происходит нарушение [121, 223].

Особого внимания заслуживает один из факторов релаксации эндотелиального происхождения – монооксид азота (NO). Именно это соединение регулирует активность и последовательность всех остальных биологических активных веществ, продуцируемых эндотелием [223, 176, 445].

NO синтезируется из L-аргинина тремя основными изоформами NO-синтетазы (eNOS): нейрональной и эндотелиальной (конститутивные) и одной индуцибельной [121, 223]. Конститутивные изоформы являются Ca^{2+} —зависимыми и синтезируют NO в сравнительно небольших количествах в течение короткого времени (до нескольких секунд) после поступления любого стимула (ацетилхолин, брадикинин, норадреналин, ангиотензин II, субстанция P, кальциевые ионофоры, эндогенные вещества), вызывающего повышения концентрации Ca^{2+} в клетке. Ca^{2+} образует комплекс Ca^{2+} -кальмодулин, который является кофактором активации eNOS [176]. В норме основная роль в регуляции сердечно-сосудистой системы принадлежит индуцибельной NO-синтетазе, которая впервые была обнаружена в эндотелии сосудов [121, 176]. В отличие от конститутивных изоформ, активность индуцибельной NO-синтетазы не зависит от Ca^{2+} . Она синтезируется при патологических состояниях, продуцируя NO в течение длительного времени в количествах, в тысячи раз превышающих продукцию NO в норме [121].

Конечными продуктами реакции синтеза NO являются одна молекула L-цитруллина и один радикал NO. Синтезированный в эндотелии NO диффундирует в соседние гладкомышечные клетки и стимулирует там растворимую гуанилатциклазу. Это приводит к повышению в клетке циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), который в свою очередь и опосредует все эффекты NO [176]. Оксид азота регулирует базальный тонус системных и коронарных сосудов за счет ингибирования синтеза эндотелина-1 (ЭТ-1) и

ограничения высвобождения норадреналина из симпатических нервных окончаний [121, 176, 445]. NO тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток, имеет противовоспалительные качества, связанными с его способностью ингибировать синтез и экспрессию цитокинов и молекул адгезии, способных привлекать моноциты к эндотелиальным клеткам и облегчать их проникновение в сосудистую стенку, тормозит агрегацию тромбоцитов и ингибирует их адгезию [121, 253, 289, 383, 321].

Локальная NO-зависимая регуляция тонуса сосудов осуществляется главным образом путем изменения напряжения сдвига. Усиление тканевого метаболизма приводит к снижению pO_2 , увеличению pCO_2 и снижению pH , что вызывает расслабление прекапиллярных сфинктеров и рост капиллярного кровотока. В вышележащих артериолах и артериях кровотоков также возрастает. Это увеличение кровотока сопровождается усилением напряжения сдвига [112].

Система синтеза и высвобождения NO эндотелием обладает значительными резервными возможностями, поэтому первой реакцией на неадекватное повышение сосудистого тонуса становится увеличение продукции NO [121, 165]. Увеличение продукции NO, которое имеет большое адаптивное значение, может превратиться из звена адаптации в звено патогенеза эндотелиальной дисфункции, и стать не менее опасным повреждающим фактором для организма, чем дефицит NO. Избыток NO инактивирует железосодержащие белки, к которым относятся и дыхательные ферменты митохондрий, и ингибирует размножение и рост клеток, подавляет активность эндотелиальной NO-синтазы [176, 321].

Помимо снижения выработки NO, уменьшение доступности NO обусловлено его инактивацией супероксиданионом. Экспериментально было показано, что ловушка супероксиданиона супероксиддисмутаза (СОД) вызывает снижение АД [175]. Соединяясь с кислородными свободными радикалами, $15NO$ образует

пероксинитрит, который в высоких концентрациях обладает токсическим действием [175].

Известно, что перекисное окисление липидов (ПОЛ) является одним из основных механизмов нарушения функции мембран, в том числе у пациентов СД-1 [151, 157]. Субстраты ПОЛ относятся к токсичным соединениям, способные повреждать белки, различные ферменты, липопротеиды, а также нуклеиновые кислоты [151]. Усиление процессов пероксидации приводит к глубоким нарушениям спектра липидов и эндотелия, увеличению жесткости, структурной и функциональной дестабилизации и нарушению их проницаемости и появлению в мембранах своеобразных пор [76]. Имеющийся дефицит инсулина при СД-1 снижает утилизацию липоперекисей [76]. Кроме этого, негативное влияние активации процессов ПОЛ проявляется в инактивации мембранно-связанных ферментов, в том числе цитохрома Р-450, участвующего в биотрансформации ксенобиотиков (кетоновых тел при СД) [128]. Рядом исследователей описано влияние активации ПОЛ, наряду с цитокинами, на процесс генетически запрограммированной гибели клеток - апоптоз (гибели бета - клеток при СД) [128, 116, 316].

Необходимо отметить, что сама по себе гипергликемия способна негативно влиять на эндотелиальную выстилку сосудов [27]. Процесс транспорта глюкозы в эндотелиоциты реализуется при участии рецептора - GLUT-1 (инсулиннезависимый путь) и осуществляется по градиенту концентрации. Увеличенное содержание глюкозы внутри эндотелиоцитов является стимулом для синтеза NO, что с своей очередь сопровождается повышением образования пероксинитритов, активизирующих процессы ПОЛ и способствующих образованию нитротирозина, вызывающие дисфункцию эндотелия [149].

Результаты многих исследований свидетельствуют о том, что одним из важных звеньев эндотелиальной дисфункции является активация эндотелиновой системы, маркером которой является повышение уровня эндотелинов (ЭТ) и его предшественника, что наблюдается при многих сердечно-сосудистых заболеваниях [51, 322].

Эндотелины – это бициклические полипептиды, для которых характерен обширный диапазон действия [176, 175, 205, 224, 324, 322]. В настоящее время выделяют три эндотелиновых изомера: ЭТ-1, ЭТ-2 и ЭТ-3 [160]. Между собой эндотелины различаются последовательностью аминокислот [176, 324].

ЭТ-1 имеет огромное значение для сердечно-сосудистой системы человека [225]. Синтез ЭТ-1, в отличие от ЭТ-2 и ЭТ-3, происходит самими эндотелиоцитами и может наблюдаться на поверхности подлежащих гладкомышечных клеток, эндометрии, нейронах, эндометрии, гепатоцитах, мезангиоцитах, астроцитах, эндотелиоцитах молочных желез, тканевых базофилах [225]. Что касается локализации ЭТ-2, то данный пептид обнаруживается в почках, плаценте, миокарде, кишечнике, матке, а ЭТ-3 образуется в наибольшем количестве в клетках головного мозга [225].

Состав эндотелинов определяется наличием 21 аминокислотного остатка, имеющих две бисульфидные связи [176]. Эндотелины в свою очередь образуются из проэндотелинов, которые также секретируются эндотелиальными клетками сосудов, состоящие из 38 аминокислотных остатков [176, 175]. ЭТ-1 в патологических условиях может синтезироваться в неэндотелиальных клетках, таких как кардиомиоциты, в результате растяжения миокарда [176, 432].

При участии фермента — эндопротеазы, от предшественника ЭТ — проэндотелина отщепляется соединение, называемое большой эндотелин

(bigET). В последующем bigET при участии эндотелинпревращающего фермента (ЭПФ), относящегося к мембраносвязанным металлопротеиназам, превращается в ЭТ-1 [175].

Не последнюю роль в участии процесса образования эндотелинов принимают тромбин и тромбоциты, которые выполняют функцию активизирующих эндотелинпревращающих ферментов. При этом, интересным является тот факт, что сами эндотелины способны повышать адгезию и агрегацию тромбоцитов [175].

Выделяют большое количество химических и физических факторов индукции образования ЭТ-1. К ним отнесут некоторые гормоны, например, инсулин, вещества, имеющие пептидную природу (ангиотензин II, интерлейкин-1, эндотоксин), вазопрессин, адреналин, цитокины, молекулы адгезии, факторы роста, тромбин [175, 176, 324, 401]; гипоксия и высокая осмолярность [176].

Существуют так называемые эндотелиновые рецепторы, с которыми происходит связывание ЭТ-1 [225, 263]. В гладкомышечных клетках сосудов выделяют два вида рецепторов, чувствительных к ЭТ.

1. Рецепторы типа А, которые расположены в гладкомышечных клетках сосудов и селективны к ЭТ-1. Активация этих рецепторов является причиной вазоконстрикции и гипертрофии гладкомышечных клеток сосудов и кардиомиоцитов [263].
2. Рецепторы типа В, которые не обладают предпочтительной селективностью к определенным классам ЭТ [51, 263].

В свою очередь, рецепторы типа В к ЭТ делятся на два подтипа:

1. первый подтип присутствует в эндотелиальных клетках сосудов,
2. второй подтип — в гладкой мускулатуре.

Активация данных рецепторов способствует выходу из эндотелиоцитов веществ, вазодилатирующего действия (оксид азота, адренomedуллин, предсердный натрийуретический пептид, простациклин) [51], а также создает

условия для обратной регуляции процесса образования ЭТ-1 за счет подавления экспрессии эндотелин-превращающего фермента эндотелиальных клетках [225].

Таким образом, можно сделать вывод, что ЭТ-1 различными механизмами реализует две противоположные сосудистые реакции: вазоконстрикцию и вазодилатацию.

Существует предположение, что существует еще один вид рецепторов к ЭТ — типа С, через которые определяет свои эффекты ЭТ-3 [263].

Рядом исследователей было установлено повышение уровня ЭТ с возрастом [263, 325]. Доказано, что концентрация ЭТ-1 способна определить прогноз при различных нозологиях сердечно-сосудистой системы: остром инфаркте миокарда, синдроме артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, являясь маркером атеросклероза коронарных артерий и эндотелиальной дисфункции [51, 225, 291].

Интересны работы, демонстрирующие связь повышения содержания ЭТ-1 в коронарном русле с нарушениями ритма сердца. Bras-Silva С. в своей работе описывает эксперимент Luster T. et al., который показал, что введение больших доз ЭТ-1 является причиной возникновения феномена электрической нестабильности миокарда, проявляющейся желудочковой тахикардией, а введение ингибитора эндотелин-превращающего фермента фосфорамидона предупреждает эти нарушения [263].

ЭТ-1, продуцируемый эндокардиальными клетками может действовать в качестве паракринного медиатора на соседние миоциты, проводящую систему или коронарные сосуды. В кардиомиоцитах, сердечных мембранах и в атриовентрикулярном узле существуют участки связывания, специфичные для ЭТ-1, что определяет прямое действие ЭТ-1: положительный инотропный и хронотропный эффекты, увеличение длительности действия потенциала [263].

Воронина Л.П. (2019 г.) в своем исследовании продемонстрировала статистически значимое увеличение уровня ЭТ-1 с увеличением функционального класса у больных ХСН как с сохраненной, так и с низкой фракцией выброса левого желудочка, что свидетельствует о наличии эндотелиальной дисфункции и прогрессировании ее выраженности с увеличением функционального класса ХСН [51].

Таким образом, ЭТ-1 может вовлекаться в развитие гипертрофии миокарда, обладать проаритмогенным эффектом [225, 263].

Считается, что ЭТ-1 является одним из причин возникновения легочной гипертензии, поражения почек, повреждению стенок сосудов, нарушений работы головного мозга, сахарного диабета [213, 285, 377].

В настоящее время существуют противоречивые данные об эндотелиальной функции у пациентов СД-1.

Афонин А.А. (2010 г.) в своем исследовании демонстрирует у пациентов СД-1 снижение уровня суммарных метаболитов оксида азота (NOx) и повышение эндотелина-1 (ЭТ-1) у больных СД-1 по сравнению с здоровыми лицами. При этом более выраженная дисфункция эндотелия была определена у больных СД-1 с наличием осложнения – диабетической полинейропатии и длительностью заболевания более 10 лет [67].

Сурикова С.В. (2010 г.) считает, что ранними маркерами дисфункции эндотелия у детей СД-1 (возраст от 6 до 12 лет), не имеющих диабетических микроангиопатий, являются: снижение концентрации оксида азота в плазме крови ниже 70,0 мкмоль/мл, снижение эндотелийзависимой вазодилатации (менее 10%). При этом автор обращает внимание, что нарушение функционального состояния эндотелия у детей СД-1, не имеющих микроангиопатий, не сопровождается структурными изменениями сосудистой стенки (по состоянию комплекса интима-

медиа плечевой артерии), а также нарушением сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза [193].

Михно В.А. (2012 г.) в своей работе показала наличие у детей (возраст от 1 года до 17 лет) с СД-1 сниженной нитроксидпродуцирующей функции эндотелия, наиболее выраженной при повышении гликемии и уровня HbA_{1c}, а также в случаях возникновения диабетических микроангиопатий, и, увеличения уровня десквамированных эндотелиоцитов уже на ранних стадиях СД-1, которое сохраняется независимо от длительности болезни, возраста и пола ребенка и наиболее выражено при развитии диабетических микроангиопатий. Исследователь доказал отсутствие зависимости уровня ЭТ-1 от длительности заболевания, возраста и пола больного, качества гликемического контроля, наличия микрососудистых осложнений [127].

Энерт А.В. (2010 г.) утверждает, что повышенный уровень ЭТ-1 регистрируется у больных на ранних стадиях диабетической нефропатии, и, степень повышения ЭТ-1 носит умеренный характер и увеличивается по мере прогрессирования нефропатии. Показатель не имел гендерных отличий [227].

Аникеева Т.П. (2011 г.) отмечает, что независимо от стажа заболевания СД-1, у пациентов повышаются показатели артериолярного тонуса и эндотелий-зависимой вазоконстрикции при общей тенденции к снижению эндотелий-зависимой вазодилатации [12].

Фактор фон-Виллебранда (vWF) является еще одним из показателей функции эндотелия. vWF продуцируется эндотелиальными клетками и мегакариоцитами. Около 15% циркулирующего в крови vWF содержится в тромбоцитах, куда он пассивно попадает на этапе отшнуровывания тромбоцитов от мегакариоцитов [217, 94, 390].

В тромбоцитах vWF хранится в альфа-гранулах, и не обменивается с плазменным фактором *in vitro* и *in vivo*, а также не оказывает существенного влияния на концентрацию vWF в плазме крови, поскольку vWF, экскретированный тромбоцитами в ходе активации, преимущественно сохраняется на поверхности мембраны самих тромбоцитов [217].

Большинство исследователей сходятся во мнении, что основная часть находящегося в крови vWF имеет эндотелиальное происхождение [217, 94, 390]. Поскольку эндотелиальные клетки синтезируют vWF с избытком, большая его часть хранится внутри самих эндотелиальных клеток — в специальных органеллах, называемых тельцами Вейбла-Палада [217]. Это так называемый пул хранения, откуда vWF секретируется после стимуляции эндотелиальных клеток.

vWF имеет два пути секреции [94]:

1. непосредственная секреция после синтеза и полимеризации, которая создает определенный уровень vWF в крови,
2. регуляторная секреция из пулов хранения в ответ на различную стимуляцию, реализующая при активации тромбоцитов под действием индукторов, таких как АДФ, коллаген, тромбин, адреналин, серотонин, простагландин E1, вазопрессин, тромбоксан A2 и др., и в том числе плазменного фактора Виллебранда) [217].

В настоящее время принято считать, что с большей скоростью и преимущественная секреция vWF происходит из эндотелиальных клеток, чем из тромбоцитов [173].

Существует vWF с разным молекулярным весом: разделяют легкие, средние, тяжелые и сверхтяжелые мультимеры. Такое деление важно понимать для определения тромбогенности молекул vWF: для наибольшей молекулярной массы характерна максимальная тромбогенность. Примечательно, vWF, содержащийся

в пулах хранения имеет наибольшую молекулярную массу, а следовательно и тромбогенный потенциал существенно выше, чем у vWF, содержащегося в плазме, и наиболее высоки в альфа-гранулах тромбоцитов (так называемый сверхвысокомолекулярный vWF) [217].

vWF играет важную роль в агрегации тромбоцитов и их адгезии к эндотелию [217]. Адгезия обеспечивается за счет взаимодействия специфического локуса домена A1 vWF с рецептором мембраны тромбоцита GpIb. Изменение напряжения сдвига крови активирует домен A1 путем растяжения мультимера vWF, уже связанного с коллагеном стенки сосуда, в нитчатую структуру. Кроме того, vWF может также выступать в качестве лиганда для крупного тромбоцитарного интегрина α IIb β 3 (GPIIb/IIIa), тем самым внося свой вклад в процесс агрегации тромбоцитов. Когда тромбоциты связываются с vWF, они активируются и подвергаются конформационным изменениям, что вызывает быстрый выброс из гранул тромбоцитов коллагена и АДФ, способствующее дальнейшему увеличению активации тромбоцитов.

Кроме того, конформационные изменения индуцируют экспрессию активных GPIIb/IIIa на поверхности активированных тромбоцитов, вследствие чего тромбоциты могут фиксироваться к фактору Виллебранда или фибриногену и формировать тромбоцитарные агрегаты [217, 94, 135].

В научной литературе уделяется большое внимание качественному и количественному составу циркулирующих (десквамированных) эндотелиальных клеток (ДЭК) как еще одному из маркеров эндотелиальной дисфункции. Данный показатель также рассматривают биомаркер — диагностический и прогностический сердечно-сосудистых заболеваний [281, 405]. Количество ДЭК отражает баланс между процессами повреждения и восстановления эндотелия [66, 318].

Впервые ДЭЦ в периферической крови изучил в 1978 г. J.Hladovec, который описал феномен «эндотелиемии» у крыс после введения им вазоактивных препаратов [348].

Микроскопически эндотелиальные клетки представляют плоские структуры толщиной 1-2 мкм и диаметром 10-50 мкм., имеющие морфологическую неоднородность [348, 66, 69]. При десквамации эндотелиоциты фиксируются при микроскопии как в неизменном виде, так и в виде клеточных фрагментов - так называемых, апоптических телец [146].

Существует несколько методов исследования количества ДЭЦ [122]:

1. морфологической идентификации ДЭЦ;
2. иммунофлюоресцентный анализ;
3. иммуноцитохимический анализ;
4. иммуномагнитной изоляции.

Каждый из них имеет свои преимущества и недостатки [122].

Немаловажное значение в формировании эндотелиальной дисфункции имеют белки теплового шока (heat shock protein — Hsp), которые способны синтезироваться в некотором количестве постоянно в любых ядерных клетках, во множестве внутриклеточных структур (в цитоплазме, ядре, эндоплазматическом ретикулуме, митохондриях и хлоропластах) [290, 143]. Повышение внутриклеточного синтеза БТШ происходит поврежденными клетками в ответ на различные физические, химические и физиологические воздействия и обеспечивают резистентность клеток [374, 215].

В настоящее время имеется достаточно много информации о роли белков теплового шока в функционировании сердечно-сосудистой системы [374, 257, 337, 422, 391]. Для следующих белков теплового шока: hsp27, hsp20, hsp70, hsp90, hsp84, и альфа-В-кристаллин продемонстрировано участие в деятельности сердечно-сосудистой системы [257]. Hsp90 способен связывать эндотелиальную синтетазу

оксида азота и гуанилатциклазу, участвующие в вазорелаксации [337]. Hsp20 имеет значение в релаксации гладких мышц [422], а также играет важную роль в предотвращении агрегации тромбоцитов, ингибирования апоптоза после ишемического инсульта, в функционировании скелетных мышц и ответе различных групп мышц на действие инсулина [391].

Вотякова О.И. (2006 г.) в своей работе демонстрирует изменения функции эндотелия у пациентов СД-1 с небольшим стажем заболевания течение первых 12 месяцев после его дебюта. Маркером дисфункции эндотелия явилась усиленная десквамация эндотелия. При увеличении стажа болезни присоединяется дополнительно и снижение эндотелийзависимой вазодилатации сосудов. При этом исследователем продемонстрировано, что длительность СД-1 более трех лет определяет появление асимметрии тонуса сосудов, неравномерности кровенаполнения и прогрессирующее его снижения [52].

Учитывая роль эндотелиальной дисфункции в патогенетических механизмах формирования осложнений у пациентов СД [319, 320], использование метода лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) представляет особый интерес [23]. В собственных исследованиях, мы показали, что для оценки нарушений микроциркуляции при диабетическом кетоацидозе необходимо рекомендовать проведение ЛДФ в динамике (на 1-е, 5-е и 10-е сутки лечения) с определением параметров базального микрокровотока, и обязательным вычислением вклад эндотелиальных факторов [134].

Анализ опубликованных в ведущих научных изданиях работ показывает, что исследование кожной микроциркуляции может быть использовано в ранней и даже доклинической диагностике микрососудистых осложнений СД-1 [307, 381, 283]. Кроме того, с учетом патогенетической роли микроциркуляторных нарушений в

развитии осложнений СД-1, можно предполагать перспективность данного подхода и для оценки эффективности медикаментозной терапии СД-1 [439].

Таким образом, в настоящее время в литературе имеется достаточно много информации о механизмах формирования эндотелиальной дисфункции у пациентов СД-2, меньше СД-1, и практически отсутствует о больных СД-1, осложненным ДКА. Проведение углубленных исследований по острым осложнениям СД-1 позволит уточнить некоторые вопросы формирования и/или прогрессирования дисфункции эндотелия у данной когорты пациентов.

1.6. Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз при гипергликемии

Система гемостаза определяется комплексом реакций, которые способны осуществлять согласование нескольких элементов. Это стенка кровеносных сосудов, циркулирующие клетки крови (преимущественно тромбоциты) и ферментные системы в плазме крови — плазминовая, свертывающая, система комплемента и калликреин-кининовая система [18, 155].

Основополагающее значение, особенно на начальных стадиях тромбообразования имеют тромбоциты [155, 47, 123, 169, 404]. В составе тромбоцитов (в гранулах и мембране) присутствуют более 760 белков, называемых тромбоцитарными факторами [155]. Эти факторы позволяют тромбоцитам реализовывать ряд функций [18, 155]:

- ✓ адгезивно-агрегационная, характеризующаяся образованием тромбоцитарной пробки,
- ✓ ангиотрофическая, определяющая долговечность и восстановление эндотелиальных клеток,
- ✓ ангиоспастическая, обеспечивающая констрикцию сосудов,
- ✓ коагуляционная, регулирующая свертывающую систему крови и фибринолиз,

- ✓ репаративная, стимулирующая синтез коллагена, пролиферацию гладкомышечных клеток.

При СД, независимо от типа, выявлены изменения всех трех составляющих компонентов системы гемостаза [155]. При СД развивается протромботическое состояние системы гемостаза вследствие различных факторов: хронической гипергликемии, оксидативного стресса, генетических нарушений, дефицита витаминов, изменения клеточных мембран и др. [155]. Вероятно, что хроническая гипергликемия, наблюдающаяся при СД, приводит к эндотелиальной дисфункции, что в свою очередь нарушает выработку фактора Виллебранда (ФВ), простациклина, активатора плазминогена, тромбоглобулина [155].

Многие из тромбогенных и атромбогенных факторов, синтезирующихся в эндотелии выполняют функцию тромборегуляторов [18, 195, 242]. Тромборегуляторы не являются веществами строго специфичными. Они оказывают влияние не только на гемостаз, но и на другие процессы: проницаемость, вазомоторные реакции (PGI₂, NO, ThA₂), ангиогенез, клеточную пролиферацию (tPA) и т.д. [18, 242]. Источниками тромборегуляторов при определенных условиях могут быть также лейкоциты, макрофаги, клетки опухолей и другие клетки.

На своей поверхности эндотелиоциты имеют рецепторы к тромборегулирующим факторам [18], связываясь с которыми реализуется пара- и аутокринная регуляция их синтеза. Поверхность эндотелия является площадкой для связывания прокоагулянтов, антикоагулянтов, циркулирующих в плазме, а также для других плазменных белков. Тромборегуляторы, синтезируемые эндотелием, демонстрируют наряду с местным и системное действие на клетки крови и кровеносные сосуды [18]. К таким факторам относят простациклин, тканевой фактор, тканевой активатор плазминогена и его ингибитор. Регулировать функцию эндотелия способны и ряд гормонов (АДГ, эстрогены и др.), цитокинов

(ИЛ1, ФНО- α), а также гемодинамические факторы. Поверхность эндотелиоцитов, контактирующая с кровью, также как и тромбоцитов заряжены отрицательно, вследствие не происходит их контакт и слипание. При условии, что формируется изменение отрицательного заряда на эндотелии, в результате деполяризации их мембран, например при повреждении, формируются условия для усиления адгезии тромбоцитов [18].

В настоящий момент диагностика функций тромбоцитов не менее чем на 90 процентов производится с помощью исследования агрегации [155].

В некоторых работах показано, что функция тромбоцитов при СД-1 характеризуется повышением спонтанной агрегации, а также повышением агрегации тромбоцитов, индуцированной тромбином, коллагеном, арахидоновой кислотой, адреналином или АДФ. Авторы считают, что у больных СД-1 наблюдается гиперкоагуляционная фаза хронического ДВС-синдрома [107, 173].

Кузник Б.И. (2012 г.) в своих исследованиях продемонстрировал данные, свидетельствующие о том, что при СД-1 агрегация тромбоцитов, индуцируемая добавлением АДФ снижена в отличие от больных СД-2, для которых характерно повышение данного показателя [107]. Автор объясняет уменьшение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов с высокими значениями спонтанной агрегации, результатом чего является образование в кровотоке конгломератов и уменьшение числа тромбоцитов, способных реагировать на индукторы агрегации.

107

Полученные Кузником Б.И. результаты были подтверждены в работах Родниной О.С. (2013 г.), которая также в своей работе продемонстрировала увеличение спонтанной агрегации тромбоцитов, наряду с формированием вторичной гипоагрегации при индукции АДФ, адреналином и коллагеном у больных СД-1 в сравнении с пациентами СД-2 [173].

Одним из информативных показателей, характеризующих состояние системы гемостаза, является лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия (ЛТА) [43]. В последнее время в экспериментальных работах на модели крови пациентов с различными нозологическими формами продемонстрировано, что различные форменные элементы крови (лейкоциты, тромбоциты, эритроциты) способны контактировать между собой и формировать коагрегаты, являясь причиной микроциркуляторных расстройств [123]. Получены неоспоримые факты того, что тромбоциты способны адгезировать ко всем клеткам крови независимо от наличия патологического процесса. Формирование лейкоцитарно-тромбоцитарных агрегатов (ЛТА) является составляющей частью иммунных и репаративных процессов, обеспечивая миграцию лейкоцитов в зону повреждения [107]. ЛТА предоставляют контакт лимфоцита и коллагеновых волокон, уменьшая реакцию лимфоцитов на последние, выступающие в роли антигена, а также обеспечивают передвижение лимфоцитов через поврежденную стенку сосудов [45].

Тест лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии — это достаточно объективный и убедительный метод диагностики нарушений ломкости в системе гемостаза, а также иммунитета [45].

Кузник Б.И. (2012 г.) сделал попытку изучить состояние ЛТА в сравнительном аспекте у больных СД-1 и СД-2. Полученные исследователем данные свидетельствуют об отсутствии различий показателей ЛТА у больных СД-1 практически по сравнению с нормой, и, наоборот, у пациентов СД-2 — содержание ЛТА резко снижено. Но, при детальном анализе уровня ЛТА при СД-1, Кузник Б.И. отмечает зависимость данного показателя от наличия осложнений у данной когорты пациентов. Так, при отсутствии осложнений — количество ЛТА возрастает, а при диагностики осложнений (нефропатия, нейропатия, ретинопатия, ДКМП) — количество коагрегатов снижается [107].

Роднина О.С. (2013 г.) в своем исследовании продемонстрировала, увеличение числа лейкоцитов, образующих агрегаты с эритроцитами, и эритроцитов с тромбоцитами (ЭТА) у пациентов СД-1. Чем тяжелее протекает заболевание, тем большее количество агрегатов находится в крови у больных СД-1 [173].

Перевалова Е.Б. (2009 г.) в своей работе продемонстрировала разнонаправленные изменения ЛТА у пациентов СД-1, осложненным диабетическом кетоацидозом (ДКА) в динамике заболевания [156]. Дебют СД с ДКА сопровождался угнетением ЛТА в течение всего периода наблюдения, а пациенты, имеющие СД-1 в анамнезе в 1-е сутки госпитализации количество лимфоцитарно-тромбоцитарных комплексов было повышено [156].

Однако характер изменения функции тромбоцитов при СД-1, осложненным ДКА в зависимости от его степени тяжести и наличия нарушения расслабления левого желудочка до сих пор не изучался. В то же время можно предположить, что активация тромбоцитов должны оказать существенное влияние на течение кетоацидоза у пациентов СД-1, и определить таким образом свой вклад в формирование острого метаболического поражения миокарда и нарушения микроциркуляции у данной когорты больных .

Ответ на этот вопрос, имеет не только теоретическое значение, помогая представить патогенез осложнений при ДКА, но и важное практическое значение, так как позволяет практическому врачу прогнозировать и профилактировать эти осложнения.

1.7. Понятие о микроциркуляции и значение ее нарушений в патогенезе поражения сердечно-сосудистой системы при сахарном диабете 1 типа

В современном представлении под системой микроциркуляции следует понимать совокупность микроциркуляторных кровеносных и лимфатических сосудов с их содержимым и окружающей соединительной тканью, способные обеспечить процессы транспорта в различных тканях [200, 17, 92, 90, 125]. Это

важное звено сердечно-сосудистой системы, так как на ее уровне реализуется основная функция сосудистой системы - трансапиллярный обмен веществ [200, 92]. Изменения в системе микроциркуляции крови тесно коррелируют со сдвигами в центральной гемодинамике, что позволяет использовать параметры микроциркуляции в качестве прогностических и диагностических критериев для оценки здоровья обследуемых лиц [75].

Структурно-функциональной единицей, обеспечивающей поддержание тканевого гомеостаза в отведенной ему части органа используется термин «сосудистый модуль» [200, 17, 125, 88]. В современном понимании микроциркуляция включает: движение крови в капиллярах и примыкающих к ним микрососудах (микроциркуляция), и, движение лимфы во внеклеточном интерстициальном пространстве [92, 90].

В гемодинамическом отношении микроциркуляционное русло (МЦР) является сложной многоканальной системой, состоящей из сосудов различного диаметра, связанных между собой посредством последовательных и параллельных связей [125, 92, 90, 264]. Место и роль каждого микрососуда в пределах модуля детерминированы в соответствии с требованиями специализации путей органного кровотока и интеграции регулирующих их механизмов [93]. В МЦР все его компоненты тесно связаны между собой множеством структурных связей в целостную конструкцию, которая базируется на функциональной и генетической общности сосудов.

Практически любой патологический процесс в организме сопряжен с изменениями в периферической микрогемодинамике [49, 113]. В связи с этим перед практической медициной стоит вопрос о ранней доклинической диагностике заболеваний, связанных с нарушениями сердечно-сосудистой системы и, в частности, системы микроциркуляции.

В настоящее время в медицинскую практику для оценки кожной перфузии внедряются различные модификации метода лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). Преимущество ЛДФ перед другими методами заключается в его неинвазивности и возможности исследования кровотока в мелких сосудах (артериолах, капиллярах, венах) [208]. С помощью метода ЛДФ для оценки состояния микроциркуляции крови применяются следующие характеристики перфузии ткани кровью [91, 17]:

- ✓ М – средняя величина потока крови, в относительных перфузионных единицах, характеризует среднюю перфузию;
- ✓ σ – среднее колебание перфузии крови в результате изменения сосудистого тонуса в микроциркуляторном русле, в перфузионных единицах;
- ✓ K_v – коэффициент вариации, характеризует зависимость изменения сосудистого тонуса от среднего значения кровотока. Последний показатель рассчитывается по следующей формуле: $K_v = \sigma : M \times 100\%$.

Показатели микроциркуляции признаются нормальными, если М находится в пределах референсных значений – от пяти до 15 перфузионных единиц. При компенсаторном повышении микроциркуляции вследствие снижения энергетического метаболизма М превышает 15 перфузионных единиц, при снижении микроциркуляции из-за невозможности микроциркуляторного русла компенсировать нарушения энергетического метаболизма М не превышает пяти перфузионных единиц.

Многочисленные исследования МЦР методом ЛДФ показали, что динамика кожного кровотока характеризуется несколькими периодическими компонентами с характерными частотами [124, 200, 206, 382]. Для каждого из диапазонов характерны свои центральные частоты и частотные границы, колебания в которых отражают влияние сердечных сокращений, миогенной активности гладкомышечных клеток сосудов, движений грудной клетки во время дыхания, нейрогенной активности стенки сосудов и сосудодвигательной активности

эндотелия сосудов [435]. Считается, что колебания кровотока в МЦР отражают изменчивость и приспособляемость к постоянно меняющимся условиям гемодинамики [113, 200]. Ритмические колебания перфузии позволяют судить о соотношении различных механизмов в жизнедеятельности капиллярного русла. С помощью аппарата математического преобразования Фурье при анализе графика колебаний перфузионного показателя — флоуграммы — можно выделить различные по частоте колебания, наиболее значимыми из которых являются низкочастотные — от 4 до 12 колебаний в минуту, высокочастотные — от 15 до 30 колебаний в минуту и пульсовые. Низкочастотные колебания (Low Frequency) обусловлены активностью миоцитов в стенке микрососудов и прекапиллярных сфинктеров [208, 468]. Высокочастотные колебания кровотока (High Frequency) впервые были обнаружены Bollinger и соавт. в 1989 г. у больных с окклюзией периферического артериального сосудистого русла, хотя они могут наблюдаться и у здоровых людей. Дыхательные экскурсии вызывают ритмические изменения кровенаполнения венозного русла, что отражают высокочастотные колебания. По мнению Hoffman и соавт. (1990), этот компенсаторный механизм обычно наблюдается при ишемических расстройствах кожного кровотока. Пульсовые колебания (CF) отличаются малыми амплитудами и синхронизированы с кардиоритмом. Они отражают основной, хоть и пассивный, гемодинамический механизм микроциркуляции, ритм которого задается вне его пределов. Малая толщина стенок прекапиллярных артериол и их высокая подвижность должны обеспечивать интенсивное затухание пульсовых волн в системе микроциркуляции. Тем не менее при лазерной флоуметрии обнаруживаются значительные колебания кровотока в микрососудах, что позволяет заключить, что сама система совершает одновременные синхронизированные колебания. Вместе с тем утолщение стенок мелких сосудов

уменьшает их подвижность, что на доплерограмме отражается снижением амплитуды вазомоций и повышением пульсовых колебаний.

Для оценки соотношения участия различных механизмов в регуляции кровотока в микроциркуляторном русле можно использовать понятия активного (собственно сокращения миоцитов) и пассивного (процессов, происходящих вне микрососудов) механизмов регуляции кровотока. Козлов В.И. и соавт. (2012) предложили использовать показатель — индекс эффективности микроциркуляции, равный $ИЭМ = ALF / ACF + ANF$, где ALF, ACF и ANF — амплитуды низкочастотных, пульсовых и высокочастотных колебаний [91].

Изучение микроциркуляции сопряжено с определенными трудностями, обусловленными прежде всего чрезвычайно малыми размерами микрососудов и сильной разветвленностью внутриорганных сосудистых сетей. Диаметр микрососудов соизмерим с размерами клеток крови, в силу этого кровь в них не может рассматриваться как сплошная среда, что обуславливает ряд специфических реологических внутрисосудистых эффектов, таких как внутрисосудистая агрегация эритроцитов, временная закупорка устьевых отделов микрососудов относительно ригидными лейкоцитами или появление плазматических капилляров, заполненных только плазмой крови [21, 22].

Эффективное перераспределение потока крови в микрорегионе органа является одним из условий соблюдения баланса энергетического обмена и доставки кислорода в ткани, что способно обеспечивать усиленное кровоснабжение структур, наиболее активно нагруженных. Перераспределение потоков крови в тканях осуществляется посредством активных ритмичных сокращений стенки микрососудов, называемых вазомоциями [23, 104, 105]. Функциональное разделение сосудов микроциркуляторного русла на обменные (нутритивные) и шунтирующие, в которых в силу высокой интенсивности

кровотока не происходит полный диффузный обмен. В нормальных условиях это обстоятельство является одним из важных условий надежности тканевого кровотока при изменении функциональной активности клеток в разных регионах и плавности перераспределения кровотока между функционально нагруженными и отдыхающими структурами [90].

Расстройства микроциркуляции крайне разнообразны. Козлов В.И. и соавт. выделяют следующие изменения [92, 90]:

1. нарушение проницаемости микрососудов;
2. уменьшение числа функционирующих капилляров;
3. изменения агрегатного состояния крови.

Основные патофизиологические моменты нарушения микроциркуляции сводятся к следующему:

1. появление локального объемного дефицита гемомикроциркуляции;
2. расстройство вазомоторного механизма и, как следствие нарушение распределения потока крови в тканях;
3. уменьшение функционирующей поверхности обменных микрососудов;
4. нарушение механизма поддержания гидростатического давления в капиллярах и развитие в результате отека интерстиция;
5. нарастающая гипоксия клеток, приводящая к глубоким изменениям энергогенеза и метаболизма в клеточном компартменте;
6. нарастающий отек интерстиция и прогрессирующий ацидоз как интерстициального, так и клеточного компартментов;
7. расстройство лимфатического дренажа и нарушение проницаемости барьерных образований в системе микроциркуляции.

Система микроциркуляции – одна из важных систем, по состоянию которой можно выявлять болезни на ранних стадиях. С теми или иными нарушениями

отдельных звеньев микроциркуляции связано развитие атеросклероза, артериальной гипертензии, эндотоксемии и сепсиса, диабетической нефропатии, венозной недостаточности, диабетической ангиопатии нижних конечностей [26, 191, 201, 180].

Движущей силой кровотока в системе микроциркуляции является перфузионное давление или артерио-венозная разница давлений. Следовательно, это давление определяется уровнями общего артериального и венозного давлений, и на его величину может влиять работа сердца, общий объем крови и общее периферическое сосудистое сопротивление [88, 191, 330].

Чем меньше величина периферического сопротивления, тем больше интенсивность кровотока; чем больше величина периферического сопротивления, тем меньше интенсивность кровотока [92, 17, 113]. Регулирование периферического кровообращения и микроциркуляции во всех органах осуществляется посредством изменения сопротивления току в их сосудистой системе. Увеличение вязкости крови увеличивает гидродинамическое сопротивление и таким образом уменьшает интенсивность кровотока. Гораздо больше величина гидродинамического сопротивления зависит от радиуса сосудов: гидродинамическое сопротивление обратно пропорционально радиусу сосудов в четвертой степени. Отсюда следует, что изменения площади просвета сосудов (вследствие сужения или расширения сосудов) значительно сильнее влияют на кровоток, чем такие факторы, как вязкость или изменение давления [208, 17].

Главными регуляторами микроциркуляции являются приводящие мелкие артерии и артериолы и артерио-венозные анастомозы [17]. В результате расширения приносящих артериол: 17

- 1) увеличивается скорость кровотока;
- 2) возрастает внутрикапиллярное давление;

3) увеличивается количество функционирующих капилляров.

Последнее будет определяться также открытием прекапиллярных сфинктеров – расслаблением двух или более гладкомышечных клеток у начала капилляров. Активно просвет микрососудов может изменяться только при наличии в их структуре гладкомышечных элементов. Отсюда следует, что вегетативные нервы иннервируют все кровеносные сосуды, кроме капилляров. Под действием нейромедиаторов в ткани появляются простагландины, гистамин (в том числе и из-за дегрануляции тучных клеток), АТФ, адреналин и др. вазоактивные вещества. В результате главным образом меняется состояние эндотелиальных клеток, усиливается трансэндотелиальный транспорт, меняется проницаемость эндотелия и трофика ткани. Т.о., опосредование регуляторно-трофического влияния нервов на ткани через кровеносную систему осуществляется не только путем грубого регулирования притока крови к органу и его частям, но и путем тонкого регулирования собственно трофики через изменение состояния стенки микрососудов [17].

Изменение тонуса сосудов или сосудистых сфинктеров может быть обусловлено нервными, гуморальными и местными регуляторными механизмами [17, 91].

Возможно, что изменения кровотока в капиллярах зависят и от лейкоцитов [17]. Лейкоциты в отличие от эритроцитов имеют не дисковидную, а сферическую форму и при диаметре 6-8 мкм их объем превосходит объем эритроцитов в 2-3 раза. При вхождении лейкоцита в капилляр он «застревает» в устье капилляра на некоторое время. По данным исследователей оно колеблется от 0,05 сек до нескольких секунд. В этот момент движение крови в данном капилляре останавливается, а после проскальзывания лейкоцита в микрососуд – снова восстанавливается [17].

Основными формами расстройств периферического кровообращения и микроциркуляции являются [91, 93, 113, 109]:

1. артериальная гиперемия,
2. венозная гиперемия,
3. ишемия,
4. стаз.

Артериальная гиперемия возникает в результате усиления кровотока в органе или ткани по причине увеличения притока крови [17, 208]. Приток возрастает в результате расширения мелких артерий и артериол. При этом падает гидродинамическое сопротивление, в ткани возрастает объемная и линейная скорости кровотока, количество функционирующих капилляров. Так как отток не нарушен и отек развивается редко, упругость стенки капилляров не изменяется и их расширение – незначительно. В ткани увеличивается образование тканевой жидкости и соответственно возрастает лимфо-отток. Ускорение скорости кровотока снижает время контакта крови с тканью и уменьшает время диффузии кислорода в ткани. Это не приводит к ухудшению метаболизма, так как компенсируется увеличением количества функционирующих капилляров на единицу ткани; наоборот, метаболизм даже возрастает. Значение артериальной гиперемии связано с повышением функциональных возможностей органа или ткани. Но длительная гиперемия может привести к гипертрофии, гиперплазии и даже к ускорению развития органов или тканей [17].

Венозной гиперемией возникает в результате увеличения кровенаполнения органа или ткани в результате нарушения оттока крови [17, 92. 93]. Венозный застой крови возникает вследствие механических препятствий для оттока крови из микроциркуляторного русла в венозную систему (местная венозная гиперемия) или из-за повышения давления в крупных венах – при лево- или правожелудочковой сердечной недостаточности, при повышении давления в

воротной вене при циррозе печени. В результате — уменьшается артерио-венозная разница давлений, что приводит к замедлению кровотока, линейная скорость кровотока падает; повышается внутрисосудистое давление; происходит расширение сосудов; усиливается фильтрация жидкости из венул и капилляров в ткань. Замедление скорости кровотока увеличивает время контакта крови с тканью и тем самым время диффузии кислорода в ткани. Результаты венозной гиперемии — умеренная гипоксия ткани или органа, застойный стаз и отек. Стаз возникает в результате полная остановка кровотока в сосудах [17, 113]. Различают следующие виды стаза:

1) застойный — результат венозной гиперемии, вызвавшей повышение давления в венозных сосудах вплоть до уравнивания с артериальным (нарушен отток);

2) постишемический — результат ишемии, вызвавшей падения артериального давления до уровня венозного (нарушен приток);

3) истинный или капиллярный стаз — результат изменения вязкости крови и текучести ее по капиллярам [17].

Ишемия возникает в результате уменьшения кровенаполнения органа или ткани вследствие недостаточного притока [17]. Возникает при непроходимости приводящей артерии и отсутствии (или недостаточности) коллатерального притока крови в данную сосудистую территорию. При ишемии снижается приток крови, отток остается равный притоку. Давление в артериолах к периферии от места сужения падает сильно, а в венулах — менее значительно, градиент давлений уменьшен, что приводит к снижению линейной и более сильно объемной скорости кровотока. При ишемии прекращается доставка кислорода и энергетических материалов, кроме того, происходит накопление продуктов обмена веществ. Развивается гипоксия, гиперкапния и местный ацидоз. Количество функционирующих капилляров уменьшается.

Последствием кратковременной ишемии является снижение функциональных характеристик органа, длительной ишемии — гипоксический некробиоз [17].

Несмотря на широкое распространение исследования МЦР методом ЛДФ в клинической практике [286], до сих пор остаются недостаточно изученными изменения при острых состояниях — ДКА на фоне СД-1. Большинство работ демонстрируют изменения микроциркуляции у больных СД-2 [288, 180, 265, 352], а также у пациентов СД-1 на фоне компенсированного заболевания в зависимости от стажа заболевания, вариабельности уровня гликемии и наличия осложнений [154, 101, 248, 258].

В своей работе Николаева Н.В. (2008) демонстрирует нарушение микроциркуляции, исследуемую методом лазерной доплеровской флоуметрии. Сделан вывод, что у детей (возраст от 5 до 17 лет) СД-1 по мере увеличения стажа заболевания и прогрессирования ангиопатий можно выделить 2 фазы изменения состояния микроциркуляторного русла: фазу компенсации и декомпенсации [101]. Так у пациентов СД-1, без осложнений или имеющих одно осложнение, при стаже заболевания до 2-х лет, выявлено незначительное увеличение базального кровотока по сравнению с данными здоровых лиц, а также достоверное снижение нейрогенного тонуса (НТ) и миогенного тонуса (МТ) сосудов. В группе больных СД-1, имеющих более одного осложнения и стаже заболевания от 2 до 9 лет, наоборот наблюдалось — снижение базального кровотока и НТ по сравнению с показателями контроля. Также продемонстрировано, что у больных СД-1 выявлено преобладание активных факторов регулирования микроциркуляции. Однако среди них наблюдается отклонение в сторону эндотелиального и нейрогенного компонентов, в то время как в контрольной группе регуляция микроциркуляции осуществлялась гармонично всеми активными механизмами.

Таким образом, в первые 2 года заболевания сохраняется достаточный уровень потока крови в микроциркуляторном русле с адекватным притоком крови и изменением его оттока, повышением МТ и существенным снижением НТ, низкой эндотелиальной активностью регулирования микрокровоотока и высоким показателем шунтирования (ПШ). Данное состояние можно расценивать как эффективную адаптацию микроциркуляторного русла, включающую эндотелиальные и нейрогенные механизмы. У детей, больных СД-1 с длительным

стажем заболевания (более 2 лет), снижается поток крови в микроциркуляторном русле с преимущественным нарушением притока крови. У этих больных отмечается существенное снижение нейрогенной активности при сохраненной эндотелиальной активности. Высокий ПШ при сниженном показателе микроциркуляции свидетельствует о низкой эффективности микроциркуляторного кровотока (фазе декомпенсации) [101].

Крутиков Е.С. (2016 г) с другими исследователями, доказали, что у больных СД-1 с длительностью заболевания менее 5 лет на нижних конечностях чаще, чем на верхних, выявляется наличие спазма артериальных отделов капилляров и относительная дилатация их переходных отделов. При стаже СД-1 7 лет и более наблюдаются стойкие нарушения архитектоники капиллярной сети, проявляющиеся снижением ее плотности, неравномерностью расположения капилляров и их деформации [154]. Также автором было отмечено, что длительная декомпенсация СД способствует выраженной редукции капиллярной сети, при этом отмечается обратная корреляционная взаимосвязь между содержанием гликированного гемоглобина в крови и плотностью капиллярной сети [154].

Ткачева Е.Н. (2011 г.) в своем исследовании продемонстрировали зависимость изменений микроциркуляции от длительности и тяжести СД [201]. Так учеными были получены следующие данные: у 84% детей СД-1 выявлены нарушения микроциркуляции, характеризующиеся снижением базального кровотока на фоне гипертонуса артериол и прекапилляров, дисбалансом активных механизмов ауторегуляции микроциркуляторного русла с преобладанием эндотелиального и нейрогенного факторов, затруднением венозного оттока, а также замедлением скорости возрастания температуры после окклюзии, степень выраженности которых нарастает по мере увеличения длительности и тяжести заболевания. У 45,3% детей СД-1 имеются нарушения в сосудистой системе глаза и орбиты, характеризующиеся повышением скоростных и резистивных гемодинамических показателей у пациентов со «стажем» диабета от 3 до 5 лет и снижением скорости кровотока на фоне сохраняющегося высокого периферического сопротивления у детей с длительностью заболевания более 5 лет. У 53,5% пациентов СД-1

диагностированы нарушения внутрисочечной гемодинамики, выраженность которых нарастает по мере увеличения длительности заболевания и прогрессирования диабетической нефропатии [201]

Малюжинская Н.В. также утверждает, что нарушения микроциркуляции у детей с СД-1, выявленные с помощью ЛДФ, имеют стадийный характер в зависимости от стажа заболевания [11]. Так у детей, страдающих СД-1 со стажем заболевания менее трех лет наблюдается увеличение средней модуляции кровотока преимущественно за счет пассивных механизмов регуляции кровотока в зоне без артериовенозных анастомозов (тыльная поверхность предплечья) и снижение эндотелиально-зависимого компонента тонуса в зоне, богатой артериовенозными анастомозами (ладонная поверхность дистальной фаланги 2 пальца кисти). При увеличении стажа заболевания наблюдается уменьшение амплитуд активных тонус-формирующих факторов в эндотелиальном и миогенном диапазонах и увеличение амплитуд дыхательных и сердечных ритмов, признаки застойно-ишемической формы расстройства МЦР в дистальных отделах верхних конечностей [11].

Тонеева А.Ю. (2005 г.), в ходе исследования выявила данные, демонстрирующие, что по мере ухудшения гликемического контроля отмечается интенсификация кровотока в микроциркуляторном русле в целом и снижение - в дистальных отделах нижних конечностей на фоне нарушения механизмов регуляции микроциркуляции [202]. Автором также была отмечена зависимость микроциркуляции от стажа заболевания: менее трех лет — изменения микрогемодинамики в целом характеризовались повышением интенсивности микроциркуляции, моторной активности микрососудов и активизацией механизмов регуляции. По мере увеличения давности заболевания эти показатели, оставаясь выше, чем в контроле (здоровые лица), имели тенденцию к снижению. Описанные изменения могут свидетельствовать об усилении вазомоторных механизмов регуляции тканевого кровотока в период «адаптации к заболеванию» и его стабилизации в последующем. При анализе амплитудно-частотного спектра ЛДФ-граммы детей с давностью заболевания менее 3 лет в общей

микрогемоциркуляции отмечалось увеличение вклада в сигнал всех компонентов амплитудно-частотного спектра, но в большей степени характеризующих миогенную и эндотелиальную активность. Увеличение стажа болезни более 3 лет сопровождалось постепенным, равномерным снижением этих показателей. Очевидно, это обусловлено поражением гладкомышечных и эндотелиальных структур МЦР. Отмеченные изменения прогрессировали по мере увеличения давности заболевания [202].

Нарушения МЦР при ДКА у пациентов СД-1 были изучены Переваловой Е.Б. (2009 г.) [156]. Автором выявлено что у пациентов СД-1 при кетоацидозе наряду с усилением капиллярного кровотока, характеризующимся увеличением показателей перфузии, выявлено снижение вклада эндотелиальных факторов в регуляцию тонуса на 5-е сутки госпитализации [156].

Раннее возникновение нарушений кровотока в системе микроциркуляции, которая принимает на себя первый удар при возникновении патологического процесса, может способствовать появлению и/или прогрессированию морфологических признаков заболевания: вносит дополнительный вклад в повышение артериального давления за счет возрастания вязкостно-динамического сопротивления потоку крови, усиление ухудшения перфузии органов и тканей [191].

Таким образом, представления о вкладе нарушения микроциркуляции при кетоацидозе в формирование диабетического сердца нельзя считать полными, и требует дальнейшего изучения.

ГЛАВА 2

ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая организация работы

В настоящей работе представлены результаты обследования 204 пациентов с СД-1, которые находились на лечении в терапевтическом отделении ГУЗ «Городская клиническая больница №1» и Краевом эндокринологическом центре ГУЗ «Краевая клиническая больница» г. Читы и 30 практически здоровых лиц проведенного в течение 2007-2015 г. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Ультразвуковое исследование сердца осуществлялось в отделении функциональной диагностики соответствующих клиник. Суточное мониторирование ЭКГ проводилось с помощью мониторного комплекса «Astrocard» ЗАО Медитек с одноименным программным обеспечением. Исследование параметров микроциркуляции проведено на базе ГУЗ «Городская клиническая больница №1». Изучение агрегации тромбоцитов проведено на базе лаборатории физиологии и патологии иммунитета и гемостаза НИИ молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академии» Минздрава России, заведующим лабораторией, д.м.н., профессором кафедры нормальной физиологии А.В. Солповым. Исследование содержания адениловых нуклеотидов в мембранах эритроцитов, уровней неэстерифицированных жирных кислот и глицерола в сыворотке крови, эндотелина-1, нитратов, нитритов, суммарных метаболитов оксида азота, эндотелиоцитов, активности фактора фон

Виллебранда осуществлялось в лаборатории экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии НИИ молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академии» Минздрава России, заведующим лабораторией, с.н.с, к.м.н. Терешковым П.П.

2.2. Характеристика клинических групп больных

Критерии включения в исследование:

- Больные СД-1 в возрасте старше 18 и младше 50 лет;

Критерии исключения из исследования:

- сахарный диабет 2 типа;
- другие специфические типы сахарного диабета;
- врожденные и приобретенные пороки сердца;
- некоронарогенные заболевания миокарда (эндокардиты, миокардиты и перикардиты различной этиологии; кардиомиопатия);
- нарушения ритма сердца в анамнезе;
- сопутствующий диагноз ИБС;
- эссенциальная и симптоматические артериальные гипертензии;
- полинейропатия недиабетического генеза;
- прием препаратов, влияющих на сердечный ритм;
- заболевания соединительной ткани;
- острые нарушения мозгового кровообращения;
- хроническая болезнь почек С2-5 ст.;
- хроническая печеночная недостаточность;
- злокачественные заболевания;
- болезни крови и анемии различного генеза;
- хроническая обструктивная болезнь легких со средней и тяжелой степенью дыхательной недостаточности;

- бронхиальная астма с средней и тяжелой степенью дыхательной недостаточности;
- заболевания, сопровождающиеся легочной гипертензией;
- сопутствующие другие эндокринные заболевания: дисфункция щитовидной железы, паращитовидных желез, надпочечников;
- воспалительные заболевания (острые и хронические в стадии обострения);
- хронический алкоголизм;
- беременность;
- пролиферативная стадия ретинопатии;
- воспалительные заболевания (острые, хронические в стадии обострения);
- диабетическая кардиомиопатия в анамнезе;
- ожирение II и III степени.

В исследование включено 204 пациента СД-1. Группа больных СД-1, осложненным ДКА составила 135 чел. (74 мужчин и 61 женщина). Группа пациентов СД-1 без ДКА была представлена 69 лицами (41 мужчина и 28 женщин) (рис.1).

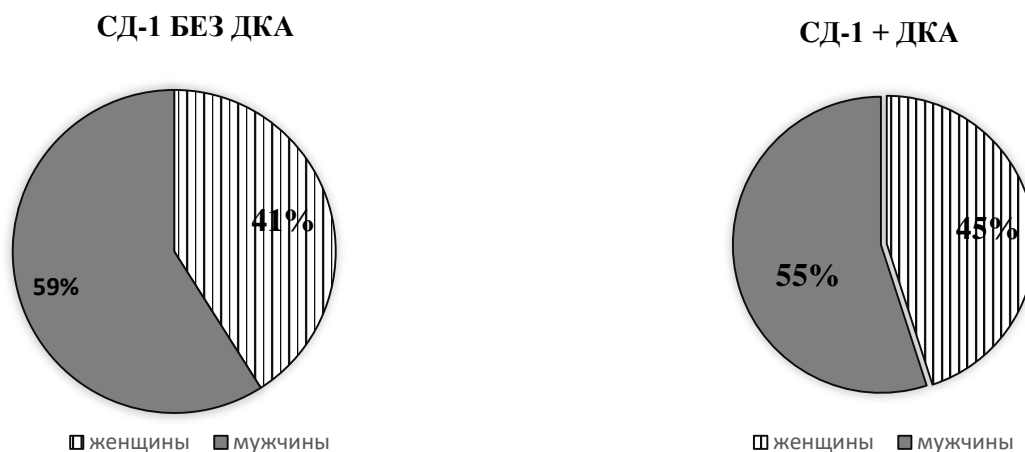


Рис. 1. Распределение больных СД-1 в зависимости от пола.

Распределение больных по полу и возрасту представлено в таблице 1.

В группе пациентов СД-1, осложненным ДКА, как среди мужчин, так и среди женщин, преобладала возрастная категория от 20 до 30 лет. У пациентов с

СД-1 без ДКА отмечена аналогичная тенденция не зависимо от гендерной принадлежности. Средний возраст пациентов СД-1 составил 26,0 [22,0; 32,0] лет.

Диагноз СД-1 и ДКА выставлялся на основании национальных рекомендаций по диагностике и лечению больных СД, базирующихся на терапевтических стандартах, принятых ВОЗ [6].

Таблица 1

Распределение больных СД-1 по полу и возрасту

Возраст, года	Мужчины		Статистическая значимость	Женщины		Статистическая значимость
	СД-1 без ДКА	СД-1+ДКА		СД-1 без ДКА	СД-1+ДКА	
	Кол-во	Кол-во		Кол-во	Кол-во	
Менее 20	14,3% (4/28)	15,5% (11/74)	$\chi^2=0,318$; df = 3; p=0,957	19,5% (8/41)	14,8% (9/61)	$\chi^2=1,970$; df = 3; p=0,579
20-30	50% (14/28)	43,2% (32/71)		53,6% (22/41)	52,4% (32/61)	
31-40	28,6% (8/28)	24,3% (18/71)		22% (9/41)	31,1% (19/61)	
41-50	7,1% (2/28)	4,1% (3/71)		4,9% (2/41)	1,6% (1/61)	

Распределение больных СД-1 без ДКА в зависимости от длительности заболевания представлена в таблице 2.

Таблица 2

Распределение больных СД-1 с ДКА в зависимости от длительности заболевания

Длительность заболевания	мужчины	женщины	Статистическая значимость
	кол-во	кол-во	
ВВ	42,6% (26/61)	40,5% (30/74)	$\chi^2=0,260$; df = 3; p=0,993
до 1 года	21,3% (13/61)	22,9% (17/74)	
1-5 лет	22,9% (14/61)	23% (17/74)	
6-10 лет	11,5% (7/61)	10,8% (8/74)	
11-15 лет	1,6% (1/61)	2,7% (2/74)	

В структуре исследуемой совокупности среди больных СД-1, осложненным ДКА преобладали пациенты с наименьшим стажем СД-1: 22,2% до одного года и 22,9% - от одного года до пяти лет. Обращает на себя внимание, что впервые выявленный СД-1 составил 41,5%. Различий в гендерном аспекте между стажем СД-1 не было. Стаж у пациентов с сахарным диабетом, осложненным ДКА, составил 1,0 [0,2; 4,0] лет.

Таблица 3

Распределение больных СД-1 без ДКА в зависимости от длительности заболевания

Длительность заболевания	мужчины	женщины	Статистическая значимость
	КОЛ-ВО	КОЛ-ВО	
до 1 года	24,4% (10/41)	17,8% (5/28)	$\chi^2=1,338$; $df = 3$; $p=0,721$
1-5 лет	43,9% (18/41)	53,5% (15/28)	
6-10 лет	29,2% (12/41)	28,7% (8/28)	
11-15 лет	2,5% (1/41)	0	

У пациентов СД-1 без ДКА медиана стажа СД-1 была статистически выше чем в группе СД-1, осложненным ДКА, и составила 3,0 [2,0; 6,0], $U = 2624,0$; $p < 0,001$.

При проведении анализа пациентов, сравнения исследуемых групп, а также факторов риска, лабораторных и анамнестических данных, нами были получены следующие данные, представленные в таблице 4.

Всем больным помимо сбора анамнеза и физикального исследования проводилось комплексное лабораторное и инструментальное обследование. Среди лабораторных показателей определялись следующие: клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови (билирубин, мочевины, креатинин, общий белок, АСТ, АЛТ, амилаза), липидный спектр крови, ионограмма, показатели КЩС крови, гликемический профиль крови, наличие ацетона, глюкозы в моче, проба Нечипоренко, содержание гликированного гемоглобина и С-пептида крови

(последний определяли у пациентов с впервые выявленным заболеванием), определение суточной протеинурии и (или) микроальбуминурии.

Таблица 4

Клинические характеристики пациентов СД-1 в зависимости от наличия ДКА

Клинические характеристики	СД-1, без ДКА (n=69)	СД-1+ДКА (n=135)	p
Возраст (Ме [P25-P75])	28 [22,0; 32,0]	26 [22,0; 32,0]	U = 4602,5; p = 0,96
Стаж СД-1 (Ме [P25-P75])	3,0 [2,0; 6,0]	1,0 [0;4,0]	U = 2624,0; p < 0,001
ИМТ, (Ме [P25-P75])	23,6 [21,4;24,9]	23,0 [21,46; 24,1]	U = 3933,0; p = 0,06
Курение, % (n)	21,7% (15/69)	17,0% (23/135)	$\chi^2 = 0,67$; p = 0,42
Наследственность, % (n)	17,4% (12/69)	18,5% (25/135)	$\chi^2 = 0,039$; p = 0,84
НbA1C,%	8,3 [7,1;9,7]	8,6 [7,6;10,2]	U = 4262,5; p = 0,28
Калий, мкм/л	4,3 [3,9;4,6]	3,38 [2,70;3,90]	U = 943; p < 0,001
Хлор, мкм/л	102,0 [99,0;105]	102 [100,0;103,0]	U = 0,024; p = 0,98
Натрий, мкм/л	138 [136,0;140,0]	138 [131;143]	U = 0,96; p = 0,33
Креатинин, мкм/л	75,5 [68,0; 88,5]	82,0 [65,0; 93,1]	U = 1864; p = 0,59
ОХС	4,55 [3,50;5,96]	4,38 [3,37;4,98]	U = 3930,0; p = 0,094
ХС-ЛПНП	2,83 [2,0;3,85]	2,7 [1,8;3,03]	U = 3657,5; p = 0,018
ХС-ЛПОНП	0,51 [0,46;0,63]	0,7 [0,56;0,84]	U = 2919,0; p < 0,001
ХС-ЛПВП	1,23 [1,08;1,47]	1,0 [0,98; 1,25]	U = 3439,0; p = 0,003
<u>ТАГ</u>	<u>1,13 [1,03;1,38]</u>	<u>1,51 [1,24;1,86]</u>	<u>U = 2904,5; p < 0,001</u>

Примечание: U – критерий Манна-Уитни; χ^2 – критерий Хи-квадрат; p – уровень значимости; НbA1C- гликированный гемоглобин; ОХС – общий холестерин; ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС-ЛПОНП – холестерин липопротеинов очень низкой плотности; ТАГ – триглицериды.

Среди инструментальных исследований проводились рентгенография органов грудной клетки, стандартная электрокардиография, ультразвуковое

исследование органов брюшной полости и почек. Также пациентам осуществлялось офтальмоскопическое и неврологическое обследование. На основании полученных данных определяли наличие диабетических ангиопатий.

Обращает на себя внимание сопоставимость исследуемых групп по таким факторам риска как наследственность, курение, избыточный вес. Уровень гликированного гемоглобина был несколько выше у пациентов СД-1, осложненным ДКА, но не имел статистической разницы с контрольной группой. Уровень гликированного гемоглобина крови у пациентов с впервые выявленным СД-1, осложненным ДКА, был статистически выше, чем у пациентов с ранее установленным диагнозом — СД-1 и контрольной группы, и составил, в среднем, 11,9 [8,7; 12,1] ($p < 0,001$).

Из наиболее значимых биохимических показателей и параметров ионограммы следует выделить снижение уровня калия в крови пациентов СД-1, осложненным ДКА в 1,3 раза ($p < 0,001$), что не противоречит данным литературы и соответствует патогенезу заболевания [4, 5, 6]. При определении липидного спектра крови в обеих группах были выявлены следующие отклонения (табл. 4): содержание ОХС в исследуемых группах не имело различий. Тогда как отмечено, снижение фракций ХС-ЛПНП и ХС-ЛПВП на 4,6% ($p = 0,018$) и 18,6% ($p = 0,003$) соответственно по сравнению с аналогичными показателями группы пациентов СД-1 без ДКА. Тогда как уровень ХС-ЛПОНП и ТАГ был выше на 37,3% ($p < 0,001$) и 33,6% ($p < 0,001$) соответственно.

На основании гликемического профиля крови всем пациентам рассчитывалась среднесуточная гликемия, которая определялась, как среднее арифметическое по 3-6 замерам в течение суток (в зависимости от тяжести состояния) (табл.5).

Показатели среднесуточной гликемии у больных СД-1, осложненным ДКА
в динамике

Среднесуточная гликемия	СД-1 + ДКА	СД-1 без ДКА	Статистическая значимость
1 сутки	14,5 [12,4;15,7]	6,1 [5,4;7,4]	U = 842; p < 0,001
5 сутки	10,9 [7,8;11,2]		U = 936; p < 0,001
10 сутки	6,2 [5,7;6,8]		U = 1834; p = 0,69

У больных с впервые выявленным СД-1, осложненным ДКА, содержание С-пептида в крови составляло 0,90 [0,84; 0,98] нг/мл (при норме от 0,9 до 4,0 нг/мл).

Среди пациентов с впервые установленным диагнозом СД-1 (41,3% (56/135) период клинических проявлений заболевания до обращения за медицинской помощью составил, преимущественно, от одного до шести месяцев.

При изучении же клинической картины выявлены следующие основные симптомы (табл. 6).

Таблица 6

Клиническая симптоматика СД-1, осложнённого ДКА

Симптомы	Количество	%
Потеря в весе	32/135	23,7%
Сухость во рту	51/135	37,8%
Жажда	135/135	100%
Полиурия	56/135	41,5%
Повышенная утомляемость, общая слабость	89/135	65,9%
Рецидивирующий фурункулез	16/135	11,9%
Боли в верхних отделах живота	6/135	4,4%
Одышка	32/135	16,3%
Тошнота	102/135	75,6%
Рвота желудочным содержимым	44/135	32,6%
Судороги в мышцах нижних конечностей	5/135	3,7%

Обращает на себя внимание, что потеря в весе характерна для пациентов с впервые выявленным СД-1 (57,1%).

Временной период с момента появления клинических симптомов заболевания (представленных выше) до госпитализации у пациентов СД-1 с ранее установленном диагнозе составил от одного до четырнадцати дней.

В исследование включены пациенты с следующими причинами декомпенсации СД-1: у 56 (41,5%) человек – впервые выявленный СД-1, у 12 (8,6%) – прием алкоголя, у 35 (25,6%) – погрешности в диете, у 32 (24,3%) – неадекватная доза вводимого инсулина, в т.ч. некомплайентные пациенты, неудачный подбор доз на помпе или шприц-ручках.



Рис.2. Причины декомпенсации СД-1.

На фоне проводимого лечения (инсулинотерапия, дегидратационная терапия, антибактериальная терапия, гипербарическая оксигенация), кетоацидоз был купирован, в среднем, на 5-е сутки госпитализации.

Следующим этапом были проанализированы возможные диабетические осложнения: всем пациентам было проведено обследование на наличие или отсутствие МАУ, осмотр глазного дна офтальмологом, и обследование

неврологического статуса пациента на выявление диабетической нейропатии (консультация невролога).

В нашем исследовании выявлено ХБП 1 ст. у 23 пациентов с ДКА (табл. 7). При этом уровень микроальбуминурии (МАУ) у этих пациентов соответствовал 1 уровню (А1) и не превышал <30 мг/г.

Стадии диабетической ретинопатии (ДР), выявленные в нашем исследовании также приведены в таблице 7. Обращает внимание, что 3 (пролиферативная) и 4 (терминальная) стадия диабетической ретинопатии (терминальная), сопровождающиеся неоваскуляризацией диска зрительного нерва и других отделов сетчатки, гемофтальмом, развитием вторичной рубцозной глаукомы, а также тракционного синдрома, приводящее к отслойке сетчатки, в нашем исследовании не выявлено. Диабетическая непролиферативная и препролиферативная ретинопатия, проявлением которых явились изменения, выявленные при осмотре глазного дна: микроаневризмы, отек сетчатки, твердые и мягкие экссудативные очаги, венозные аномалии, встречались в 3% и 1,5% случаев соответственно у пациентов СД-1, осложненным ДКА, и в 7,2% и 1,5% случаев соответственно у больных СД-1 без ДКА ($\chi^2=1,555$; $df = 4$; $p=0,817$).

Таблица 7

Диабетические осложнения в пациентов СД-1

Диабетические осложнения	СД-1 без ДКА	СД-1 + ДКА	Статистическая значимость
ХБП С1 (А2)	17,4% (12/69)	17,0% (23/135)	$\chi^2 = 1,555$; $df = 4$; $p = 0,817$
ДР, 1 ст,	7,2% (5/69)	3,0 % (4/135)	
ДР, 2 ст	1,5% (1/69)	1,5% (2/135)	
ДПН, сенсо-моторная форма	5,8% (4/69)	4,4% (6/135)	
ДПН, кардиоваскулярная форма	14,5% (10/69)	9,6% (13/135)	

Примечание: р — значимость отличий между всеми группами; ДР — диабетическая ретинопатия; ХБП — хроническая болезнь почек; С1 — СКФ > 90 мл/мин/1,73 м²); А2 — уровень альбуминурии; ДПН — диабетическая полинейропатия.

При диагностике нейропатии у больных с СД-1 определялись следующие формы нарушения чувствительности [6]: сенсорная и моторная (табл. 7). Диагностика автономной (вегетативной) диабетической кардиоваскулярной нейропатии пациентам СД-1 с ДКА проводилась в среднем на 5-е сутки, после купирования ДКА, учитывая необходимость агрессивной лекарственной терапии при поступлении. Всем пациентам проводились обязательные тесты, в соответствии с клиническими рекомендациями «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» [6].

Проводились тесты: ортостатическая проба (тест Шелонга - снижение систолического АД ≥ 30 мм. рт. ст. при перемене положения тела с горизонтального на вертикальное); изменение частоты сердечных сокращений при медленном глубоком дыхании (6 в минуту) - разница между минимальной и максимальной ЧСС в 10 ударов и менее (норма >15); проба Вальсальвы – отсутствие увеличения ЧСС при натуживании более чем на 10 уд/мин.; дополнительные: холтеровское мониторирование ЭКГ – разница между макс. и мин. ЧСС в течение суток ≤ 14 уд/мин.; ЭКГ в пробе Вальсальвы – отношение макс. RR к мин. RR $\leq 1,2$. Диагноз автономной диабетической кардиоваскулярной нейропатии выставлялся при наличии 3 положительных проб [6].

На основании вышеуказанных тестов у 23 обследованных нами больных с СД-1 установлена автономная (вегетативная) диабетическая кардиоваскулярная нейропатия (табл. 7). Из таблицы следует, что данное осложнение встречалось у 14,5% больных СД-1 без ДКА (со стажем СД более 5 лет), и в 9,6% у больных с СД-1, осложненным ДКА (с ранее установленным диагнозом).

Более чем половина обследуемых имели сопутствующую патологию (59,4% и 55,6 % соответственно в группе пациентов СД-1 без ДКА и СД-1,

ос ложненным ДКА). Структура сопутствующей патологии представлена в таблице 8.

Более чем половина обследуемых имели сопутствующую патологию 59,4% и 55,6 % соответственно в группе пациентов СД-1 без ДКА и СД-1, ос ложненным ДКА). Структура сопутствующей патологии в исследуемых группах статистически значимо не различалась ($\chi^2 = 4,291$; $df = 8$; $p > 0,05$) (табл. 8).

Таблица 8

Структура сопутствующей патологии у пациентов СД-1

Нозологическая форма	СД-1 без ДКА	СД-1 + ДКА	Статистическая значимость
Хронический пиелонефрит	21,7% (15/69)	15,6% (21/135)	$\chi^2 = 4,291$; $df = 8$; $p > 0,05$
Хронический панкреатит	17,4% (12/69)	16,3% (22/135)	
Хроническая анемия	1,5% (1/69)	2,2% (3/135)	
Бронхиальная астма	4,3% (3/69)	1,5% (2/135)	
ХОБЛ	1,5% (1/69)	1,5% (2/135)	
Патология щитовидной железы (эутиреоз)	11,6% (8/69)	11,9% (16/135)	
Хронический гастрит	8,7% (6/69)	8,9% (12/135)	
Язвенная болезнь	-	0,7% (1/135)	
Псориаз	1,5% (1/69)	-	

Достаточно часто встречались такие нозологические формы как: хронический пиелонефрит, хронический панкреатит и патология щитовидной железы (с компенсированной функцией). Необходимо отметить, что такие заболевания, как хронический пиелонефрит, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, язвенная болезнь, хроническая железодефицитная анемия легкой степени тяжести, псориаз были в стадии ремиссии. У одной

пациентки (0,7%) на фоне декомпенсации СД-1 в стационаре на 7-е сутки развилась госпитальная пневмония.

В нашем исследовании была предпринята попытка сопоставления исследуемых параметров в группах пациентов СД-1, осложненным ДКА в зависимости от тяжести кетоацидоза. Таким образом, все пациенты СД-1, осложненным ДКА были разделены на 2 группы: 1-группа – СД-1, осложненным ДКА легкой степени (68%; 92/135) и 2-группа – СД-1, осложненной ДКА умеренной и тяжелой степени (32% (43/135) (рис.3).

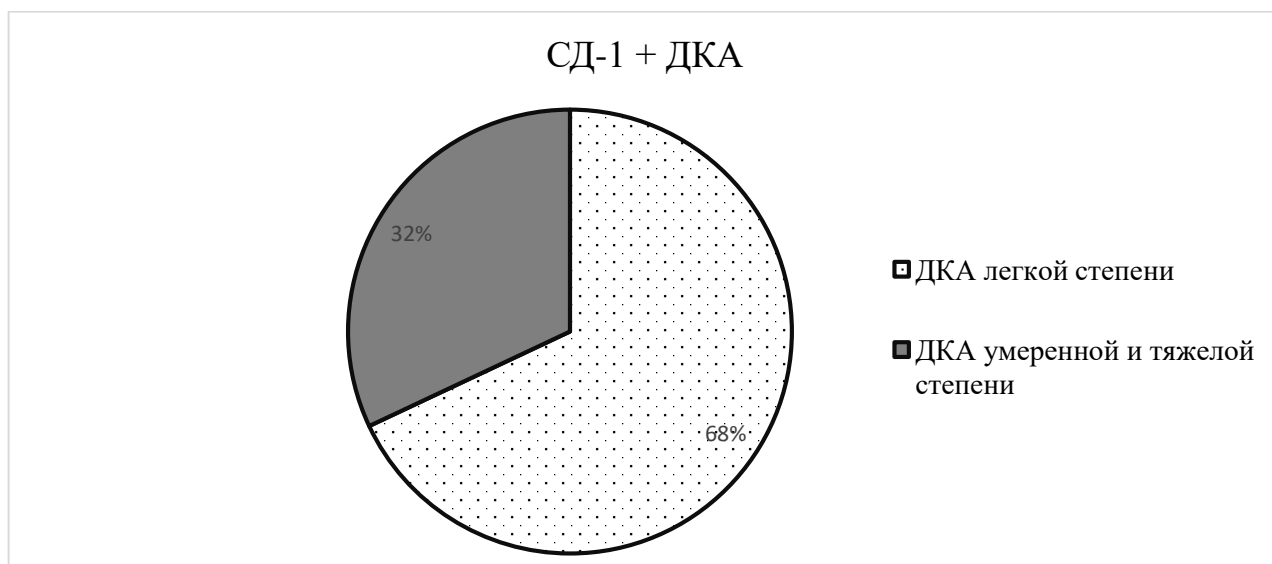


Рис.3. Распределение больных СД-1 в зависимости от тяжести ДКА.

Во всех исследуемых группах была выявлена выраженная гипергликемия $> 13,0$ мм/л и кетонурия ++ и более (качественный метод определения кетоновых тел). Таким образом, основными критериями для диагностики степени тяжести ДКА явились следующие критерии: рН венозной крови и бикарбонаты (HCO_3^-) (табл.9).

Значения pH и бикарбонатов в крови больных СД-1 с ДКА в зависимости от тяжести кетоацидоза, медиана [Q₁; Q₃]

Критерий	ДКА легкой степени n=92	ДКА умеренной и тяжелой степени n=43	Статистическая значимость
pH	7,27 [7,26; 7,29]	7,10 [6,90;7,17]	U=25,0; p<0,001
HCO ₃ ⁻	16,84 [16,0;17,62]	12,34 [10,2;13,74]	U=16,0; p<0,001

Контрольная группа состояла из 30 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту, не имеющих факторов риска по СД. У представителей этой группы проводился забор крови для оценки показателей эндотелиальной дисфункции, сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, спектрального состава высших жирных кислот, а также изучалось состояние микроциркуляции с помощью ЛДФ-метрии и исследовалась кардиогемодинамика с помощью ЭхоКГ. В группу контроля были включены лица, у которых по клиническим, лабораторным и инструментальным исследованиям не было выявлено отклонений.

2.3. Методы исследования

Эхокардиографическое исследование

Эхокардиографическое исследование проводили на аппарате «VIVID – S5» по стандартной методике. Измерения проводились в шести последовательных циклах с последующим усреднением полученных данных [41, 7].

Определялись следующие показатели:

- ✓ Размер левого предсердия (ЛП) в диастолу, мм по длинной оси; в 4-х камерной позиции: продольный и поперечный размер ЛП, мм;
- ✓ Индексированный объем ЛП (ИОЛП), который рассчитывался по формуле: ИОЛП = объем ЛП / ППТ, где объем ЛП определялся по методу дисков в четырехкамерной позиции, ППТ - площади поверхности тела. Пороговое значение >18,5 мл/м² (муж.) и 16,5 мл/м² (жен.);
- ✓ Конечный систолический и конечный диастолический размеры левого желудочка (КСР и КДР ЛЖ, соответственно), мм.;

- ✓ Конечный систолический и конечный диастолический объемы левого желудочка по Teichgolz [7] (КСО и КДО соответственно), мл: $КСО = 7,0 / (2,4 + КСР) \times КСР^3$; $КДО = 7,0 / (2,4 + КДР) \times КДР^3$; Рассчитывали КСО и КДО по отношению к площади поверхности тела по формулам: КСО/ППТ и КДО/ППТ, мл/м², где ППТ – площадь поверхности тела в 38 м², определяемая по формуле: $0,007184 \times Вес^{0,423} \times Рост^{0,725}$, где Р – рост (см), В – вес (кг) [7];
- ✓ Фракция выброса (ФВ) левого желудочка, % по формуле: $ФВ = (КДО - КСО) / КДО \times 100\%$
- ✓ Толщина в диастолу межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка (ТМЖП и ТЗС ЛЖ, соответственно), мм;
- ✓ Индекс относительной толщины стенки левого желудочка (ИОТС ЛЖ): $ИОТС ЛЖ = 2 \times ТЗС_{д} / КДР ЛЖ$ [7];
- ✓ Массу миокарда левого желудочка в граммах определяли по двум формулам: по формуле Penn-convention $ММЛЖ = 1,04 \times [(ТМЖП_{д} + ТЗС_{д} + КДР)^3 - КДР^3] - 13,6$ [7];
- ✓ $ММЛЖ = 1,04 \times [(ТМЖП_{д} + ТЗС_{д} + КДР)^3 - КДР^3] - 13,6$. За верхнюю границу принимали значение у женщин 162 гр, у мужчин до 180 гр.
- ✓ Рассчитывался индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) по формуле: $ИММЛЖ = ММЛЖ / ППТ$, г/м². За верхнюю границу нормальных значений принималась величина 95 г/м² для женщин и 115 г/м² для мужчин [7];
- ✓ Систолическое укорочение %: $СУ = [(КДР ЛЖ - КСР ЛЖ) / КДО] \times 100\%$.
- ✓ Ударный объем левого желудочка (УО ЛЖ), мл;
- ✓ Минутный объем сердца (МО), л;

Диастолическую функцию ЛЖ оценивали при исследовании трансмитрального кровотока с помощью определения скоростных показателей кровотока с расчетом градиента давления между полостью ЛЖ и полостью ЛП (на основании уравнения Бернулли) и в режиме непрерывно-волнового доплера из апикального доступа в 4-камерном сечении при положении контрольного (стрибируемого) объема на уровне концов створок митрального клапана [87, 411].

Определялись следующие величины:

- ✓ максимальная скорость потока быстрого наполнения (E), м/с;
- ✓ максимальная скорость потока атриального наполнения (A), м/с;
- ✓ отношение E/A, усл. ед.;
- ✓ время замедления раннего диастолического наполнения левого желудочка (DTe), (фаза медленного наполнения - ФМН), мс.;
- ✓ время изоволюметрического расслабления (IVRT, ВИВР): интервал от момента окончания аортального потока до начала трансмитрального потока, мс.;
- ✓ TR — скорость потока трикуспидальной регургитации, м/с [87].

Кроме определения значений отдельных параметров трансмитрального потока проводилось определение типа спектра потока.

Для этого использовались следующие критерии:

- ✓ нормальный тип: E/A = 1,0 – 2,0; ВИВР ЛЖ = 50 – 60 мс; ФМН ЛЖ > 170 мс;
- ✓ гипертрофический тип: E/A < 1,0; ВИВР ЛЖ > 60 мс; ФМН < 170 мс;
- ✓ псевдонормальный тип: E/A = 1,0 – 2,0; ВИВР ЛЖ < 50 мс; ФМН → 0;
- ✓ декомпенсированный тип: E/A > 2,0; ВИВР ЛЖ < 50 мс; ФМН → 0 [7].

У всех пациентов оценивали диастолическую функцию ЛЖ в соответствии со старыми рекомендациями АОЭ/ЕОЭ-2009 (учитывая диапазон времени набора пациентов). По рекомендациям АОЭ/ЕОЭ-2009 нормальной диастолической функцией ЛЖ считается, если скорость медиальной части фиброзного кольца митрального клапана в импульсном режиме доплеровской визуализации тканей $E_m \geq 8$ см/с, латеральная $E_m \geq 10$ см/с, индекс объема левого предсердия менее 34 мл/м²; TR (скорость потока трикуспидальной регургитации) менее 2,8 м/с [87].

Холтеровское мониторирование ЭКГ с анализом параметров variability ритма сердца

Суточное мониторирование ЭКГ проводилось с помощью мониторного комплекса “Astrocard” ЗАО Медитек с одноименным программным обеспечением.

Запись коротких участков ЭКГ выполнялась с соблюдением следующих условий: начало обследования не ранее чем через 1,5-2 часа после еды, в тихой

затененной комнате, в положении больного лежа на спине, в состоянии бодрствования, после периода адаптации в течение 5-10 минут.

На основании результатов холтеровского мониторирования ЭКГ проводился автоматизированный анализ спектральных, временных и геометрических показателей variability ритма сердца [80].

В нашем исследовании проводился анализ следующих спектральных показателей:

LF, мс^2 - мощность в диапазоне низких частот (0,04-0,15 Гц) – маркер симпатических механизмов регуляции;

HF, мс^2 - мощность в диапазоне высоких частот (0,15-0,4 Гц) – маркер вагусных влияний;

LF/HF – показатель баланса симпатической и парасимпатической активности;

VLF, мс^2 - мощность в диапазоне очень низких частот (0,003-0,04 Гц) – маркер церебральной симпатико-адреналовой активности;

Tr, мс^2 - общая мощность колебаний длительности интервалов R-R – интегральный показатель, характеризующий ВРС в целом, отражает воздействие как симпатического, так и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы.

Во временной области оценивались:

SDNN, мс – стандартное отклонение величин нормальных интервалов R-R – интегральный показатель баланса двух частей вегетативной нервной системы;

SDANN, мс – стандартное отклонение от средних длительностей синусовых интервалов R-R, рассчитанных на всех 5-минутных участках записи ЭКГ;

SDNN index, мс – средняя для стандартных отклонений от средних значений продолжительности синусовых интервалов R-R на всех 5-минутных участках записи ЭКГ;

pNN50, % - доля последовательных интервалов N-N, различие между которыми превышает 50 мс ;

rMSSD, мс – квадратный корень из среднего квадратов разностей величин последовательных пар интервалов N-N. Значения двух последних показателей

определяются преимущественно влиянием парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

Геометрические показатели:

TINN, мс – индекс триангулярной интерполяции гистограммы интервалов R-R.

Исследование показателей энергетического обмена

1. Определение общего уровня НЭЖК в сыворотке крови

Для определения общего уровня НЭЖК использовали колориметрический метод определения медных солей [167].

2. Определение уровень глицерола в сыворотке крови

Уровень глицерола в сыворотке крови определяли методом ферментативного фотометрического теста с глицерол-3-фосфатодексазой [417, 448]. Коэффициент для перевода мг% в ммоль/л - 0,1086

3. Определение концентрации АТФ в мембранах эритроцитов.

Концентрацию АТФ в эритроцитах определяли по методу П.М. Явербаума и соавт. (1984) [230.].

4. Определение концентрации АДФ и АМФ в мембранах эритроцитов.

Концентрации АДФ и АМФ в эритроцитах определяли по методике H.U. Bergmeyer (1965) [259].

Оценка эндотелиальной функции

1. Нитроксидпродуцирующую способность эндотелия оценивали по содержанию стабильных метаболитов оксида азота по методу Голикова П.П. (2004) [55].

2. Определение концентрации эндотелина-1 в плазме крови проводили методом иммуноферментного анализа с помощью набора “ENDOTELIN (1-21), Biomedica Group» (Вена, Австрия), измеряли в фмоль/л.

3. Определение циркулирующих эндотелиальных клеток проводили методом морфологической идентификации ЦЭК (по Hladovec J., 1978; Петрищев Н.Н., 2001). [348, 66].

4. Исследование активности фактора фон-Виллебранда.

Активную форму фактора Виллебранда определяли методом иммуноферментного анализа с использованием набора фирмы Sekisui Diagnostics

(American Diagnostica, США). Измерение проводили на планшетном фотометре «Эксперт-96» (ASYS HI TECH, Австрия).

Определение агрегационных свойств тромбоцитов

Агрегацию тромбоцитов исследовали с использованием двуканального лазерного анализатора агрегации тромбоцитов «Биола» (модель LA230, Россия) с помощью стандартного турбидометрического метода, а также метода, основанного на анализе флуктуаций светопропускания, вызванных случайным изменением числа частиц в оптическом канале [126]. Процесс агрегации тромбоцитов регистрировался в виде двух кривых: кривая среднего размера агрегатов и кривая светопропускания. Обе кривые отображались на экране монитора компьютера, сопряженного с агрегометром. При проведении спонтанной и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов учитывались следующие показатели агрегатограмм: степень агрегации и скорость агрегации.

Определение параметров агрегации тромбоцитов по кривой среднего размера агрегатов:

- степень агрегации тромбоцитов определяется как максимальное значение среднего размера агрегатов и измеряется в относительных единицах (отн. ед);
- скорость агрегации тромбоцитов определяется как максимальный наклон кривой среднего размера агрегатов и измеряется в относительных единицах в минуту (отн. ед/мин).

Определение параметров агрегации тромбоцитов по кривой светопропускания:

- степень агрегации тромбоцитов определяется как максимальное приращение светопропускания и измеряется в процентах (%);
- скорость агрегации тромбоцитов определяется как максимальный наклон кривой светопропускания и измеряется в процентах в минуту (%/мин.).

Определение фракционного состава высших жирных кислот в сыворотке крови

Экстракцию липидов из сыворотки крови проводили методом Folch J.A. (1957) смесью хлороформ: метанол = 2:1 [333]. Липидный экстракт отмывали

путем добавления 0,73% водного раствора хлорида натрия в объеме, равном 0,2 от объема липидного экстракта. Пробу энергично перемешивали и затем подвергали расслоению путем отстаивания. После этого система разделялась на две фазы без образования промежуточного слоя. Верхнюю водно-метанольную фазу тщательно декантировали вакуумным отсосом. Растворитель удаляли в вакууме на роторном испарителе с температурой водяной бани 40 - 45° С. После упаривания осуществляли метилирование жирных кислот по К.М. Синяк и соавт. (1976). Метилловые эфиры очищали в тонких слоях силикагеля в хроматографической системе гексан: диэтиловый эфир: ледяная уксусная кислота (90: 10: 1 по объему), затем экстрагировали их смесью хлороформ: метанол (8:1) и анализировали на газовом хроматографе «Кристалл-2000М» (Россия) с плазменно-ионизационным детектором. В работе использовали капиллярную колонку FFAP. Разделение выполняли в изотермическом режиме функционирования термостата колонок при температуре 176° С, температуре инжектора 250° С. Скорость потока газа-носителя (азот) – 20 мл/мин. Для калибровки прибора применяли стандартные смеси метиловых эфиров жирных кислот фирмы «Sigma» (USA). Обсчет, идентификация пиков проводилась с помощью программно-аппаратного комплекса «Analytica for Windows» с использованием IBM Pentium IV 1800.

Исследование состояния микроциркуляторного русла

Оценку состояния микроциркуляции производили методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с помощью лазерного анализатора капиллярного кровотока ЛАКК-02 производства НПП «Лазма» (Россия). Обследование проводилось с соблюдением стандартных условий для методики ЛДФ [104, 105, 115]. Перед исследованием пациенты не принимали пищу, не курили. ЛДФ проводилась в одно и то же время суток, после 15-минутного периода адаптации в помещении при комнатной температуре. Во время тестирования все обследуемые находились в положении сидя, кисть на уровне сердца. ЛДФ-граммы регистрировались в течение 10 минут, датчик устанавливался в стандартной точке расположенной по срединной линии на 4 см выше основания шиловидных отростков локтевой и лучевой костей правого предплечья. Именно данная область

бедна артериоло-венулярными анастомозами, поэтому в большей степени отражает общее состояние микроциркуляции [104, 105, 115]. Определялись следующие показатели базального кровотока:

- Показатель микроциркуляции (ПМ) – величина среднего потока крови в интервалах времени регистрации или среднеарифметическое значение показателя микроциркуляции, измеряется в перфузионных единицах (пф.ед.).

- Среднеквадратическое отклонение (σ) – среднее колебание перфузии относительно среднего значения потока крови М, в пф.ед.

- Коэффициент вариации (Kv) – показатель, отражающий соотношение между перфузией ткани и величиной ее изменчивости (M/σ).

На втором этапе обработки ЛДФ-грамм базального кровотока проводился более детальный анализ функционирования микроциркуляторного русла (вычисление амплитудно-частотного спектра) с помощью Вейвлет-преобразования. Амплитуды миогенного (A_m — 0,06–0,15 Гц), нейрогенного (A_n — 0,02–0,046 Гц), эндотелиального (A_ε — 0,0095–0,02 Гц), дыхательного (A_d — 0,15–0,4 Гц) и сердечного (A_c — 0,8–1,6Гц) компонентов тонуса оценивали по максимальным значениям осцилляций кровотока (A_{max}) в указанных частотных диапазонах. Кроме абсолютных значений A_{max} осцилляций, оценивали функциональный вклад каждого компонента в модуляцию микрокровотока по формуле ($A_{max}/M_{общ.}) \times 100 \%$, где $M_{общ.}$ – это общая мощность спектра. Кроме того, оценивали нейрогенный тонус (НТ) прекапиллярных резистивных микрососудов, миогенный тонус (МТ) метартериол и прекапиллярных сфинктеров, показатель шунтирования (ПШ), микрососудистый тонус (МС), индекс флаксмоций (ИФМ), R_c – внутрисосудистое сопротивление. Все параметры ЛДФ-метрии представлены в условных перфузионных единицах (п.ф.).

Статистический анализ

При проведении статистического анализа автор руководствовался рекомендациями «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL) [372]. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение номинальных данных исследования

проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона, позволяющего оценить значимость различий между фактическим количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую категорию, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы. Для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера. Для определения силы связи между фактором риска и исходом использовался критерий V Крамера [130]. Учитывая проспективный анализ результативных (наличие или отсутствие кетоацидоза) и факторных признаков, оценка значимости различий показателей проводилась за счет определения относительного риска. Статистическая значимость относительного риска (p) оценивалась исходя из значений 95% доверительного интервала [130]. Оценка нормальности распределения количественных признаков, учитывая численность контрольной группы менее 50 человек, проводилась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Учитывая распределение признаков, отличное от нормального, полученные данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей: Me (Q₁; Q₃). Для сравнения трех и более исследуемых групп по одному количественному признаку применялся критерий Краскела-Уоллиса (H). При наличии статистически значимых различий проводилось попарное сравнение с помощью критерия Манна-Уитни (U) с поправкой Бонферрони. Для сравнения трех зависимых групп использовался критерий Фридмана. При наличии статистически значимых различий проводилось попарное сравнение зависимых количественных признаков с помощью критерия Уилкоксона. Во всех случаях $p < 0,05$ считали статистически значимым [130]. Учитывая распределение большинства количественных признаков, отличное от нормального, для определения фактической степени параллелизма между изучаемыми признаками использовали коэффициент корреляции Спирмена [129]. Для определения вероятности развития желудочковых нарушений ритма и диастолической дисфункции левого желудочка в зависимости от значений значимых параметров использовалась бинарная логистическая регрессия. Диагностическая ценность прогностической модели определена путем построения ROC-кривой с последующим определением площади под ней [129].

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ «IBM SPSS Statistics Version 25.0» (International Business Machines Corporation, license No. Z125-3301-14, США).

ГЛАВА 3

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЦА ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОМ КЕТОАЦИДОЗЕ

3.1. Структурно-функциональные изменения миокарда при диабетическом кетоацидозе

В литературе имеются сведения, что характер и выраженность структурно-функциональных изменений сердца при сахарном диабете зависят от компенсации углеводного обмена и стажа заболевания [211, 79, 19].

Были изучены кардиогемодинамические показатели у 135 пациентов СД-1, осложненным ДКА, у 69 больных СД-1 без ДКА и у 30 здоровых лиц.

В нашем исследовании мы выявили существенные изменения кардиогемодинамики в зависимости от наличия у пациентов с СД-1 острого осложнения – кетоацидоза. Так у больных СД-1, осложненным ДКА отмечено увеличение линейного размера левого предсердия по длинной оси в сравнении со здоровыми лицами ($p=0,019$); длины ЛА на 5,3% по сравнению с здоровыми лицами и больными СД-1 без ДКА ($p<0,001$). Индекс объема левого предсердия был выше исследуемого параметра контрольной группы на 20% ($p<0,001$), а также пациентов с СД-1 без ДКА на 13,2% ($p<0,001$) (табл. 10).

Как видно из таблицы 10, у больных с СД-1, осложненным ДКА выявлены увеличение толщины стенок ЛЖ, массы миокарда ЛЖ и их индексированных показателей. Так толщина МЖП у больных с СД-1, осложненным ДКА была больше на 19% ($p<0,001$) и 21,9% ($p<0,001$), соответственно, чем у здоровых лиц и пациентов СД-1 без ДКА.

Основные показатели структуры миокарда у больных СД-1, осложненным ДКА,
медиана [Q₁; Q₃]

Параметр	Контроль (здоровые) (n=30)	Сахарный диабет 1 типа	
		Без ДКА (n=69)	ДКА (n=135)
ЛП (по длинной оси), мм	32,10 (31,40; 32,50)	33,20 (30,00; 33,80) p=0,10	34,81 (31,00; 37,00) p=0,019 p ₁ =0,08
ЛП (ширина), мм	33,60 (32,60; 34,90)	34,50 (30,80; 34,80) p=0,79	34,60 (32,60; 35,70) p=0,12 p ₁ =0,14
ЛП (длина), мм	43,50 (42,30; 44,80)	43,50 (42,30; 44,80) p=0,78	45,80 (42,60; 47,30) p<0,001 p₁<0,001
Индекс объема ЛП, мл/м ²	23,5 (21,2; 24,3)	24,9 (22,0; 29,0) p ₁₋₂ =0,77	28,2 (27,80; 34,56) p<0,001 p₁<0,001
КДР ЛЖ, мм	44,60 (44,50; 45,00)	46,00 (44,00; 48,00) p=0,049	47,00 (44,00; 49,00) p=0,002 p ₁ =0,07
КДО ЛЖ, мм	98,60 (96,00; 102,80)	97,30 (90,34; 107,52) p=0,98	104,80 (92,50; 116,00) p=0,021 p ₁ =0,05
КСР ЛЖ, мм	30,00 (29,00; 32,00)	29,00 (27,50; 31,40) p=0,10	30,00 (28,00; 32,00) p=0,91 p₁=0,04
КСО ЛЖ, мл	34,50 (32,00; 36,40)	32,00 (28,30; 35,00)	37,00 (31,50; 38,20) p=0,041 p₁<0,001
УО, мл	66,10 (60,00; 38,80)	62,00 (54,40; 75,40) p=0,66	69,00 (64,20; 80,50) p=0,003 p₁=0,0005
ЧСС (ударов в минуту)	64,00 (60,00; 68,00)	64,00 (60,00; 60,80) p=0,85	77,00 (69,00; 89,00) p<0,001 p₁<0,001
МО, л	4,11 (3,65; 4,47)	4,74 (4,11; 6,04) p=0,003	5,90 (3,90; 10,70) p<0,001 p₁<0,001
ТМЖП, мм	8,40 (7,80; 8,90)	8,20 (8,00; 10,00) p=0,29	10,00 (8,00; 11,00) p<0,001 p₁<0,001
ТЗСЛЖ, мм	8,70 (8,50; 8,90)	9,00 (8,00; 10,00) p=0,09	10,00 (9,00; 10,00) p<0,001 p ₁ =0,08
ИОТСЛЖ	0,37 (0,36; 0,39)	0,42 (0,36; 0,50) p=0,04	0,50 (0,40; 0,50) p<0,001 p ₁ =0,06

Основные показатели структуры миокарда у больных СД-1, осложненным ДКА,
медиана [Q₁; Q₃]

Параметр	Контроль (здоровые) (n=30)	Сахарный диабет 1 типа	
		Без ДКА (n=69)	ДКА (n=135)
ММЛЖ, мг	138,70 (129,00; 142,60)	142,00 (130,00; 156,00) p=0,11	162,70 (134,00; 189,20) p=0,005 p₁=0,003
ИММЛЖ, г/м ²	74,69 (71,11; 78,75)	79,21 (71,21; 89,53) p=0,16	88,00 (84,00; 114,30) p<0,001 p₁<0,001
ФВ, %	70,00 (65,00; 71,00)	68,00 (65,00; 72,50) p=0,84	66,00 (62,00; 74,00) p=0,33 p ₁ =0,11

Примечание: n - число обследованных; p - уровень значимости достоверных различий по сравнению контролем; p₁ - уровень значимости достоверных различий по сравнению с группой без кетоза.

ТЗСЛЖ имела статистически достоверную разницу лишь с аналогичным показателем здоровых лиц (увеличение на 14,9%, p<0,001). ИОТСЛЖ превышал аналогичный показатель группы здоровых лиц на 18,9%.

Масса миокарда левого желудочка составила 117,3% (p<0,001), а ИММЛЖ 117,8% (p<0,001), по отношению к группе контроля. При сравнении выше указанных параметров внутри групп с СД-1 выявлено, что ММЛЖ и ИММЛЖ у пациентов с СД, осложненным ДКА была выше на 14,6% (p₁=0,003) и 11,1% (p₁<0,001) соответственно по сравнению с аналогичными показателями группы больных с СД-1 без ДКА. Отмечено в полученных данных, что у больных СД-1 без ДКА величина ИОТСЛЖ статистически значимо отличалась от подобного показателя контрольной группы (p=0,04).

Такие показатели, как конечный диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ), конечный систолический объем (КСО), конечный диастолический объем (КДО), ударный объем (УО) и минутный объем (МО) левого желудочка у лиц 3 группы различались с параметрами лиц контроля. Так, значения КДР ЛЖ у больных с СД-1, осложненным ДКА был больше на 5,4% в сравнении с контрольной группой (p=0,002); КСО ЛЖ – более на 7,3% (p=0,04); КДО ЛЖ –

более на 6,2% ($p=0,02$); УО на 4,4 % ($p=0,003$) соответственно. Необходимо отметить, что по такому исследуемому параметру как КДР ЛЖ также отмечена тенденция к повышению и в группе пациентов с СД-1 без ДКА. Разница с аналогичным показателем группы здоровых лиц составила 3,1% ($p=0,049$). Обращает на себя внимание, что не получено статистической значимости между показателями КДР ЛЖ и КСО ЛЖ внутри групп больных с СД-1 в зависимости от наличия ДКА. По таким величинам как КСО ЛЖ и КСР ЛЖ, позволяющие оценить систолическую функцию левого желудочка, получена статистически значимая разница между двумя исследуемыми группами. Так, значения КСР ЛЖ у больных с СД-1, осложненным ДКА был больше на 3,4% в сравнении с контрольной группой ($p=0,044$); КСО ЛЖ – более на 15,6% ($p<0,001$) соответственно. УО ЛЖ в исследуемой группе был выше на 4,3% и 11,3% соответственно аналогичного параметра лиц контроля и пациентов с СД-1 без ДКА ($p=0,041$ и $p=0,0005$ соответственно). Зарегистрировано и увеличение показателя МО ЛЖ у больных с СД-1, осложненным ДКА в 1,4 раза по сравнению с контрольной группой ($p<0,001$) и в 1,2 раза – с пациентами СД-1 без ДКА ($p<0,001$).

При проведении ЭхоКГ были изучены параметры трансмитрального и транстрикуспидального потока. Установлена прогрессивная тенденция к снижению потока быстрого диастолического наполнения (Е) левого желудочка (ЛЖ) и статистически значимое увеличение максимальной скорости систолы левого предсердия (А), а также снижение отношения Е/А ЛЖ у больных в группах СД-1. Так у пациентов с СД-1 без ДКА показатель Е статистически не отличался от аналогичного параметра контрольной группы, а величина А была выше на 23,8% ($p<0,001$), наряду с уменьшением соотношения Е/А на 15,1% ($p=0,001$) (табл. 11).

Максимально выраженные изменения были выявлены в 3 группе пациентов: скорость потока А была выше на 54,7%, а коэффициент Е/А меньше на 37,3% по сравнению со здоровыми лицами ($p<0,001$). В ходе сравнения полученных данных между больными с СД-1 в зависимости от наличия ДКА, было выявлено, что более значимую вышеописанную тенденцию имеет группа пациентов с ДКА ($p<0,001$).

Разница в увеличении скорости потока А была 25%, а снижения коэффициента Е/А – 26,1% ($p < 0,001$). Также между группами определялась статистически значимая разница в уменьшении показателя быстрого диастолического наполнения ЛЖ ($p = 0,017$).

Таблица 11

Параметры трансмитрального и транстрикуспидального диастолического потока у больных СД-1, осложненным ДКА, медиана [Q_1 ; Q_3]

Параметр	Контроль (здоровые) (n=30)	Сахарный диабет 1 типа	
		Без ДКА (n=69)	ДКА (n=135)
Е, см/сек	0,80 (0,76;0,82)	0,81 (0,71;1,01) $p=0,24$	0,78 (0,67;0,88) $p=0,19$ $p_1=0,017$
А, см/сек	0,42 (0,41;0,46)	0,52 (0,49;0,59) $p < 0,001$	0,65 (0,50;0,0,79) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$
Е/А, усл.ед.	1,85 (1,75;1,97)	1,57 (1,22;1,93) $p=0,01$	1,16 (0,82;1,68) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$
Dte, мс	165,60 (158,60;168,90)	167,40 (156,20; 168,85) $p=0,56$	187,00 (162,00;192,00) $p=0,0013$ $p_1 < 0,001$
IVRT, мс	76,00 (74,00;82,00)	74,00 (58,00;84,00) $p=0,64$	86,00 (78,00;98,00) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$
TP, м/с	1,60 (1,50;1,80)	1,50 (1,40;1,70) $p=0,39$	1,60 (1,50;2,98) $p=0,44$ $p_1=0,01$

Примечание: n - число обследованных; p - уровень значимости достоверных различий по сравнению контролем; p_1 - уровень значимости достоверных различий по сравнению с группой без кетоза.

Как видно из таблицы 11, у пациентов группы СД-1, осложненным ДКА в сравнении с параметрами лиц контроля и исследуемой 1-й группой, увеличивались время изоволюметрического расслабления ЛЖ (IVRT) на 13,2% ($p = 0,0013$) и 16,2% ($p < 0,001$) соответственно, и время медленного наполнения ЛЖ (Dte) на 13,2% и 11,7% соответственно ($p < 0,001$). Напротив, статистически значимых различий между контролем и пациентами СД-1 без ДКА не выявлено.

Таким образом, у 37,7% больных СД-1 на фоне ДКА нарушалась диастолическая функция желудочков, происходили нарушения структурно-функциональных показателей сердца.

3.2. Морфо-функциональные изменения миокарда в зависимости от тяжести диабетического кетоацидоза

В дальнейшем у пациентов, распределенных на две группы в зависимости от тяжести ДКА (легкий ДКА - 3-я группа; умеренный, тяжелый - 4-я группа), были изучены большинство кардиогемодинамических показателей. 1-ю и 2-ю группы составили 30 здоровый лиц и 69 больных СД-1 без ДКА соответственно (табл. 12).

Таблица 12

Основные показатели структуры миокарда у больных СД-1, осложненным кетоацидозом в зависимости от тяжести ДКА, медиана [Q1; Q3]

Параметр	Контроль (здоровые) (n=30)	Сахарный диабет 1 типа		
		Без ДКА (n=69)	Легкий ДКА (n=92)	Умеренный и тяжелый ДКА (n=43)
	1	2	3	4
ЛП (по длинной оси), мм	32,10 (31,40; 32,50)	33,20 (30,00; 33,80) p=0,10	34,1 (31,2; 35,4) p ₁₋₃ =0,054 p ₂₋₃ =0,19	35,8 (31,0;39,0) p₁₋₄=0,001 p₂₋₄=0,001 p ₃₋₄ =0,053
ЛП (ширина), мм	33,60 (32,60; 34,90)	34,50 (30,80; 34,80) p=0,79	34,6 (32,6; 34,9) p ₁₋₃ =0,19 p ₂₋₃ =0,52	35,4 (34,0; 35,7) p₁₋₄=0,042 p₂₋₄=0,043 p₃₋₄=0,038
ЛП (длина), мм	43,50 (42,30; 44,80)	43,50 (42,30; 44,80) p=0,78	43,7 (42,2; 44,9) p ₁₋₃ =0,07 p ₂₋₃ =0,052	48,9 (42,6; 49,3) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄<0,001
Индекс объема ЛП, мл/м ²	23,5 (21,2;24,3)	24,9 (22,0; 29,0) p ₁₋₂ =0,77	25,7 (29,8; 33,4) p₁₋₃=0,015 p ₂₋₃ =0,068	30,9 (29,8; 34,6) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄<0,001
КДР ЛЖ, мм	44,6 (44,5;45,0)	46,0 (44,0; 48,0) p₁₋₂=0,049	47 (44,0;49,0) p₁₋₃=0,006 p ₂₋₃ =0,14	47,0 (45,1;49,3) p₁₋₄<0,001 p ₂₋₄ =0,09 p ₃₋₄ =0,76

Параметр	Контроль (здоровые) (n=30)	Сахарный диабет 1 типа		
		Без ДКА (n=69)	Легкий ДКА (n=92)	Умеренный и тяжелый ДКА (n=43)
	1	2	3	4
КДО ЛЖ, мм	98,6 (96,0;102,8)	97,3 (90,4; 107,5) $p_{1-2}=0,98$	104,3 (86,0; 116,0) $p_{1-3}=0,16$ $p_{2-3}=0,26$	104,9 (104,3; 108,0) $p_{1-4}<0,001$ $p_{2-4}=0,008$ $p_{3-4}=0,16$
КСР ЛЖ, мм	30,0 (29,0;32,0)	29,0 (27,5; 31,4) $p_{1-2}=0,10$	29,0 (28,0; 32,0) $p_{1-3}=0,31$ $p_{2-3}=0,49$	32,0 (30,0; 33,0) $p_{1-4}=0,033$ $p_{2-4}<0,001$ $p_{3-4}=0,003$
КСО ЛЖ, мл	34,5 (32;36,4)	32,0 (28,3; 35,0) $p_{1-2}=0,014$	37,2 (31,4; 38,6) $p_{1-3}=0,09$ $p_{2-3}<0,001$	37,0 (34,0; 38,0) $p_{1-4}=0,016$ $p_{2-4}<0,001$ $p_{3-4}=0,78$
УО, мл	66,1 (60,0;38,8)	62,0 (54,4; 75,4) $p_{1-2}=0,66$	69,0 (64,0; 80,5) $p_{1-3}=0,02$ $p_{2-3}=0,012$	73,0 (67,4; 84,0) $p_{1-4}<0,001$ $p_{2-4}<0,001$ $p_{3-4}=0,09$
ЧСС (ударов в минуту)	64,0 (60,0; 68,0)	64,0 (60,0; 60,8) $p_{1-2}=0,85$	78,0 (68,0; 87,0) $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$	90,0 (79,0; 93,0) $p_{1-4}<0,001$ $p_{2-4}<0,001$ $p_{3-4}<0,001$
МО, л	4,1 (3,7; 4,5)	4,7 (4,11; 6,04) $p_{1-2}=0,003$	5,6 (3,9; 11,6) $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}=0,003$	5,9 (4,7; 11,7) $p_{1-4}<0,001$ $p_{2-4}=0,021$ $p_{3-4}=0,91$
ТМЖП, мм	8,4 (7,8; 8,9)	8,0 (8,0; 10,0) $p_{1-2}=0,29$	10,0 (8,5; 11,0) $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}=0,001$	10,0 (8,0; 10,0) $p_{1-4}<0,001$ $p_{2-4}=0,001$ $p_{3-4}=0,43$
ТЗСЛЖ, мм	8,7 (8,5; 8,9)	9,0 (8,0; 10,0) $p_{1-2}=0,09$	10,0 (9; 10,0) $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}=0,21$	10,2 (9,0; 11,0) $p_{1-4}<0,001$ $p_{2-4}=0,057$ $p_{3-4}=0,64$
ИОТСЛЖ	0,3 (0,36; 0,39)	0,42 (0,36; 0,50) $p_{1-2}=0,04$	0,41 (0,39; 0,53) $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}=0,53$	0,47 (0,44; 0,57) $p_{1-4}<0,001$ $p_{2-4}=0,001$ $p_{3-4}<0,001$

Параметр	Контроль (здоровые) (n=30)	Сахарный диабет 1 типа		
		Без ДКА (n=69)	Легкий ДКА (n=92)	Умеренный и тяжелый ДКА (n=43)
	1	2	3	4
ММЛЖ, мг	138,7 (129,0; 142,6)	142,0 (130,0; 156,0) $p_{1-2}=0,11$	154,5 (118; 189,2) $p_{1-3}=0,09$ $p_{2-3}=0,17$	167,0 (156,0; 198,0) $p_{1-4}<0,001$ $p_{2-4}<0,001$ $p_{3-4}=0,006$
ИММЛЖ, г/м ²	74,6 (71,1; 78,7)	79,2 (71,2; 89,5) $p_{1-2}=0,16$	86,0 (83,5; 93,2) $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}=0,002$	97,0 (86,0; 116,2) $p_{1-4}<0,001$ $p_{2-4}<0,001$ $p_{3-4}=0,11$
ФВ, %	70,0 (65,0; 71,0)	68,0 (65,0; 72,5) $p_{1-2}=0,84$	66,0 (62,0; 74,0) $p_{1-3}=0,029$ $p_{2-3}=0,08$	68,0 (61,0; 75,0) $p_{1-4}=0,52$ $p_{2-4}=0,45$ $p_{3-4}=0,86$

Примечание: n - число обследованных; p - уровень значимости достоверных различий по сравнению контролем.

Основные отличия касались таких показателей, как поперечный размер ЛП, индекс объема ЛП, КСР ЛЖ, индекс относительной толщины стенки ЛЖ (ИОТСЛЖ), масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ), время изоволюметрического расслабления левого желудочка (IVRT), время медленного наполнения ЛЖ (Dte) и скорость трикуспидальной регургитации (Tr), которые у больных 4-й группы значительно превышали аналогичные параметры лиц 3-й, контрольной групп и больных с СД-1 без ДКА (табл. 12).

Как видно из таблицы 12, длина ЛП имела статистически значимые отличия только при ДКА умеренной и тяжелой степени с аналогичной величиной здоровых лиц и пациентов без ДКА. Так данный показатель был на 12,4% выше чем в группе здоровых лиц и больных СД-1 без. Так данный показатель был на 12,4% выше чем в группе здоровых лиц и больных СД-1 без ДКА ($p<0,001$), а также на 11,9% превышал подобную величину больных СД-1, осложненным ДКА легкой степени ($p<0,001$). Нами зарегистрирована разница в длине ЛП по длинной оси в сторону его увеличения с здоровыми лицами и больными СД-1 без ДКА 8,2% и 7,8% соответственно ($p=0,001$), и ширине ЛП: 5,4% по сравнению с обеими вышеперечисленными группами ($p=0,042$ и $p=0,043$ соответственно). Учитывая

вышеперечисленно, индексированный показатель объема ЛП у пациентов с СД-1, осложненным ДКА был выше именно в этой группе по сравнению со всеми исследуемыми лицами ($p < 0,001$). Разница составила: 31,5% по сравнению с здоровыми лицами; 24% — с пациентами СД-1 без ДКА и 20,2% - с больными СД-1, осложненным ДКА легкой степени.

В группе умеренно-тяжелого ДКА величина КДО ЛЖ была выше на 6,3% и 7,8% по сравнению с контролем и лицами с СД-1 без ДКА ($p < 0,001$ и $p = 0,008$ соответственно). Разницы между пациентами с СД-1 с ДКА не получено. Аналогичные изменения касались и величины КСР ЛЖ. Но в данном случае, выявлена и значимая тенденция к увеличению этого показателя при сравнении пациентов внутри группы лиц с СД-1 с ДКА ($p = 0,002$). Так у больных 2 группы величина КСР ЛЖ была на 10,6% выше исследуемого параметра 1 группы.

Такие показатели, как КДР ЛЖ, КСО ЛЖ, УО, МО, ТЗСЛЖ, ТМЖП между 3 и 4 группами статически не отличались, но имели значимую разницу с лицами контроля и пациентами с СД-1 без ДКА. Здесь отмечена лишь тенденция к увеличению данных параметров. Но при расчете показателя ММЛЖ и ИММЛЖ у пациентов с СД-1 с умеренно-тяжелым ДКА, выявлено их увеличение на 1,7% ($p = 0,006$) и 12,7% ($p < 0,001$) соответственно по сравнению с лицами с СД-1, осложненным легким ДКА. Надо отметить, что и ЧСС в данной когорте пациентов была на 15,3% выше больных 3 группы.

При оценке параметров транмитрального и транстрикуспидального диастолического потока, нами были получены следующие данные (табл. 13).

Как видно из таблицы 13, наиболее значимые изменения касались пациентов с СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени. Получена значимая разница между 3 и 4 группами:

- ✓ увеличение пика А на 3,1% ($p = 0,009$);
- ✓ уменьшение коэффициента Е/А на 16,4% ($p = 0,016$);
- ✓ повышения показателя времени изоволюметрического расслабления ЛЖ на 13,1% ($p = 0,041$);
- ✓ ускорения потока трикуспидальной регургитации на 12,5 % ($p = 0,016$).

Параметры трансмитрального и транстрикуспидального диастолического потока у больных СД-1, осложненным ДКА, медиана [Q1; Q3]

Параметр	Контроль (здоровые) (n=30)	Сахарный диабет 1 типа		
		Без ДКА (n=69)	Легкий ДКА (n=92)	Умеренный и тяжелый ДКА (n=43)
	1	2	3	4
Е, см/сек	0,8 (0,76;0,82)	0,81 (0,71;1,01) p ₁₋₂ =0,24	0,78 (0,69;0,9) p ₁₋₃ =0,43 p ₂₋₃ =0,10	0,76 (0,66;0,83) p₁₋₄=0,045 p₂₋₄=0,005 p ₃₋₄ =0,15
А, см/сек	0,42 (0,41;0,46)	0,52 (0,49;0,59) p₁₋₂<0,001	0,64 (0,48;0,79) p ₁₋₃ <0,001 p₂₋₃=0,001	0,66 (0,61;0,93) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄=0,009
Е/А, усл.ед.	1,85 (1,75;1,97)	1,57 (1,22;1,93) p₁₋₂=0,01	1,34 (0,83;1,87) p₁₋₃<0,001 p₁₋₃=0,018	1,12 (0,81;1,18) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄=0,016
Dte, мс	165,6 (158,6;168,9)	167,40 (156,20; 168,85) p ₁₋₂ =0,56	186 (132;196) p₁₋₃=0,015 p₂₋₃=0,002	188 (183;192) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p ₃₋₄ =0,43
IVRT, мс	76 (74;82)	74,00 (58,00;84,00) p ₁₋₂ =0,64	84 (66;98) p ₁₋₃ =0,06 p₂₋₃=0,002	95 (85;96) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p ₃₋₄ =0,047
TP, м/с	1,6 (1,5;1,8)	1,50 (1,40;1,70) p ₁₋₂ =0,39	1,6 (1,5;1,9) p ₁₋₃ =0,97 p ₂₋₃ =0,21	1,8 (1,5;2,9) p₁₋₄=0,049 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄=0,016

Примечание: n - число обследованных; p - уровень значимости достоверных различий по сравнению контролем.

Таким образом, по мере утяжеления степени ДКА при декомпенсации СД-1 появляются увеличение размера и индекса объема предсердий, признаки увеличения объема ЛЖ и формирования нарушения диастолической функции ЛЖ.

3.3. Диастолическая функция левого желудочка при диабетическом кетоацидозе

У всех больных при проведении эхокардиографического исследования были изучены параметры трансмитрального и транстрикуспидального потоков, на

основании которых каждому пациенту определялся тип спектра потока согласно представленным ниже критериям [172]:

- ✓ нормальный тип: $E/A = 1,0 - 2,0$; ВИВР ЛЖ = 50 – 60 мс; ФМН ЛЖ более 170 мс;
- ✓ гипертрофический тип: E/A менее 1,0; ВИВР ЛЖ > 90 мс; ФМН > 200 мс;
- ✓ псевдонормальный тип: $E/A = 1,0 - 2,0$; ВИВР ЛЖ > 90 мс; ФМН > 200;
- ✓ декомпенсированный тип: $E/A > 2,0$; ВИВР ЛЖ > 90 мс; ФМН > 200.

Необходимо отметить, что в нашем исследовании из всех вышеперечисленных типов спектра для ЛЖ, у больных с СД-1 встречались 2 типа: нормальный и гипертрофический типы. Диастолическая дисфункция была оценена как качественный показатель, имеющий две характеристики: «есть - нет».

По результатам стандартной ЭхоКГ нарушение диастолической функции левого желудочка выявлено у 51 пациента (37,7%) в стадию декомпенсации при ДКА. Чаще ДДЛЖ выявлялась у больных с СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени - 28 человек (65,1%) в отличии от пациентов с СД-1, осложненным легким ДКА - 23 (25,8%) (рис.4).

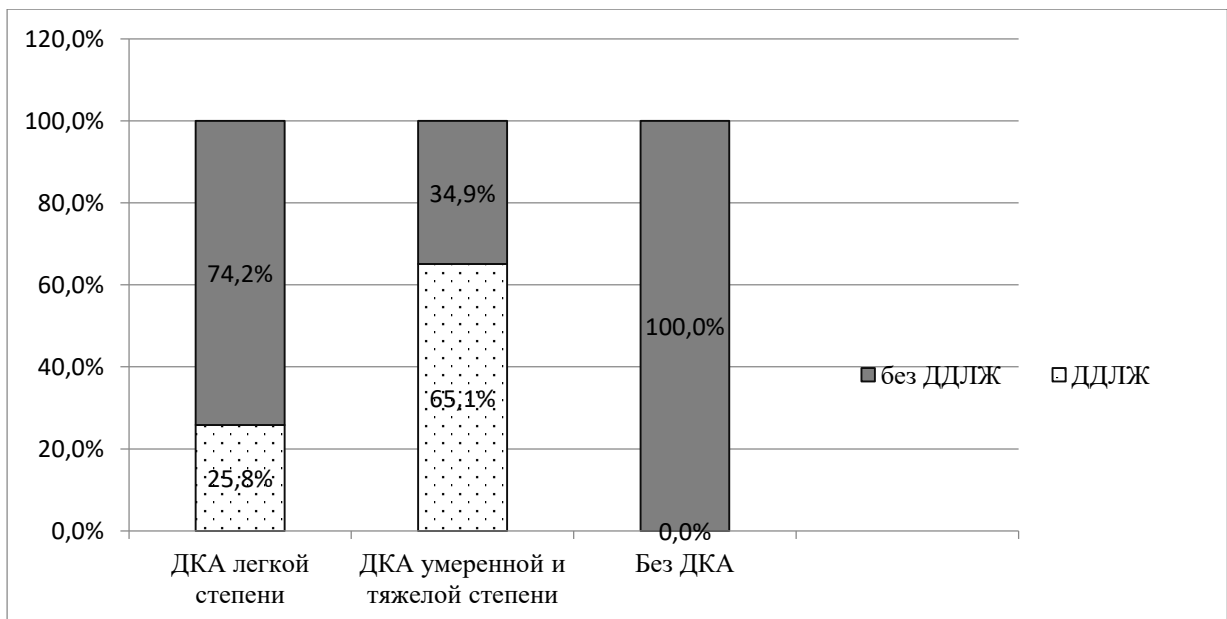


Рис. 4. Частота встречаемости нарушения диастолической функции левого желудочка при диабетическом кетоацидозе.

В таблице 14 представлены показатели трансмитрального и транстрикуспидального потоков при ДКА в зависимости от наличия ДД ЛЖ, что подтверждает диагностированную в данной когорте больных ДД ЛЖ.

Таблица 14

Показатели трансмитрального и транстрикуспидального потоков при диабетическом кетоацидозе в зависимости от наличия ДДЛЖ, медиана [Q1; Q3]

Параметр	Контроль (здоровые) (n=30)	Сахарный диабет 1 типа		
		Без ДКА (n=69)	ДКА без ДД ЛЖ (n=84)	ДКА + ДД ЛЖ (n=51)
	1	2	3	4
Е, см/сек	0,8, (0,76;0,82)	0,81 (0,71;1,01) p ₁₋₂ =0,24	0,78 (0,67; 0,88) p ₁₋₃ =0,19 p₂₋₃=0,017	0,68 (0,63; 0,75) p₁₋₄=0,044 p₂₋₄=0,005 p₃₋₄<0,001
А, см/сек	0,42 (0,41;0,46)	0,52 (0,49;0,59) p₁₋₂<0,001	0,65 (0,50; 0,79) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃=0,002	0,67 (0,64; 0,93) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄=0,021
Е/А, усл.ед.	1,85 (1,75;1,97)	1,57 (1,22;1,93) p₁₋₂=0,01	1,16 (0,82; 1,68) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃=0,001	0,99 (0,76; 1,17) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄=0,003
Dte, мс	165,60 (158,60;168,90)	167,40 (156,20; 168,85) p ₁₋₂ =0,56	187,00 (162,00; 192,00) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001	190,00 (184,00; 194,00) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄=0,021
IVRT, мс	76,00 (74,00;82,00)	74,00 (58,00;84,00) p ₁₋₂ =0,64	86,00 (78,00; 98,00) p₁₋₃=0,001 p₂₋₃<0,001	96,00 (90,00; 99,00) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄=0,001 p ₃₋₄ =0,14
TP, м/с	1,60 (1,50;1,80)	1,50 (1,40;1,70) p ₁₋₂ =0,39	1,60 (1,50; 1,90) p ₁₋₃ =0,76 p₂₋₃=0,066	2,82 (2,80; 2,91) p₁₋₄=0,047 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄<0,001

Примечание: n - число обследованных; p - уровень значимости достоверных различий по сравнению контролем.

Учитывая, высокую частоту встречаемости ДДЛЖ при ДКА, следующим этапом исследования, было изучение кардиогемодинамических показателей у лиц, страдающих СД-1 в стадию декомпенсации и осложненную ДКА в зависимости от наличия ДД ЛЖ. Все пациенты с СД-1, осложненным ДКА были разбиты на 2

группы: 1-ю составили 84 больных с СД-1 без ДД ЛЖ и 2-ю – 51 человек с наличием нарушения расслабления левого желудочка.

Из полученных данных, приведенных в таблице 15, отчетливо видна тенденция к увеличению всех размеров левого предсердия, индекса объема левого предсердия у пациентов СД-1 с ДКА и нарушением расслабления ЛЖ в сравнении с лицами контрольной группы, больных СД-1 без ДКА и СД-1, осложненным ДКА легкой степени ($p < 0,001$). Необходимо отметить, что при ДКА с нарушением расслабления ЛЖ величина индекса объема левого предсердия была на 47,2%, 38,9; и 27,7% выше аналогичного параметра контрольной группы, больных СД-1 без ДКА и пациентов СД-1, осложненным ДКА легкой степени ($p < 0,001$).

Таблица 15

Основные показатели структуры миокарда при диабетическом кетоацидозе в зависимости от наличия ДДЛЖ, Ме [Q₁; Q₃]

Параметр	Контроль (здоровые) (n=30)	Сахарный диабет 1 типа		
		Без ДКА (n=69)	ДКА без ДД ЛЖ (n=84)	ДКА + ДД ЛЖ (n=51)
	1	2	3	4
ЛП (по длинной оси), мм	33,1 (31,4; 32,5)	33,2 (30,0; 33,8) $p_{1-2}=0,10$	34,9 (31,1; 37,2) $p_{1-3}=0,019$ $p_{2-3}=0,36$	37,8 (32,5; 39,3) $p_{1-4}<0,001$ $p_{2-4}<0,001$ $p_{3-4}<0,001$
ЛП (ширина), мм	33,6 (32,6; 34,9)	34,5 (31,8; 34,8) $p_{1-2}=0,79$	34,8 (32,6; 35,7) $p_{1-3}=0,12$ $p_{2-3}=0,005$	36,7 (34,5; 37,1) $p_{1-4}=0,045$ $p_{2-4}=0,025$ $p_{3-4}<0,001$
ЛП (длина), мм	43,5 (42,3; 44,8)	43,5 (42,3; 44,8) $p_{1-2}=0,78$	43,8 (42,6; 45,3) $p_{1-3}=0,09$ $p_{2-3}=0,032$	49,1 (42,8; 50,2) $p_{1-4}<0,001$ $p_{2-4}<0,001$ $p_{3-4}<0,001$
Индекс объема ЛП, мл/м ²	23,5 (21,2; 24,3)	24,9 (29,0; 31,0) $p_{1-2}=0,77$	27,1 (26,8; 32,1) $p_{1-3}=0,013$ $p_{2-3}<0,001$	34,6 (34,1; 35,0) $p_{1-4}<0,001$ $p_{2-4}<0,001$ $p_{3-4}<0,001$
КДР ЛЖ, мм	44,6 (44,5; 45,0)	46,0 (44,0; 48,0) $p_{1-2}=0,049$	47 (44; 49) $p_{1-3}=0,002$ $p_{2-3}=0,21$	49 (48; 50) $p_{1-4}<0,001$ $p_{2-4}<0,001$ $p_{3-4}=0,038$

Основные показатели структуры миокарда при диабетическом кетоацидозе в зависимости от наличия ДДЛЖ, Me [Q₁; Q₃]

Параметр	Контроль (здоровые) (n=30)	Сахарный диабет 1 типа		
		Без ДКА (n=69)	ДКА без ДД ЛЖ (n=84)	ДКА + ДД ЛЖ (n=51)
	1	2	3	4
КДО ЛЖ, мл	98,6 (96,0;102,8)	97,3 (90,4; 107,5) p ₁₋₂ =0,98	102,8 (92; 11) p₁₋₃=0,021 p ₂₋₃ =0,20	105 (104,3;115,12) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄=0,038
КСР ЛЖ, мм	30,0 (29,0;32,0)	29,0 (27,5; 31,4) p ₁₋₂ =0,10	30 (28; 32) p ₁₋₃ =0,91 p ₂₋₃ =0,19	32 (30;33,5) p₁₋₄=0,031 p₂₋₄=0,043 p₃₋₄=0,039
КСО ЛЖ, мл	34,5 (32;36,4)	32,0 (28,3; 35,0) p ₁₋₂ =0,014	37 (31,5; 38,2) p₁₋₃=0,041 p₂₋₃<0,001	38 (36;40) p₁₋₄=0,016 p₂₋₄<0,001 p ₃₋₄ =0,06
ТМЖП, мм	8,4 (7,8;8,9)	8,0 (8,0; 10,0) p ₁₋₂ =0,29	10,0 (8; 11) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001	11 (10;12) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄=0,051
ТЗСЛЖ, мм	8,7 (8,5; 8,9)	9,0 (8,0; 10,0) p ₁₋₂ =0,09	9,0 (9; 10,0) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001	11 (10;12) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄<0,001
ИОТСЛЖ	0,3 (0,36; 0,39)	0,42 (0,36; 0,50) p₁₋₂=0,04	0,41 (0,4 ;0,53) p₁₋₃<0,001 p ₂₋₃ =0,032	0,52 (0,44;0,56) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄<0,001
ММЛЖ, мг	138,7 (129,0; 142,6)	142,0 (130,0; 156,0) p ₁₋₂ =0,11	162,7 (134; 189,2) p₁₋₃=0,005 p₂₋₃=0,003	188 (167;198,2) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄=0,0005
ИММЛЖ, г/м ²	74,6 (71,1;78,7)	79,2 (71,2; 89,5) p ₁₋₂ =0,16	88 (84; 114,3) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001	98 (87,5;115,2) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄=0,019

Примечание: n - число обследованных; p - уровень значимости достоверных различий по сравнению контролем.

При анализе линейных показателей размеров левого желудочка у пациентов с СД-1, осложненным ДКА и наличием ДД ЛЖ, установлены однонаправленные изменения в отношении увеличения величин КСР ЛЖ и КДР ЛЖ на 4,3% (p=0,038) и 6,6% (p=0,039) соответственно по отношению к этим же параметрам пациентов 1

группы. Среди всех обследованных лиц, полученные результаты были максимально выражены у пациентов 2 группы. Объемные показатели размеров ЛЖ между 1 и 2 группами различались только по значению КДО ЛЖ. Так величина КДО ЛЖ была выше на 2,1% и 7,9% по сравнению с аналогичным показателем 1 группы и лицами с СД-1 без ДКА ($p < 0,001$ и $p = 0,038$ соответственно). Разницы по значению КСО ЛЖ между пациентами с СД-1 с ДКА с наличием ДД ЛЖ и без нее не получено.

Толщина задней стенки ЛЖ, ИОТЗСЛЖ и ТМЖП у больных с СД-1, осложненным ДКА и ДДЛЖ превышали соответствующие показатели в 1,2 раза ($p < 0,001$), 1,3 раза ($p < 0,001$) и 1,1 раз ($p = 0,051$) соответственно у пациентов группы СД-1, осложненным ДКА, но не имеющие ДД ЛЖ.

У всех включенных в исследование больных СД-1, осложненным ДКА отмечено увеличение ММЛЖ и ИММЛЖ, при этом наиболее существенное увеличение зафиксировано в группе с СД-1 с ДКА и ДД ЛЖ. Так значения ММЛЖ и ИММЛЖ во 2 группе были на 15,6% ($p = 0,0005$) и 11,4% ($p = 0,019$) выше чем соответствующие показатели в 1 группе.

Кроме того, только у пациентов 4-й группы наблюдались изменения эхокардиографических параметров характеризующих центральную гемодинамику (табл. 16). Увеличивался УО, МО сердца, ЧСС как в сравнении с группой контроля, так и больными СД-1 без ДКА и с ДКА, но не имеющих нарушения расслабления левого желудочка. Необходимо отметить, что у пациентов с СД-1, осложненным ДКА и наличием ДД ЛЖ отмечено снижение фракции выброса ЛЖ на 8,6% по сравнению с лицами контрольной группы ($p < 0,001$). При этом все значения данного показателя во всех исследуемых группах находились в пределах нормальных значений. Статически значимой разницы внутри групп больных с СД-1 не выявлено.

Основные показатели гемодинамики при диабетическом кетоацидозе в зависимости от наличия ДД ЛЖ, медиана [Q₁; Q₃]

Параметр	Контроль (здоровые) (n=30)	Сахарный диабет 1 типа		
		Без ДКА (n=69)	ДКА без ДД ЛЖ (n=84)	ДКА + ДД ЛЖ (n=51)
	1	2	3	4
УО, л	66,1 (60,0;38,8)	62,0 (54,4; 75,4) p ₁₋₂ =0,66	69,0 (64,2; 80,5) p₁₋₃=0,003 p₂₋₃<0,001	75,6 (67,5; 85,5) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,007 p₃₋₄=0,039
ЧСС (ударов в минуту)	64,0 (60,0;68,0)	64,0 (60,0; 60,8) p ₁₋₂ =0,85	69,0 (68,0; 78,0) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001	92,0 (78,0; 94,0) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄<0,001
МО, л	4,1 (3,7;4,5)	4,7 (4,1; 6,0) p₁₋₂=0,003	5,4 6 (3,85; 9,7) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001	5,9 (4,3; 12,1) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄=0,021 p ₃₋₄ =0,85
ФВ, %	70,0 (65,0;71,0)	68,0 (65,0; 72,5) p ₁₋₂ =0,84	66,0 (62,0; 74,0) p ₁₋₃ =0,33 p ₂₋₃ =0,43	64,0 (60,0; 68,5) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄=0,021 p₃₋₄=0,021

Примечание: n - число обследованных; p - уровень значимости достоверных различий по сравнению контролем.

Таким образом, при оценке кардиогемодинамических показателей сердца у больных СД-1 в стадию декомпенсации, нами выявлены существенные их изменения, зависящие от наличия ДКА, степени тяжести ДКА и наличия ДД ЛЖ.

ГЛАВА 4

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ И НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОМ КЕТОАЦИДОЗЕ

4.1. Вариабельность ритма сердца при диабетическом кетоацидозе

При проведении холтеровского мониторинга ЭКГ по коротким участкам были изучены только спектральные показатели ВРС, так как оценка временных показателей за короткий промежуток времени не является корректной [56]. Данные представлены в таблице 17.

Таблица 17

Спектральные показатели вариабельности ритма сердца у больных СД-1 в зависимости от компенсации углеводного обмена, медиана [Q₁; Q₃]

Параметр	Контроль (здоровые) (n=30)	Сахарный диабет 1 типа	
		без ДКА(n=69)	ДКА (n=135)
	1	2	3
Tp, мс ²	4637,45 (4364,0; 4984,0)	4232,5 (3534,0; 4568,0) p₁₋₂<0,001	2539,0 (1973,0; 3879,0) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001
VLF, мс ²	2262,8 (1896,0; 2546,0)	1933,9 (1653,5; 2180,5) p₁₋₂<0,001	1394 (973,0; 2136,9) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001
LF, мс ²	1928,6 (1678,0; 2132,0)	1551,9 (1216,0; 1699,0) p₁₋₂<0,001	1323 (1175,0; 1501,0) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃=0,002
HF, мс ²	928,4 (856,0; 964,0)	678,8 (643,0; 722,5) p₁₋₂<0,001	463,0 (242,0; 542,0) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001
LF/HF	2,1 (1,9; 2,3)	2,3 (1,8; 2,7) p₁₋₂=0,34	2,8 (2,4; 3,4) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001

Примечание: n - число обследованных; p - уровень значимости достоверных различий между группами.

У всех больных СД-1 основные спектральные параметры ВРС отличались от показателей группы сравнения здоровых лиц. Обращает на себя внимание максимально выраженное снижение показателей общей вариабельности ритма сердца (Tr) в группе пациентов СД-1, осложненным ДКА. В этой же группе больных зарегистрировано наиболее низкое значение маркера вагусной активности – HF-компонент, который был в 2 раза ниже аналогичного параметра лиц контроля и в 1,5 раза больных СД-1 без ДКА, что сопровождалось увеличением коэффициента LF/HF, указывающего на преобладание симпатических влияний на сердечный ритм. Изменения маркера симпатической активности – LF-компонент, имеет одинаковую с HF-компонентом направленность: так данный показатель был ниже в 1,5 раз по сравнению с здоровыми лицами, и, в 1,2 раза ниже аналогичного значения пациентов СД-1 без ДКА.

Временные показатели ВРС были изучены при длительной записи суточного холтеровского мониторирования ЭКГ [56]. Данные представлены в таблице 18.

Среди временных показателей наибольшие изменения касались параметров SDNN, SDNNi, SDANN, RMSSD и PNN50. Показатель SDNN, отражающий общий тонус вегетативной нервной системы, был снижен у пациентов СД-1, осложненным ДКА на 41,4% относительно данного параметра здоровых лиц и на 23,3% - по сравнению с аналогичным показателем у больных СД-1 без ДКА. Параметр SDANN снижался на 43,4% у пациентов СД-1 без ДКА и на 52% у больных СД-1, осложненным ДКА по сравнению со здоровыми лицами. Маркеры парасимпатических влияний также были значительно ниже в группе больных СД-1, осложненным ДКА, по сравнению с двумя другими группами. Так, разница в полученном значении RMSSD между двумя группами пациентов и здоровыми лицами составила 16,8% и 22,2%, соответственно. Также зарегистрировано и различие параметра PNN50 между изучаемыми группами: его значение у пациентов СД-1, осложненным ДКА было в 1,6 раза меньше аналогичного параметра здоровых лиц, и, в 1,3 раза группы больных СД-1 без ДКА.

Временные показатели вариабельности ритма сердца у больных СД-1, осложненным ДКА в зависимости от компенсации углеводного обмена, медиана [Q₁; Q₃]

Параметр	Контроль (здоровые) (n=30)	Сахарный диабет 1 типа	
		без ДКА(n=69)	ДКА (n=135)
	1	2	3
SDNN, мс	226,9 (219,0; 236,0)	173,5 (156,0; 197,0) p₁₋₂<0,001	133 (105,0; 145,0) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001
SDNN _i , мс	100,7 (95,0; 105,0)	81,9 (70,0; 94,0) p₁₋₂<0,001	68,0 (45,0; 92,0) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001
SDANN, мс	198,1 (192,0; 204,0)	112,1 (89,0; 139,0) p₁₋₂<0,001	95,0 (78,0; 118,0) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃=0,004
PNN50,%	36,4(32,1; 40,5)	28,4 (27,7; 29,5) p₁₋₂<0,001	22,5 (18,9; 25,2) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001
RMSSD, мс	81,0 (71,0; 92,0)	75,8 (67,1; 89,0) p ₁₋₂ =0,74	63,2 (52,0; 70,1) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001
TINN, мс	939,7 (897,1; 1032,0)	779,3 (724,0; 833,1) p₁₋₂<0,001	583,97 (538,8; 628,0) p<0,001 p₁<0,001

Примечание: n - число обследованных; p - уровень значимости достоверных различий между группами.

Полученные данные свидетельствуют о значительном дисбалансе в функционировании двух отделов вегетативной нервной системы у больных СД-1, осложненным ДКА с преимущественной активацией ее симпатического звена и снижением вагусного контроля сердечной деятельности.

Проводя анализ полученных параметров ВРС, нами также продемонстрировано, что все временные, геометрические и спектральные показатели ВРС были ниже соответствующих показателей здоровых лиц у всех больных СД-1, осложненным ДКА независимо степени тяжести ДКА (табл. 19).

Спектральные показатели variability ритма сердца, оцененные по коротким записям ЭКГ у больных СД-1, осложненным ДКА в зависимости от тяжести ДКА, медиана [Q₁; Q₃]

Параметр	Контроль (здоровые) (n=30)	Сахарный диабет 1 типа		
		Без ДКА (n=69)	Легкий ДКА (n=92)	Умеренный и тяжелый ДКА (n=43)
	1	2	3	4
Tp, мс ²	4637,5 (4364,0; 4984,0)	4232,5 (3534,0; 4568) p₁₋₂<0,001	3252,9 (1973,0; 4294,0) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001	2552,6 (1940,0; 3289,0) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄=0,043
VLF, мс ²	2262,8 (1896,0; 2546,0)	1933,9 (1653,5; 2180,5) p₁₋₂<0,001	1662,5 (1273,5; 1812,0) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001	1310,4 (899,0; 1356,0) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄<0,001
LF, мс ²	1928,6 (1678,0; 2132,0)	1551,9 (1216,0; 1699,0) p₁₋₂<0,001	1399,2 (1200,5; 1513,0) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃=0,03	1290,5 (1075,0; 1463,0) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄=0,038
HF, мс ²	928,3 (856,0; 964,0)	678,8 (643,0; 722,5) p₁₋₂<0,001	516,1 (459,0; 553,0) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001	413,0 (356,0; 449,0) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄<0,001
LF/HF	2,11 (1,9; 2,3)	2,3 (1,8; 2,7) p₁₋₂=0,34	2,8 (2,3; 3,2) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001	3,3 (2,6; 3,7) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄=0,003

Примечание: n - число обследованных; p - уровень значимости достоверных различий по сравнению контролем.

У всех больных с СД-1 основные спектральные показатели ВРС были достоверно ниже соответствующих показателей здоровых лиц. При сравнении показателей ВРС между группами больных обращает на себя внимание более существенно снижение парасимпатических влияний вегетативной нервной системы (ВНС) и относительное увеличение активности симпатического отдела у пациентов СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени. Так, показатель

HF, характеризующий вагусные влияния, в 3-й группе был снижен в 1,6 раза нелогичного параметра 1 группы ($p < 0,001$) и в 1,3 раза соответствующего значения пациентов 2 группы ($p < 0,001$). Разница между показателями HF группы больных с СД-1, осложненным ДКА умеренно и тяжелой степени составила 55,5% ($p < 0,001$). Аналогичная тенденция отмечалась и в отношении низкочастотного компонента (LF) спектральной плотности мощности ВРС. У больных СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени отмечалось снижение показателя LF на 49,4% ($p < 0,001$), 20,3% ($p < 0,001$) и 7,8% ($p = 0,038$) соответственно по сравнению с здоровыми лицами, 1 и 2 группами.

Максимальное увеличение коэффициента LF/HF, указывающего на преобладание симпатических влияний на сердечный ритм, выявлено в 3 группе исследуемых. Так, данный показатель у пациентов с СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени превышал аналогичный параметр в 1,4 раза ($p < 0,001$) и 1,2 раза ($p = 0,003$) по сравнению с больными СД-1 без ДКА и СД-1, осложненным ДКА легкой степени соответственно.

Общая мощность спектра в 3 группе была ниже на 81,7% по сравнению со здоровыми лицами. Снижение TP наблюдалось и в группах пациентов СД-1. Так, у больных с СД-1 без ДКА данный параметр был на 65,8% выше аналогичного параметра пациентов СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени ($p < 0,001$), а в группе пациентов с СД-1, осложненным легким ДКА на 27,4% ($p = 0,043$) соответственно.

Временные показатели ВРС, изученные при длительной записи суточного холтеровского мониторирования ЭКГ у пациентов СД-1, осложненным ДКА в зависимости от тяжести ДКА, представлены в таблице 20.

У пациентов с СД-1, осложненным ДКА наблюдались более выраженные изменения временных параметров SDNN, SDNNi, RMSSD, PNN50 и геометрического показателя TINN.

Временные показатели вариабельности ритма сердца у больных СД-1, осложненным ДКА в зависимости от тяжести ДКА, медиана [Q₁; Q₃]

параметр	контроль (здоровые) (n=30)	Сахарный диабет 1 типа		
		без ДКА(n=69)	легкий ДКА (n=92)	умеренный и тяжелый ДКА (n=43)
	1	2	3	4
SDNN, мс	226,9 (219,0; 236,0)	173,5 (156,0; 197,0) p₁₋₂<0,001	134,7 (119,5; 146,5) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001	117,2 (98,0; 138,0) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄=0,036
SDNNi, мс	100,7 (95,0; 105,0)	81,89 (70,0; 94,0) p₁₋₂<0,001	68,0 (48,0; 94,0) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃=0,027	62,4 (48,1; 75,0) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄=0,007 p₃₋₄=0,026
SDANN, мс	198,3 (192,0; 204,0)	112,1 (89,0; 139,0) p₁₋₂<0,001	96,5 (86,5; 121,4) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃=0,049	90,7 (73,0; 108,0) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄=0,036
PNN50, %	36,4 (32,1; 40,5)	28,43 (27,7; 29,5) p₁₋₂<0,001	23,9 (21,3; 26,35) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001	21,2 (17; 23) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄=0,003 p₃₋₄<0,001
RMSSD, мс	81,0 (71,0; 92,0)	75,8 (67,0; 89,0) p ₁₋₂ =0,74	65,8 (53,0; 73,5) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001	57,6 (46,0; 68,0) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄=0,023
TINN, мс	939,7 (897,0; 1032,0)	779,3 (724,0; 833,0) p₁₋₂<0,001	613,7 (562,5; 662,0) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001	554,2 (515,0; 594,0) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄<0,042

Примечание: n - число обследованных; p - уровень значимости достоверных различий по сравнению контролем.

Показатель SDNNi, отражающий общий тонус вегетативной нервной системы, был максимально снижен в группе больных с СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени: на 31,2% (p=0,007) по сравнению с пациентами 1 группы, и на 8,9% (p=0,026) по сравнению с больными СД-1, осложненным ДКА легкой степени. У исследуемых пациентов также были выявлены и снижение

маркеров парасимпатических влияний. Так, разница в значении RMSSD между тремя группами пациентов и контролем составила 7,2%, 23,1% и 40,7% соответственно ($p < 0,001$). У пациентов второй и третьей групп отмечена тенденция к усилению вегетативного дисбаланса. Выявлено угнетение парасимпатических влияний с увеличением тяжести кетоацидоза. Так, у пациентов второй группы показатель RMSSD снизился по сравнению с пациентами первой группы на 15,2 %, а у пациентов третьей группы на 31,6 %. Полученные результаты свидетельствуют о разбалансировании влияния составляющих вегетативной нервной системы. Вместе с тем, более тяжелое течение кетоацидоза, также сопровождается повышением тонуса симпатического звена регуляции и угнетением парасимпатического. Таким образом, можно сделать вывод о том, что с увеличением тяжести кетоацидоза у больных СД-1 происходит большее разбалансирование вегетативной регуляции. Отмечается тенденция усиления симпатических влияний на ритм сердца и вместе с тем наблюдается усиление центральных влияний на сердечный ритм. Можно предположить, что с усилением тяжести ДКА главное влияние на регуляцию сердечного ритма оказывает центральный контур регуляции. По нашим данным, очевидно, что в управлении ритмом к автономному контуру регуляции присоединяется центральный и подавляет его.

Отмечалось значительное снижение показателя PNN50, отражающего относительное преобладание симпатического звена регуляции над парасимпатическим. Преобладание симпатического звена регуляции над парасимпатическим увеличивается с утяжелением степени ДКА. Так, показатель PNN50 у больных 2 группы был в 1,5 раз меньше аналогичного параметра здоровых лиц ($p < 0,001$) и в 1,2 раза – пациентов 1 группы ($p < 0,001$). Минимальные значения этого показателя, а также значения TINN, вновь имели пациенты группы СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени. Эти показатели были ниже на 14,2% ($p = 0,023$) и на 10,7% ($p < 0,042$) соответственно PNN50 и TINN по сравнению с аналогичными значениями больных 2 группы. Соответственно изучаемые

параметры в 3 группе были достоверно ниже соответствующих показателей контроля и 1 группы ($p < 0,001$).

Таким образом, при изучении параметров ВРС по коротким участкам наиболее существенно снижаются спектральные показатели у больных с СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени. При длительной регистрации ЭКГ у всех больных СД-1, осложненным ДКА отмечаются снижение всех временных показателей и геометрических показателей, также более выраженные у пациентов СД-1 с тяжелым ДКА. Полученные данные свидетельствуют о наличии вегетативного дисбаланса, с преобладанием симпатических влияний на сердечный ритм и снижением защитного вагусного контроля сердечной деятельности, преимущественно у пациентов СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени. Возможно, выявленные изменения вегетативного статуса, могут способствовать развитию нарушений ритма сердца, внезапной смерти у данной когорты пациентов.

4.2. Нарушения ритма сердца при диабетическом кетоацидозе

У 135 пациентов с СД-1, осложненным ДКА была изучена частота и структура нарушений ритма сердца по данным суточного мониторирования ЭКГ. Среднесуточные показатели частоты сердечных сокращений по данным ХМ-ЭКГ находились на уровне $87 \pm 8,3$ уд/мин, что было выше, чем у здоровых лиц ($62,3 \pm 5,1$; $p < 0,001$) и больных с СД-1, без ДКА ($64,2 \pm 3,4$; $p < 0,001$). У 61 (45%) пациента с ДКА зарегистрированы нарушения ритма сердца. В 60,7% случаев нарушения ритма были представлены суправентрикулярными аритмиями, в 26,2% - желудочковой экстрасистолией, у 13,1% больных наблюдалась и желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия. Нарушений проводимости по данным холтеровского мониторирования у больных СД-1, осложненным ДКА зарегистрировано не было.

Суправентрикулярные аритмии были представлены наджелудочковыми (одиночные, парные) экстрасистолами у 31 (83,8%) пациента и короткими пробежками наджелудочковой тахикардии у 6 человек (16,2%). Желудочковая экстрасистолия в большинстве случаев была умеренно-частой и частой по

классификации R.J.Mayerburg и различных градаций - 1-4 класс по M.Ryan. У 30% больных с СД-1, осложненным ДКА, желудочковая экстрасистолия классифицирована как 4А класс, у 10% - 4В класс по M.Ryan. На фоне тяжелого ДКА у 2 пациентов наблюдались короткие пробежки неустойчивой желудочковой тахикардии.

Анализируя частоту встречаемости нарушений ритма в зависимости от тяжести ДКА установлено, что аритмии наблюдались чаще в группе больных с ДКА умеренной и тяжелой степени (рис. 5).

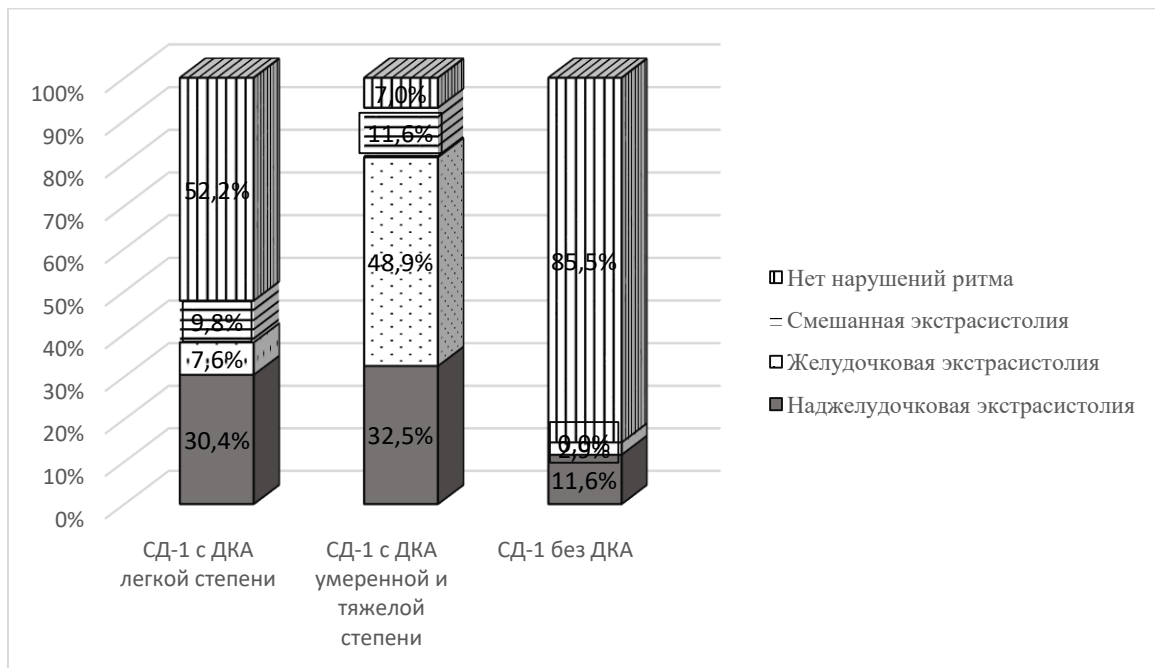


Рис.5. Частота встречаемости нарушений ритма в зависимости от тяжести ДКА.

Частота наблюдаемости различных нарушений ритма сердца колебалась с учетом степени компенсации СД. Полученные данные представлены в таблице 21. Так в группе СД-1, осложненным ДКА легкой степени отсутствие нарушений ритма сердца отмечена у немного более половины больных (52,2%), а у пациентов СД-1 без ДКА в 85,5% случаев. Аналогичная величина у пациентов СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени, составила лишь 7%.

Таким образом, у пациентов СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени нарушения ритма сердца встречаются чаще ($p < 0,01$). В структуре нарушений ритма сердца у пациентов СД-1, осложненным ДКА легкой степени преобладали наджелудочковые нарушения – 30,4%. У больных СД-1,

осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени на 41,3% чаще встречаются желудочковые нарушения ритма сердца в сравнении с пациентами СД-1, осложненным ДКА легкой степени ($p < 0,001$).

Таблица 21

Частота встречаемости нарушений ритма сердца в зависимости от стадии компенсации сахарного диабета

Тип нарушения ритма сердца	СД-1 без ДКА (n=69)		СД-1+ДКА легкой степени (n=92)		СД-1+ДКА умеренной и тяжелой степени (n=43)		Статистическая значимость
	n	%	n	%	n	%	
Отсутствие нарушений ритма сердца	59	85,5	48	52,2	3	7,0	$\chi^2 = 88,6$; df = 6; $p < 0,01$
Наджелудочковая экстрасистолия	8	11,6	28	30,4	14	32,5	
Желудочковая экстрасистолия	2	2,9	7	7,6	21	48,9	
Смешанные нарушения ритма сердца	0	0	9	9,8	5	11,6	

Примечание: p – статистическая значимость различий между показателями

Известно, что симпатикотония считается самостоятельным фактором риска развития аритмий, опасных для жизни [54, 56]. Учитывая этот факт, нами была проанализированы основные показатели вариабельности ритма сердца у больных СД-1, осложненным ДКА в зависимости от наличия или отсутствия и характера нарушений ритма сердца (табл.22).

У пациентов, у которых при СМЭКГ регистрировались преимущественно желудочковые нарушения ритма, некоторые параметры ВРС были существенно ниже, чем у тех больных, где в структуре преобладали наджелудочковые нарушения ритма или аритмии полностью отсутствовали (табл. 22).

Так показатель SDNN, используемый для оценки общей ВСР, в группе пациентов СД-1, осложненным ДКА и имеющих желудочковые нарушения ритма сердца, был на 17% ниже аналогичного параметра больных СД-1, осложненным ДКА с наджелудочковыми нарушениями ритма и без нарушения ритма сердца ($p < 0,001$).

Показатели вариабельности ритма сердца у больных СД-1, осложненным ДКА в зависимости от наличия и характера нарушений ритма сердца, медиана [Q₁; Q₃]

Показатель	контроль (здоровые) (n=30)	СД-1+ДКА без аритмий (n=51)	СД-1+ДКА с наджелудочковы- ми аритмиями (n=42)	СД-1+ДКА с желудочковыми аритмиями (n=28)
	1	2	3	4
Tp, мс ²	4637,50 (4364,00; 4984,00)	2500,00 (1973,00; 3990,00) p₁₋₂<0,001	2687,0 (2039,0; 4296,0) p₁₋₃<0,001 p ₂₋₃ =0,81	2398,00 (1940,00; 2786,00) p₁₋₄<0,001 p ₂₋₄ =0,81 p ₃₋₄ =0,81
VLF, мс)	2262,80 (1896,00; 2546,00)	1601,50 (1254,00; 1965,00) p₁₋₂<0,001	1456,00 (1111,00; 1601,00) p₁₋₃<0,001 p ₂₋₃ =0,07	1049,00 (795,00; 1257,00) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄<0,001
LF, мс ²	1928,60 (1678,00; 2132,00)	1326,00 (1213,00; 1513,00) p₁₋₂<0,001	1318,0 (1188,0; 1463,0) p₁₋₃<0,001 p ₂₋₃ =0,62	1340,00 (1088,00; 1610,00) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄=0,11 p₃₋₄=0,039
HF, мс ²	928,40 (856,00; 964,00)	516,00 (449,00; 559,00) p₁₋₂<0,001	463,0 (435,0; 546,0) p₁₋₃<0,001 p ₂₋₃ =0,06	363,00 (354,00; 440,00) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄<0,001
LF/HF	2,10 (1,90; 2,30)	2,70 (2,20; 3,30) p₁₋₂<0,001	2,7 (2,4; 3,2) p₁₋₃<0,001 p ₂₋₃ =0,37	3,40 (2,70; 4,20) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄=0,002
SDNN, мс	226,90 (219,00; 236,00)	145,50 (138,00; 164,00) p₁₋₂<0,001	123,0 (108,0; 133,0) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001	102,00 (95,00; 107,00) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄<0,001
SDNNi, мс	100,70 (95,00; 105,00)	68,00 (51,00; 94,00) p₁₋₂<0,001	68,0 (48,0; 92,0) p₁₋₃<0,001 p ₂₋₃ =0,76	56,00 (44,00; 74,00) p₁₋₄<0,001 p ₂₋₄ =0,21 p ₃₋₄ =0,81

Показатель	контроль (здоровые) (n=30)	СД-1+ДКА без аритмий (n=51)	СД-1+ДКА с наджелудочковы- ми аритмиями (n=42)	СД-1+ДКА с желудочковыми аритмиями (n=28)
	1	2	3	4
SDANN, мс	198,00 (192,00; 204,00)	107,00 (88,00; 125,00) p₁₋₂<0,001	96,00 (86,00; 113,00) p₁₋₃<0,001 p ₂₋₃ =0,06	78,00 (70,00; 95,00) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄=0,005 p₃₋₄=0,021
RMSSD, мс	36,40 (32,10; 40,50)	65,00 (53,0; 73,00) p₁₋₂<0,001	63,00 (53,00; 68,00) p₁₋₃<0,001 p ₂₋₃ =0,19	58,00 (46,00; 76,00) p₁₋₄<0,001 p ₂₋₄ =0,25 p ₃₋₄ =0,86
PNN50, %	81,00 (71,00; 92,00)	24,20 (20,70; 26,60) p₁₋₂<0,001	22,90 (19,90; 24,80) p₁₋₃<0,001 p ₂₋₃ =0,07	21,60 (18,50 24,00) p₁₋₄<0,001 p ₂₋₄ =0,41 p ₃₋₄ =0,81
TINN, мс	939,70 (897,00; 1032,00)	620,00 (560,00; 667,00) p₁₋₂<0,001	591,00 (559,00; 634,00) p₁₋₃<0,001 p ₂₋₃ =0,10	562,00 (537,00; 587,00) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄=0,017

Примечание: p – статистическая значимость различий между показателями групп.

SDANN, отражающий низкочастотный компонент ВРС у этой же группы пациентов был на 18,7% (p=0,021) и 27,1% (p=0,005), соответственно, ниже аналогичных показателей больных с наджелудочковыми нарушениями ритма и без аритмий. Разницы в значении PNN50, одного из маркеров вагусной активности, между исследуемыми группами не выявлено, но, как уже было сказано выше, у всех пациентов СД-1, осложненным ДКА, независимо от наличия аритмии, данная величина была меньше аналогичного параметра здоровых лиц (p<0,001). Обращает на себя внимание, что спектральный параметр HF, также отражающий вагусную активность, у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца, данный показатель был снижен на 21,6% и 29,6% соответственно, относительно аналогичных параметров больных с наджелудочковыми нарушениями ритма сердца и без нарушений ритма сердца (p<0,001). Напротив, спектральный параметр

LF, также отражающий симпатическую активность, и, коэффициент LF/HF, свидетельствующий о соотношении симпатической и вагусной активности, преобладали над таковыми значениями исследуемых групп. Так величина LF был на 1,6% выше у больных СД-1, осложненным ДКА с желудочковыми нарушениями ритма сердца по сравнению с пациентами без таковых ($p=0,039$), а, коэффициент LF/HF у данной исследуемых в 1,2 раза превышал данный показатель лиц контроля ($p<0,001$) и в 1,3 раза с наджелудочковыми нарушениями ритма (табл. 22).

У пациентов с наджелудочковыми нарушениями ритма сердца показатели ВРС практически не отличались от показателей больных без аритмий, за исключением величины SDNN, отражающей общий тонус ВНС. Данный параметр у пациентов СД-1, осложненным ДКА с наджелудочковыми нарушениями ритма на 11,2% ниже аналогического показателя лиц без аритмии ($p<0,001$).

Согласно доступным литературным данным, структурно-функциональные изменения миокарда могут являться причиной электрической нестабильности миокарда и служить основой для развития сердечных аритмий [79].

Следующим этапом нашего исследования явилось изучение параметров ВРС у больных СД-1, осложненным ДКА в зависимости от наличия ДД ЛЖ. Данные представлены в таблице 23.

Установлено, что максимально выраженные изменения параметров ВРС регистрируются в группе больных СД-1, осложненным ДКА с наличием ДД ЛЖ. Так у пациентов СД-1, осложненным ДКА с нарушением расслабления левого желудочка снижаются все изучаемые временные параметры ВРС. Показатель SDNN, отражающий ВРС в целом, у больных СД-1, осложненным ДКА и имеющих ДД ЛЖ оказался меньше такового значения пациентов СД-1 с ДКА и без ДД ЛЖ в 1,3 раза ($p<0,001$).

Показатели вариабельности ритма сердца у больных сахарным диабетом 1 типа, осложненным ДКА в зависимости от наличия ДДЛЖ, медиана [Q₁; Q₃]

Параметр	Контроль (здоровые) (n=30)	Сахарный диабет 1 типа		
		Без ДКА (n=69)	ДКА без ДД ЛЖ (n=84)	ДКА + ДД ЛЖ (n=51)
	1	2	3	4
Tp, мс ²	4637,45 (4364,00; 4984,00)	4232,54 (3534,00; 4568,00) p₁₋₂<0,001	2623,00 (1973,00; 4003,00) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001	2374,00 (1956,50; 2783,00) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄=0,04
VLF, мс ²	2262,84 (1896,00; 2546,00)	1933,87 (1653,50; 2180,5) p₁₋₂<0,001	1394,00 (1065,00; 1811,00) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001	794,00 (402,50; 1208,50) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄<0,001
LF, мс ²	1928,64 (1678,00; 2132,00)	1551,96 (1216,00; 1699,00) p₁₋₂<0,001	1340,00 (1188,00; 1501,00) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001	1172,50 (1034,00; 1412,00) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄<0,001
HF, мс ²	928,39 (856,00; 964,00)	678,81 (643,00; 722,50) p₁₋₂<0,001	499,00 (440,00; 549,00) p<0,001 p₂₋₃<0,001	364,00 (344,00; 417,00) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄<0,001
LF/HF	2,11 (1,94; 2,31)	2,31 (1,84; 2,73) p₁₋₂=0,34	2,73 (2,29; 3,34) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃=0,003	3,10 (2,78; 3,63) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄=0,001
SDNN, мс	226,90 (219,00; 236,00)	173,50 (156,00; 197,00) p₁₋₂<0,001	133,00 (105,00; 142,00) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001	105,00 (99,00; 125,50) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄<0,001
SDNNi, мс	100,71 (95,000; 105,00)	81,88 (70,00; 94,00) p₁₋₂<0,001	71,00 (48,00; 92,00) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001	44,50 (38,00; 56,00) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄<0,001

Параметр	Контроль (здоровые) (n=30)	Сахарный диабет 1 типа		
		Без ДКА (n=69)	ДКА без ДД ЛЖ (n=84)	ДКА + ДД ЛЖ (n=51)
	1	2	3	4
RMSSD, мс	81,00 (71,00; 92,00)	75,75 (67,00; 89,00) $p_{1-2}=0,07$	64,00 (52,00; 75,00) $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$	21,00 (14,00; 37,50) $p_{1-4}<0,001$ $p_{2-4}<0,001$ $p_{3-4}<0,001$
TINN, мс	939,65 (897,00; 1032,00)	779,28 (724,00; 833,00) $p_{1-2}<0,001$	587,00 (537,00; 654,00) $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$	390,50 (274,00; 517,00) $p_{1-4}<0,001$ $p_{2-4}<0,001$ $p_{3-4}<0,001$
SDANN, мс	198,03 (192,00; 204,00)	112,04 (89,00; 139,00) $p_{1-2}<0,001$	95,00 (78,00; 123,00) $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}=0,026$	88,00 (71,50 107,50) $p_{1-4}<0,001$ $p_{2-4}<0,001$ $p_{3-4}=0,022$
PNN50, %	36,43 (32,12; 40,52)	28,43 (27,70; 29,50) $p_{1-2}<0,001$	23,00 (19,01; 25,52) $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$	19,80 (16,80; 21,80) $p_{1-4}<0,001$ $p_{2-4}<0,001$ $p_{3-4}=0,037$

Примечание: n - число обследованных; p - уровень значимости достоверных различий по сравнению контролем.

Установлено, что максимально выраженные изменения параметров ВРС регистрируются в группе больных СД-1, осложненным ДКА с наличием ДД ЛЖ. Так у пациентов СД-1, осложненным ДКА с нарушением расслабления левого желудочка снижаются все изучаемые временные параметры ВРС. Показатель SDNN, отражающий ВРС в целом, у больных СД-1, осложненным ДКА и имеющих ДД ЛЖ оказался меньше такового значения пациентов СД-1 с ДКА и без ДД ЛЖ в 1,3 раза ($p<0,001$).

Значения показателя $pNN50\%$ и $rMMSD$ в группе больных СД-1, осложненным ДКА с наличием ДД ЛЖ снижались на 13,9% и 67,1% по сравнению аналогичными параметрами пациентов СД-1, осложненным ДКА без ДД ЛЖ.

Геометрический показатель TINN у больных СД-1, осложненным ДКА с ДД ЛЖ составил 390,5 мс, без ДД ЛЖ – 587 мс, что ниже соответствующего параметра пациентов СД-1 без ДКА – 779,28 мс и лиц контрольной группы – 939,65 мс. Спектральные показатели ВРС (LF/HF, LF, HF, VLF) в группе пациентов СД-1, осложненным ДКА с наличием ДД ЛЖ оказались ниже аналогичных параметров других исследуемых групп и здоровых лиц ($p < 0,001$). Значение коэффициента LF/HF, характеризующего баланс вегетативной регуляции сердечного ритма в группе больных с СД-1 увеличивался, достигая максимальных значений у пациентов СД-1 в стадию декомпенсации с наличием ДД ЛЖ, что свидетельствует о выраженной симпатотонии.

В этой связи нами была изучена частота встречаемости различных нарушений сердечного ритма в зависимости от наличия функциональных изменений миокарда при СД-1, осложненным ДКА.

Так у пациентов с диастолической дисфункцией левого желудочка нарушения ритма сердца регистрировались в 98% случаев: у 36% больных – суправентрикулярные, у 54% - желудочковые аритмии, у 8% - смешанные нарушения ритма (рис.6).

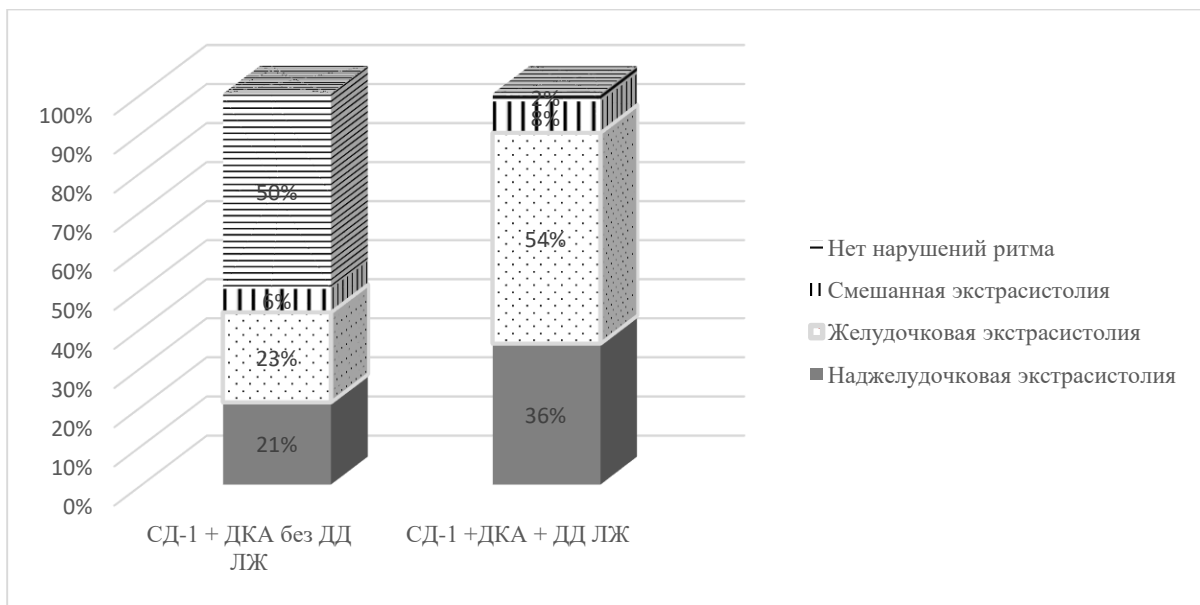


Рис. 7. Частота встречаемости нарушений ритма при ДКА в зависимости от наличия ДД ЛЖ

Таким образом, у больных СД-1, осложненным ДКА в 45% случаев регистрируются нарушения ритма сердца, качественный состав которых связан со структурно-функциональными изменениями миокарда, в частности наличием ДД ЛЖ и степенью тяжести ДКА. В патогенезе желудочковых нарушений ритма у больных СД-1, осложненным ДКА, возможно, играет роль вегетативный дисбаланс с длительной симпатотонией, проявляющейся снижением основных параметров variability ритма сердца.

4.3. Патогенетические взаимосвязи между показателями variability ритма сердца и параметрами кардиогемодинамики при диабетическом кетоацидозе

При проведении анализа корреляционных взаимоотношений между показателями variability ритма сердца и морфофункциональными параметрами миокарда у больных СД-1, осложненным ДКА выявлены следующие взаимосвязи. Спектральные показатели LF связывала прямая связь слабой силы с поперечным размером ЛП ($\rho = 0,25$; $p = 0,04$) и HF – обратная связь слабой силы ($\rho = -0,28$; $p = 0,02$) у всех пациентов независимо от степени тяжести ДКА. Между PNN50 и длиной ЛП зарегистрирована обратная связь средней силы ($\rho = -0,33$; $p = 0,006$) у этой же когорты пациентов.

Анализ взаимосвязи КДР ЛЖ и КДО ЛЖ с общей мощностью колебаний длительности интервалов R-R (Tr) демонстрирует обратную корреляционную связь слабой силы у пациентов СД-1, осложненным ДКА ($\rho = -0,27$; $p = 0,02$). КДР ЛЖ с спектральным показателем – HF – обратную связь средней силы ($\rho = -0,35$; $p = 0,02$).

Обращает на себя внимание большое количество разнонаправленных связей между КСО ЛЖ и параметрами variability ритма сердца (табл. 24).

Фактическая степень параллелизма между величиной КСО ЛЖ и показателями
вариабельности ритма сердца.

Показатель	Коэффициент корреляции Спирмена	95% ДИ	Сила связи по шкале Чеддока	Статистическая значимость
SDNN, мс	-0,34	[-0,27; -0,37]	обратная средняя	$\rho = 0,02$
SDANN, мс	-0,32	[-0,26; -0,39]	обратная средняя	$\rho = 0,03$
VLF, мс ²	-0,43	[-0,61; -1,19]	обратная средняя	$\rho = 0,004$
HF, мс ²	-0,35	[-0,18; -0,41]	обратная средняя	$\rho = 0,02$
Tp, мс ²	-0,41	[-0,32; -0,63]	обратная средняя	$\rho = 0,007$

Показатели структуры ЛЖ (ТМЖП, ТЗСЛЖ, ММЛЖ, ИММЛЖ) имели обратную связь с временными показателями ВРС независимо от степени тяжести ДКА. Так, ТМЖП с SDNNi и RMSSD связаны обратной корреляционной связью средней силы ($\rho = -0,30$; $p = 0,01$ и $\rho = -0,34$; $p = 0,004$ соответственно); ТЗСЛЖ с SDNNi – обратной связью слабой силы ($\rho = -0,26$; $p = 0,03$) и pNN50 – обратной корреляционной связью средней силы ($\rho = -0,31$; $p = 0,009$); ММЛЖ с SDNNi – обратной корреляционной связью слабой силы ($\rho = -0,29$; $p = 0,02$); ИММЛЖ с SDNNi – обратной корреляционной связью слабой силы ($\rho = -0,27$; $p = 0,03$).

Обращает на себя внимание наличие обратной однонаправленной взаимосвязи таких ЭхоКГ показателей, характеризующих диастолическую функцию ЛЖ, как максимальная скорость потока быстрого наполнения (E) и коэффициента E/A и SDNNi ($\rho = -0,32$; $p = 0,007$ и $\rho = -0,31$; $p = 0,01$ соответственно).

Таким образом, снижение показателей ВРС свидетельствует о нарушении вегетативного контроля у пациентов СД-1, осложненным ДКА. Вероятно, вегетативный дисбаланс с преобладанием тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы, сопровождающейся снижением основных спектральных, временных и геометрических показателей вариабельности ритма сердца, служит причиной запуска механизмов нарушения модели левого желудочка у данной когорты пациентов. Продолжительная активация симпатического отдела вегетативной нервной системы способствует инициации и

поддерживанию процессов избыточного роста кардиомиоцитов, способствуя гипертрофии миокарда и нарушению функции расслабления левого желудочка [71, 72].

ГЛАВА 5

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ В МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОМ РУСЛЕ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОМ КЕТОАЦИДОЗЕ

5.1. Микроциркуляторные нарушения при диабетическом кетоацидозе

В исследовании приняли участие 135 больных СД-1. Изучение микроциркуляторного русла проведено в 5 группах. 1-ю группу составили 30 здоровых лиц; 2-ю – 69 пациентов СД-1, без ДКА; в 3, 4 и 5 группы вошли 135 больных СД-1, осложненным ДКА на 1 сутки, 5 сутки и 10-е сутки соответственно.

Расчетные параметры базального кровотока дают общую оценку состояния микроциркуляторного русла у больных СД-1 и представлены в таблице 25.

Таблица 25

Показатели базального кровотока у больных сахарным диабетом 1 типа,
медиана [Q₁; Q₃]

Показатель	Группы				
	Здоровые (n=30)	СД-1 без кетоацидоза (n=69)	СД-1, кетоацидоз (n=135)		
			1 сутки	5 сутки	10 суток
1	2	3	4	5	
ПМ (п.ф.)	8,7 (7,3; 8,9)	8,19 (6,36; 10,12) p ₁₋₂ =0,74	8,30 (6,20; 9,95) p ₁₋₃ =0,58 p ₂₋₃ =0,64	8,99 (7,68; 11,09) p ₁₋₄ =0,12 p₂₋₄=0,046 p₃₋₄=0,017	9,26 (8,21; 12,24) p₁₋₅=0,008 p₂₋₅=0,027 p₃₋₅<0,001 p ₄₋₅ =0,16
СКО (σ) (п.ф.)	1,65 (1,12; 1,87)	1,38 (1,02; 1,86) p ₁₋₂ =0,61	1,62 (0,94; 2,62) p ₁₋₃ =0,74 p ₂₋₃ =0,79	1,69 (1,17; 2,29) p ₁₋₄ =0,15 p₂₋₄=0,002 p ₃₋₄ =0,09	1,65 (1,24; 2,19) p ₁₋₅ =0,05 p ₂₋₅ =0,32 p ₃₋₅ =0,11 p ₄₋₅ =0,69
Kv (п.ф.)	18,65 (15,33; 21,79)	21,73 (17,06; 21,73) p ₁₋₂ =0,32	19,15 (13,11; 26,47) p ₁₋₃ =0,53 p ₂₋₃ =0,88	18,35 (13,95; 23,89) p ₁₋₄ =0,75 p₂₋₄=0,047 p ₃₋₄ =0,08	17,52 (14,13; 23,15) p₁₋₅=0,03 p₂₋₅=0,04 p ₃₋₅ =0,56 p ₄₋₅ =0,73

Примечание: ПМ — среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции; СКО (σ) — среднее квадратичное отклонение амплитуды колебаний кровотока от ПМ; Kv — коэффициент вариации; p — статистическая значимость различий между показателями групп.

Установлено, что у пациентов СД-1, осложненным ДКА, величина среднего арифметического показателя микроциркуляции (ПМ), характеризующая средний поток эритроцитов в единице объема ткани, была повышена на 8,9% ($p=0,046$) и 11,5% ($p=0,027$) соответственно на 5 и 10 сутки госпитализации по сравнению с аналогичным показателем группы больных с СД-1 без ДКА.

При этом обращает на себя внимание максимальное значение ПА на 10-е сутки госпитализации пациентов СД-1, осложненным ДКА. Статистически значимой разницы между показателем (ПМ) пациентов СД-1 без ДКА, СД-1 с ДКА в 1-е, 5-е сутки заболевания и контрольной группой не выявлено.

При оценке среднеквадратического отклонения, характеризующего среднюю модуляцию кровотока (σ), установлена статистически значимая разница только между группой пациентов СД-1 без ДКА и больными СД-1, осложненным ДКА в 5-е сутки: σ превышал в 1,2 раза ($p=0,002$).

Повышение величины СКО (σ) указывает на более глубокую модуляцию микрокровотока. Изменения СКО (σ) нельзя интерпретировать однозначно, так как с одной стороны повышение СКО обусловлено более мощной работой активных механизмов регуляторного контроля микроциркуляции, но с другой стороны – это может быть причиной увеличения амплитудных осцилляций дыхательных и сердечных ритмов. В то же время, достаточно трудно интерпретировать и показатель микроциркуляции (ПМ): чем больше ПМ — тем выше уровень перфузии ткани, но, с другой стороны, такие изменения данного параметра может быть связано с формирующимся застоем крови в веноулярном звене микроциркуляторного русла, в результате вклада в ЛДФ-сигнал сигнал эритроцитов [90, 92, 93, 91]. Учитывая вышеперечисленное, подобные разнонаправленная трактовка результатов, заставляет искать другой ориентир для интерпретации результатов, в частности — рассчитанный коэффициент вариации K_v , демонстрирующим соотношения величин ПМ и СКО [92, 93]. В нашем исследовании обращает на себя внимание очень большой диапазон вариации значения K_v .

Зарегистрирована статическая значимая разница между величиной K_v на 5 и 10 сутки лечения больных СД-1, осложненным ДКА в сравнении с больными 2 группы. Так коэффициент вариации кровотока в эти дни был на 15,5% ($p=0,047$) и 19,4% ($p=0,043$) соответственно ниже аналогичного параметра пациентов с СД-1 без ДКА.

Таким образом, при оценке базального микрокровотока у больных СД-1, осложненным ДКА, было выявлено повышение величины перфузии и среднеквадратичного отклонения наряду с снижением коэффициента вариации кровотока.

Учитывая тот факт, что вышеперечисленные параметры M , σ и K_v дают представление об общем микрокровотоке, следующим этапом нашего исследования явился детальный анализ функционирования микроциркуляторного русла с помощью вейвлет-преобразования при исследовании кровотока.

Регуляция микроциркуляции осуществляется через изменения диаметра микрососудов с участием активных факторов контроля, к которым относятся эндотелиальный, миогенный и нейрогенный компоненты, и пассивных факторов, к которым в свою очередь относят дыхательный и пульсовой компоненты [91, 93, 21].

По величинам амплитуд колебаний микрокровотока в конкретных частотных диапазонах возможно оценивать функциональное состояние определенных механизмов контроля перфузии [91].

Итак, анализ этих механизмов регуляции сосудистого тонуса, проведенный с помощью вейвлет-преобразования выявил следующие изменения, представленные в таблице 26.

Следующим этапом исследования явился анализ «активных» звеньев модуляции кровотока в МЦР. Выявлено, снижение миогенных осцилляций во всех группах СД-1 по сравнению с здоровыми лицами. Обращает на себя внимание, снижение вклада амплитуды миогенной (A_m) волны у пациентов с СД-1, осложненным ДКА в 1-е и 10-е сутки по сравнению с группой больных с СД-1 без

ДКА. Максимально эти изменения выражены в 1-сутки ДКА. Это свидетельствует о снижении микроциркуляторного давления и, возможно, ухудшении венозного оттока, наряду с увеличением притока в МЦР артериальной крови. Необходимо отметить, что в сравнении с контрольной группой статистически значимая разница получена только в 1-е сутки госпитализации больных СД-1, осложненным ДКА. Данный показатель был ниже аналогичного контрольной группы на 34% ($p = 0,034$).

Однако из таблицы 26 видно, что у больных с СД-1, осложненным ДКА, среди активных факторов регулирования микроциркуляции определяется разнонаправленные изменения. В первую очередь это касается эндотелиальных осцилляций. Выявлено отклонение в сторону снижения вклада эндотелиальных осцилляций у 1-е сутки госпитализации, и наоборот, преобладание – в 5-е и 10-е сутки.

Анализ «пассивных» составляющих модуляции кровотока демонстрирует выраженное увеличение вклада пульсовых осцилляций (A_c). Максимально выраженные изменения регистрировались в 1-е сутки госпитализации. Так у пациентов СД-1, осложненным ДКА вклад A_c превышал соответствующего показателя контрольной группы на 32,8% ($p < 0,001$) и 55,9% ($p < 0,001$).

Показатели частотных колебаний скорости кожного кровотока у больных сахарным диабетом 1 типа, медиана [Q₁; Q₃]

Показатель	Здоровые (n=30)	СД-1 без кетонацидоза (n=69)	СД-1 + ДКА (n=135)			p 1-2	p 1-3	p 1-4	p 1-5	p 2-3	p 2-4	p 2-5	p 3-4	p 3-5	p 4-5	
			1 сутки	5 сутки	10 сутки											
	1	2	3	4	5											
Э	Аэтах (п.ф.)	0,54 (0,52; 0,85)	0,56 (0,52; 0,73)	0,57 (0,37; 0,94)	0,62 (0,51; 0,85)	0,75 (0,52; 0,96)	0,58	0,61	0,81	0,18	0,97	0,54	0,009	0,83	0,029	0,017
	Вклад Аэ (%)	17,46 (12,24; 29,34)	26,28 (16,31; 33,78)	13,42 (6,61; 25,53)	16,24 (10,33; 24,53)	23,12 (13,12; 35,56)		0,11	0,08	0,23	0,34	<0,001	<0,001	0,024	0,44	<0,001
Н	Антах (п.ф.)	0,65 (0,46; 0,87)	0,66 (0,56; 0,74)	0,65 (0,47; 0,76)	0,65 (0,47; 0,76)	0,65 (0,47; 0,76)	0,74	0,31	0,31	0,31	0,36	0,36	0,82	0,99	0,99	0,99
	Вклад А _н (%)	17,89 (12,64; 30,5)	27,07 (19,64; 37,31)	15,03 (8,26; 20,08)	16,2 (8,99; 22,21)	15,96 (10,11; 21,84)	0,014	0,032	0,11	0,09	<0,001	<0,001	<0,001	0,36	0,37	0,94
М	Амтах (п.ф.)	0,61 (0,56; 0,86)	0,66 (0,43; 0,89)	0,60 (0,44; 0,86)	0,68 (0,58; 0,94)	0,65 (0,55; 0,88)	0,89	0,66	0,32	0,86	0,81	0,19	0,24	0,034	0,36	0,22
	Вклад Ам (%)	22,2 (12,25; 36,33)	31,06 (19,26; 39,51)	16,84 (8,68; 21,81)	22,19 (14,03; 28,31)	19,38 (12,18; 26,71)	0,19	0,031	0,74	0,35	<0,001	0,016	0,002	<0,001	0,032	0,16
Д	Адтах (п.ф.)	0,33 (0,25; 0,36)	0,24 (0,18; 0,34)	0,36 (0,31; 0,52)	0,36 (0,28; 0,50)	0,35 (0,24; 0,37)	0,057	0,52	0,027	0,46	<0,001	<0,001	0,14	0,55	0,012	0,06
	Вклад Ад (%)	4,70 (2,44; 7,40)	5,41 (2,15; 8,26)	6,11 (3,11; 11,9)	5,81 (3,2; 12,24)	5,07 (2,93; 7,97)	0,67	0,08	0,15	0,45	0,14	0,19	0,78	0,94	0,14	0,23
С	Астах (п.ф.)	0,76 (0,22; 0,98)	0,34 (0,24; 0,46)	0,98 (0,91; 1,21)	0,93 (0,79; 1,06)	0,86 (0,67; 0,98)	0,015	<0,001	0,029	0,13	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,14
	Вклад Ас (%)	28,49 (15,23; 33,35)	23,72 (19,18; 30,45)	42,42 (31,08; 54,45)	33,98 (23,54; 44,79)	30,52 (20,21; 41,54)	0,77	<0,001	0,019	0,08	<0,001	<0,001	0,019	<0,001	<0,001	0,16
М (общая)		2,04 (1,71; 2,69)	1,65 (1,03; 1,99)	2,41 (2,08; 3,47)	2,39 (1,85; 3,04)	2,16 (1,81; 3,31)	0,001	0,027	0,11	0,27	<0,001	<0,001	<0,001	0,33	0,09	0,47
НТ (п.ф.)		26,05 (22,9; 36,12)	30,02 (23,64; 38,12)	33,32 (20,87; 47,24)	30,91 (23,04; 45,98)	31,27 (22,07; 43,36)	0,41	0,031	0,27	0,33	0,55	0,71	0,33	0,96	0,71	0,79
МТ (п.ф.)		27,69 (20,99; 36,32)	28,14 (20,52; 41,74)	29,25 (21,75; 52,03)	24,93 (21,32; 37,24)	26,43 (20,07; 45,12)	0,59	0,61	0,54	0,82	0,84	0,21	0,042	0,16	0,33	0,66
ПШ (п.ф.)		1,04 (0,7; 1,29)	0,94 (0,69; 1,44)	1,12 (0,87; 1,59)	0,94 (0,72; 1,17)	1,13 (0,88; 1,53)	0,75	0,26	0,48	0,31	0,06	0,85	0,91	0,003	0,87	0,005
МС		2,57 (1,86; 3,11)	2,36 (1,55; 3,83)	2,69 (1,45; 3,63)	2,32 (1,93; 3,35)	2,59 (1,95; 3,56)	0,68	0,66	0,64	0,31	0,81	0,84	0,22	0,87	0,47	0,28

Показатель	Здоровые (n=30)	СД-1 без кетонацидоза (n=69)	СД-1 + ДКА (n=135)			p 1-2	p 1-3	p 1-4	p 1-5	p 2-3	p 2-4	p 2-5	p 3-4	p 3-5	p 4-5
			1 сутки	5 сутки	10 сутки										
	1	2	3	4	5										
ИФМ	1,99 (0,77; 2,24)	0,98 (0,61; 1,43)	0,46 (0,29; 0,59)	0,57 (0,42; 0,72)	0,59 (0,39; 0,74)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,87
R _c	0,63 (0,44; 0,77)	0,44 (0,29; 0,51)	0,96 (0,63; 1,57)	0,75 (0,49; 1,18)	0,69 (0,49; 0,91)	0,001	0,003	0,11	0,39	<0,001	<0,001	<0,001	0,018	<0,001	0,11

Примечание: М – общая мощность спектра; НТ – нейрогенный тонус; МТ – миогенный тонус; МС – микрососудистый тонус; ПШ – показатель шуттрирования; ИФМ – индекс флаксмоций; R_c – внутрисосудистое сопротивление; максимальное значение амплитуды осцилляций кровотока в миогенном (Амтах), нейрогенном (Антах), эндотелиальном (Аэтах), дыхательном (Адтах) и сердечном (Астах) диапазонах; вклад амплитуды осцилляций кровотока общую мощность спектра в миогенном (вклад Ам (%)), нейрогенном (вклад Ан (%)), эндотелиальном (вклад Аэ (%)), дыхательном (вклад Ад (%)) и сердечном (вклад Ас (%)) диапазонах; p — статистические различия между показателями групп сравнения.

Интегральную характеристику соотношения механизмов активной и пассивной модуляции тканевого кровотока дает индекс флуксуций (ИФМ). Данный показатель был снижен на протяжении всего периода госпитализации по сравнению с здоровыми лицами и пациентами СД-1 без ДКА. Максимальное значение внутрисосудистого сопротивления (R_c) был зарегистрирован в 1-е сутки госпитализации. Данный параметр превышал соответствующую величину контрольной группы на 34,3% ($p=0,003$) и больных СД-1 без ДКА на 54,1% ($p < 0,001$).

5.2. Микроциркуляторные нарушения в зависимости от степени тяжести диабетического кетоацидоза

Учитывая большой диапазон вариации в полученных показателях, нами был проведен следующий этап исследования, в котором все пациенты СД-1, осложненным ДКА были разделены на 2 группы в зависимости от тяжести ДКА: легкой степени (84 пациента) и умеренно-тяжелой степени (51 больной). В каждой из этих групп были выделены следующие подгруппы пациентов: 1- 30 здоровых лиц, 2 – 69 пациентов СД-1 без ДКА, 3, 4 и 5 - больные СД-1, осложненным ДКА легкой или умеренно-тяжелой степени тяжести на 1 сутки, 5 сутки и 10-е сутки соответственно.

Параметры базального кровотока микроциркуляторного русла у больных СД-1, осложненным ДКА легкой степени представлены в таблице 27.

При оценке базовой микроциркуляции у пациентов СД-1, осложненным ДКА легкой степени в 1-е сутки госпитализации выявлено статистически значимое повышение показателя средней перфузии (ПМ) на 9,6% ($p = 0,008$) и на 14,8% ($p = 0,004$) по сравнению с соответствующими значениями здоровых лиц и пациентов с СД-1 без ДКА. Наряду с этим, отмечено повышение среднеквадратичного отклонения колебаний перфузии (σ) в 1,3 раза ($p<0,001$) и 1,6 раз ($p<0,001$) соответственно по сравнению с аналогичными параметрами 1 и 2 групп.

Коэффициент вариации (K_v) у больных с СД-1, осложненным ДКА легкой степени в 1-е сутки госпитализации превышал на 22,3% ($p<0,001$) и 9,5% ($p<0,001$) соответственно данный показатель контрольной группы и больных СД-1 без ДКА. На 5-е и 10-е сутки госпитализации больных с СД-1, осложненным ДКА легкой степени

сохраняется данная тенденция. Обращает внимание, что максимальные значения ПМ выявлено на 10-е сутки, Kv – в 1-е сутки госпитализации. Величина, отражающая среднюю модуляцию кровотока ((σ)), не имела значимых различий в течение всего периода лечения пациентов.

Таблица 27

Показатели базального кровотока у больных сахарным диабетом 1 типа, осложненным ДКА легкой степени, медиана [Q_1 ; Q_3]

Показатель	Группы				
	Здоровые (n=25)	СД-1 без кетацидоза (n=42)	СД-1 + ДКА легкой степени (n=84)		
			1 сутки	5 сутки	10 сутки
	1	2	3	4	5
ПМ (п.ф.)	8,7 (7,3; 8,9)	8,19 (6,36; 10,12) $p_{1-2}=0,74$	9,62 (8,2;12,17) $p_{1-3}=0,008$ $p_{2-3}=0,004$	10,7 (9,09;13,08) $p_{1-4}<0,001$ $p_{2-4}<0,001$ $p_{3-4}=0,12$	12,1 (9,26;13,24) $p_{1-5}<0,001$ $p_{2-5}<0,001$ $p_{3-5}=0,011$ $p_{4-5}=0,26$
СКО (σ) (п.ф.)	1,65 (1,12; 1,87)	1,38 (1,02; 1,86) $p_{1-2}=0,61$	2,2 (1,78;3,13) $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$	2,17 (1,92;2,95) $p_{1-4}<0,001$ $p_{2-4}<0,001$ $p_{3-4}=0,68$	2,14 (1,78;2,76) $p_{1-5}<0,001$ $p_{2-5}<0,001$ $p_{3-5}=0,13$ $p_{4-5}=0,57$
Kv (п.ф.)	18,65 (15,33; 21,79)	21,73 (17,06; 21,73) $p_{1-2}=0,32$	24,01 (19,74;29,8) $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$	22,44 (16,21;28,61) $p_{1-4}=0,036$ $p_{2-4}=0,09$ $p_{3-4}=0,09$	20,81 (14,16;25,24) $p_{1-5}=0,30$ $p_{2-5}=0,66$ $p_{3-5}=0,025$ $p_{4-5}=0,37$

Примечание: ПМ — среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции; СКО (σ) – среднее квадратичное отклонение амплитуды колебаний кровотока от ПМ; Kv – коэффициент вариации; p_{1-4} – статистическая значимость различий между показателями групп сравнения.

Таким образом, в 1-е сутки ДКА у пациентов СД-1, осложненным ДКА легкой степени отмечено улучшение перфузии в результате увеличения объема кровотока в артериолах вследствие более глубокой модуляции кровотока в исследуемой зоне, о чем свидетельствует повышение параметра СКО (σ). Увеличение величины Kv также отражает улучшение состояния микроциркуляции.

Более детальный анализ функционирования микрогемодиализаторного русла был проведен на втором этапе обработки ЛДФ-граммы, когда анализировался амплитудно-частотный спектр колебаний перфузии. Из данных таблицы 28 видно, что у пациентов СД-1, осложненным ДКА легкой степени на протяжении всего периода госпитализации выявлено преобладание пассивных факторов регулирования микроциркуляции, преимущественно за счет амплитуды колебаний кардиоритма. Так вклад A_c в общую мощность спектра флуксуций составил 37%, что превышает таковое значение контрольной группы на 9% ($p=0,009$) и на 13% - 2-й группы ($p<0,001$) (рис.10).

Увеличение амплитуды дыхательной волны в 1-е и 5-е сутки лечения пациентов СД-1, осложненным ДКА легкой степени по сравнению с аналогичным параметром больных СД-1 без ДКА указывает на снижение микрогемодиализаторного давления. Ухудшение оттока крови из микрогемодиализаторного русла может сопровождаться увеличением объема крови в веноулярном звене. Таким образом, возрастание амплитуды дыхательной волны одновременно с увеличением показателя микроциркуляции (ПМ) указывает на проявление застойных явлений в микрогемодиализаторном русле. Необходимо отметить, что к 10-м суткам госпитализации данный показатель снижается, что свидетельствует об улучшении оттока крови и снижению давления в микрососудистом русле.

Показатели частотных колебаний скорости кожного кровотока у больных СД-1 осложненным ДКА легкой степени,
медиана [Q₁; Q₃]

Показатель	Здоровые (n=30)	СД-1 без кетацидоза (n=69)	СД-1 + ДКА легкой степени (n=135)			p 1-2	p 1-3	p 1-4	p 1-5	p 2-3	p 2-4	p 2-5	p 3-4	p 3-5	p 4-5	
			1 сутки	5 сутки	10 сутки											
	1	2	3	4	5											
Э	Аэтах (п.ф.)	0,54 (0,52; 0,85)	0,56 (0,52; 0,73)	0,86 (0,59; 1,12)	0,75 (0,59; 0,95)	0,95 (0,63; 1,12)	0,58	0,026	0,13	0,002	<0,001	0,003	<0,001	0,11	0,41	0,007
	Вклад Аэ (%)	20,46 (12,24; 29,34)	16,28 (16,31; 33,78)	22,48 (12,51; 28,14)	20,86 (11,71; 26,15)	28,95 (16,62; 38,14)	0,01	0,70	0,73	<0,001	0,18	0,01	0,64	0,27	0,14	0,01
Н	Антах (п.ф.)	0,65 (0,46; 0,87)	0,66 (0,56; 0,74)	0,66 (0,35; 0,77)	0,66 (0,65; 0,77)	0,65 (0,35; 0,77)	0,74	0,75	0,66	0,75	0,89	0,97	0,97	0,99	0,98	0,96
	Вклад А _н (%)	20,89 (12,64; 30,50)	27,07 (19,64; 37,31)	13,64 (6,64; 16,94)	14,66 (6,63; 20,93)	13,64 (6,76; 16,94)	0,01	0,004	0,03	0,006	<0,001	<0,001	<0,001	0,32	0,89	0,37
М	Амтах (п.ф.)	0,61 (0,56; 0,86)	0,66 (0,43; 0,89)	0,84 (0,60; 0,95)	0,88 (0,76; 0,98)	0,84 (0,60; 0,95)	0,89	0,62	0,002	0,62	0,043	<0,001	0,05	0,08	0,97	0,08
	Вклад Ам (%)	22,2 (12,25; 36,33)	31,06 (19,26; 39,51)	20,54 (12,20; 25,78)	25,64 (20,39; 30,91)	20,08 (13,11; 26,9)	0,19	0,28	0,42	0,51	0,002	0,31	0,009	<0,001	0,75	0,004
Д	Адтах (п.ф.)	0,33 (0,25; 0,36)	0,24 (0,18; 0,34)	0,35 (0,19; 0,54)	0,6 (0,21; 0,57)	0,36 (0,21; 0,57)	0,06	0,34	0,041	0,34	0,031	0,036	0,036	0,99	0,96	0,97
	Вклад Ад (%)	5,70 (2,44; 7,4)	5,41 (2,15; 8,26)	4,48 (1,51; 8,51)	4,58 (1,54; 10,4)	4,49 (1,52; 8,37)	0,67	0,79	0,87	0,85	0,55	0,78	0,49	0,63	0,89	0,72
С	Астах (п.ф.)	0,76 (0,22; 0,98)	0,34 (0,24; 0,46)	0,98 (0,92; 1,26)	0,93 (0,82; 0,98)	0,93 (0,82; 0,99)	0,015	<0,001	0,027	0,016	<0,001	<0,001	<0,001	0,011	0,024	0,81
	Вклад Ас (%)	29,49 (15,23; 33,35)	23,72 (19,18; 30,45)	36,56 (26,28; 49,34)	30,54 (23,65; 37,25)	31,60 (20,78; 38,5)	0,77	0,009	0,09	0,09	<0,001	<0,001	0,021	0,035	0,023	0,91
М (общая)	2,04 (1,71; 2,69)	1,65 (1,03; 1,99)	3,29 (2,38; 4,06)	2,83 (2,37; 3,65)	3,21 (2,37; 4,04)	0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,13	0,57	0,39	
НТ (п.ф.)	26,05 (22,9; 36,12)	30,02 (23,64; 38,12)	43,35 (27,27; 60,87)	37,99 (25,21; 56,02)	33,49 (23,17; 48,31)	0,41	0,004	0,061	0,16	0,002	0,11	0,41	0,33	0,07	0,46	
МТ (п.ф.)	27,69 (20,99; 36,32)	28,14 (20,52; 41,74)	28,24 (22,35; 52,03)	24,04 (18,99; 33,03)	24,89 (15,88; 49,67)	0,59	0,39	0,27	0,42	0,71	0,09	0,15	0,035	0,08	0,91	
ПШ (п.ф.)	1,04 (0,7; 1,29)	0,94 (0,69; 1,44)	1,12 (0,86; 1,52)	0,86 (0,62; 1,11)	1,17 (0,88; 1,60)	0,75	0,67	0,12	0,23	0,34	0,24	0,07	0,009	0,35	<0,001	
МС	2,57 (1,86; 3,11)	2,36 (1,55; 3,83)	3,11 (2,13; 4,41)	2,76 (2,0; 3,59)	2,89 (2,02; 3,63)	0,68	0,049	0,24	0,15	0,14	0,56	0,39	0,26	0,53	0,66	

Продолжение таблицы 28

Показатель	Здоровые (n=30)	СД-1 без кетонацидоза (n=69)	СД-1 + ДКА легкой степени (n=135)			p 1-2	p 1-3	p 1-4	p 1-5	p 2-3	p 2-4	p 2-5	p 3-4	p 3-5	p 4-5
			1 сутки	5 сутки	10 сутки										
	1	2	3	4	5										
ИФМ	1,99 (0,77; 2,24)	0,98 (0,61; 1,43)	0,53 (0,33; 0,66)	0,64 (0,51; 0,75)	0,59 (0,41; 0,74)	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	<u>0,005</u>	0,31	0,13
R _c	0,63 (0,44; 0,77)	0,44 (0,29; 0,51)	0,64 (0,44; 0,76)	0,56 (0,40; 0,75)	0,64 (0,38; 0,77)	<u>0,001</u>	0,98	0,61	0,87	<u><0,001</u>	<u>0,001</u>	<u><0,001</u>	0,46	0,82	0,64

Примечание: М – общая мощность спектра; НТ – нейрогенный тонус; МТ – миогенный тонус; МС – микрососудистый тонус; ПШ – показатель шуттрирования; ИФМ – индекс флаксмоций; R_c – внутрисосудистое сопротивление; максимальное значение амплитуды осцилляций кровотока в миогенном (Амтах), нейрогенном (Антах), эндотелиальном (Аэтах), дыхательном (Адтах) и сердечном (Астах) диапазонах; вклад амплитуды осцилляций кровотока общую мощность спектра в миогенном (вклад Ам (%)), нейрогенном (вклад Ан (%)), эндотелиальном (вклад Аэ (%)), дыхательном (вклад Ад (%)) и сердечном (вклад Ас (%)) диапазонах; p — статистические различия между показателями групп сравнения.

Возрастание миогенных колебаний в ЛДФ-грамме, максимально выраженные на 5-е сутки госпитализации пациентов СД-1, осложненным ДКА легкой степени, свидетельствует о вазодилатации, как следствие, усилении нутритивного кровотока. Подтверждением этому является снижение МТ, который является последним звеном контроля микрокровотока перед капиллярным руслом нутритивного кровотока. Наименьшее значение МТ были зарегистрировано на 5-е сутки лечения.

Максимальный вклад в формировании активных тонус-формирующих звеньев модуляции внесли амплитуды осцилляций эндотелиального генеза (Аэ), которые в среднем в 1-е сутки ДКА легкой степени увеличивались на 37,2% ($p=0,026$) по отношению к данным этого показателя контрольной группы и на 34,8% ($p<0,001$) в сравнении с аналогичным параметром больных СД-1 без ДКА.

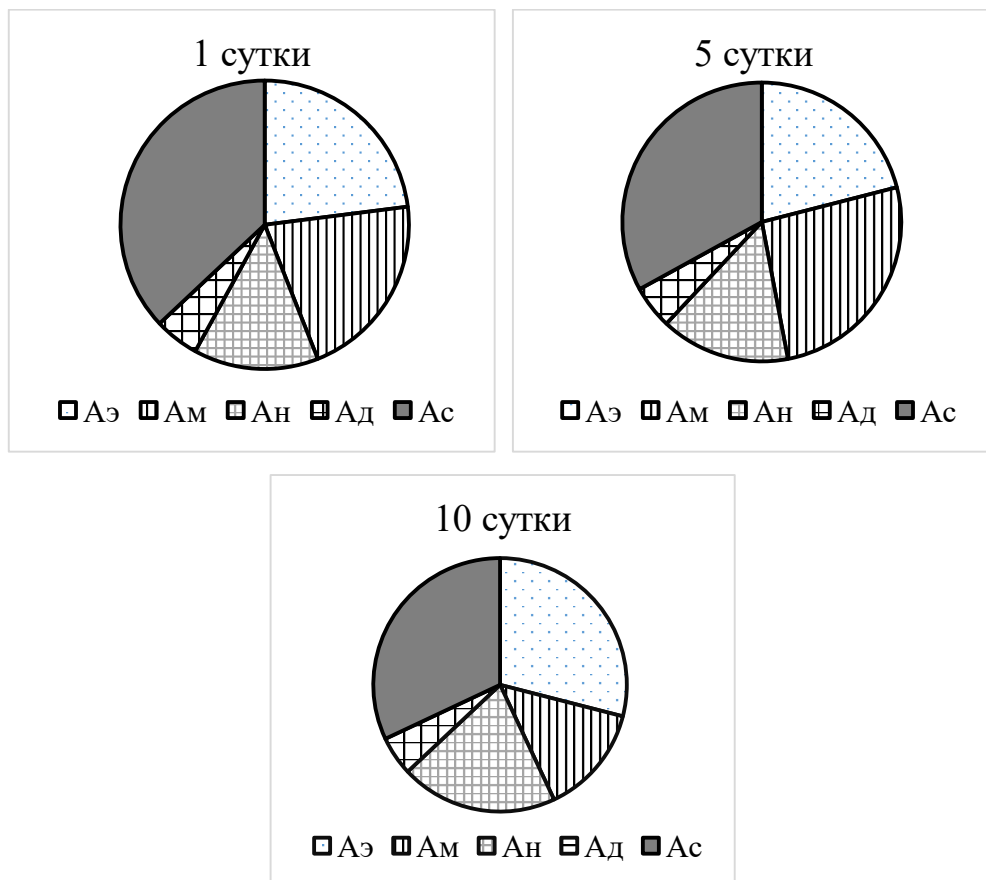


Рис.7. Процентный вклад различных составляющих в общий спектр мощности флуксуций у больных СД-1, осложненным ДКА легкой степени в динамике заболевания

Максимальные значения Аэ регистрировались на 10-е сутки лечения у данной когорты пациентов (рис.7). Амплитуда нейрогенных колебаний в переменной

составляющей ЛДФ-грамм не изменялась на протяжении всего периода госпитализации в стационаре. При этом вклад осцилляций нейрогенного генеза снизился на 53,1% ($p = 0,004$), 42,5% ($p=,029$) и 53% ($p=0,006$) соответственно в 1-е, 5-е и 10-е сутки лечения пациентов СД-1, осложненным ДКА легкой степени по сравнению с контрольной группой. Аналогичная тенденция наблюдалась и при сопоставлении с параметрами пациентов СД-1 без ДКА. Разница в этих группах составила 76,4%, 64,1% и 76% ($p<0,001$). Соответственно нейрогенный тонус микрососудов в 1-е сутки наблюдения повысился до 43,35 (27,27; 60,87) п.ф. Последняя величина превышала таковую 1 и 2 групп в 1,7 и 1,4 раз соответственно ($p < 0,001$). В связи с этим, закономерным явилось и снижение ПШ на 5-е сутки лечения в сравнении с аналогичным показателем 1 суток исследуемой группы, отражающего относительную долю шунтового кровотока в общей локальной гемодинамике, отмечавшееся в этот же временной период.

Необходимо отметить, что общая мощность спектра флаксмоций была статически значимо увеличена на протяжении всего периода лечения по сравнению как с пациентами СД-1 без ДКА, так и контрольной группой.

Для определения соответствия активных и пассивных осцилляций тканевого кровотока нами рассчитан индекс флаксмоций (ИФМ). Данный показатель был снижен в среднем в 3,4 раза на протяжении всего периода госпитализации по сравнению с контрольной группой и в 1,6 раз аналогичной величины у пациентов СД-1 без ДКА ($p<0,001$). Нормирование амплитуды высокочастотных и пульсовых колебаний относительно СКО, позволило нам рассчитать важный в диагностическом плане показатель - внутрисосудистое сопротивление (R_c). R_c был повышен 31%, 21,4% и 31% соответственно в 1-е, 5-е и 10 сутки лечения пациентов СД-1 с ДКА легкой степени по сравнению с 2-й группой.

Продемонстрированные нами данные амплитудно-частотного спектра ЛДФ-метрии у пациентов СД-1, осложненным ДКА легкой степени, позволяют сделать вывод о том, что увеличение активности активных механизмов модуляции микрокровотока, наряду с преобладанием «пассивных» звеньев регуляции, о чем

свидетельствует увеличение вклада пульсовой волны, способствуют формированию гиперемической формы расстройств микроциркуляции.

При изучении показателей базального кровотока у больных СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени, нами были получены следующие данные, представленные в таблице 29.

Таблица 29

Показатели базального кровотока при ДКА умеренной и тяжелой степени,
медиана [Q₁; Q₃]

Показатель	Группы				
	Здоровые (n=25)	СД-1 без кетонацидоза (n=42)	СД-1 + ДКА умеренной и тяжелой степени (n=84)		
			1 сутки	5 суток	10 суток
1	2	3	4	5	
ПМ (п.ф.)	8,7 (7,3; 8,9)	8,19 (6,36; 10,12) p ₁₋₂ =0,74	6,35 (2,81; 7,89) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001	7,89 (6,69; 8,71) p₁₋₄=0,034 p ₂₋₄ =0,051 p₃₋₄=0,003	8,53 (7,21; 9,23) p ₁₋₅ =0,54 p ₂₋₅ =0,38 p₃₋₅<0,001 p ₄₋₅ =0,06
СКО (σ) (п.ф.)	1,65 (1,12; 1,87)	1,38 (1,02; 1,86) p ₁₋₂ =0,61	0,94 (0,66; 1,18) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001	0,21 (0,99; 1,53) p₁₋₄=0,003 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄=0,001	1,32 (1,23; 1,55) p ₁₋₅ =0,13 p₂₋₅=0,003 p₃₋₅<0,001 p₄₋₅=0,043
Kv (п.ф.)	18,65 (15,33; 21,79)	21,73 (17,06; 21,73) p ₁₋₂ =0,32	15,10 (10,86; 17,76) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001	15,96 (13,28; 18,35) p ₁₋₄ =0,06 p₂₋₄=0,001 p ₃₋₄ =0,22	16,69 (14,13; 18,62) p ₁₋₅ =0,18 p₂₋₅=0,002 p₃₋₅=0,033 p ₄₋₅ =0,37

Примечание: ПМ — среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции; СКО (σ) — среднее квадратичное отклонение амплитуды колебаний кровотока от ПМ; Kv — коэффициент вариации; p — статистическая значимость различий между показателями групп сравнения.

Так показатель микроциркуляции (ПМ), средне-квадратическое отклонение (σ) и коэффициент вариации (Kv) были статистически значимо снижены в 1,4 раза (p<0,001), в 1,7 раз (p<0,001) и 1,2 раза (p=0,006) соответственно по сравнению с контрольной группой, и, на 28,9% (p < 0,001), 46,8% (p<0,001) и 43,9% (p<0,001) соответственно по сравнению с аналогичным параметром пациентов СД-1 без ДКА.

Это свидетельствует о снижении перфузии микроциркуляторного русла и угнетении активных вазомоторных механизмов модуляции тканевого кровотока.

Последующий анализ функционирования микроциркуляторного русла, проводимый на втором этапе обработки доплерограмм базального кровотока при исследовании структуры ритмов колебаний перфузии крови, подтверждает выявленные выше изменения микроциркуляции. При анализе амплитудно-частотных характеристик ЛДФ-грамм также выявлено существенное доминирование высокочастотных компонентов флуктуации тканевого кровотока (рис.8).

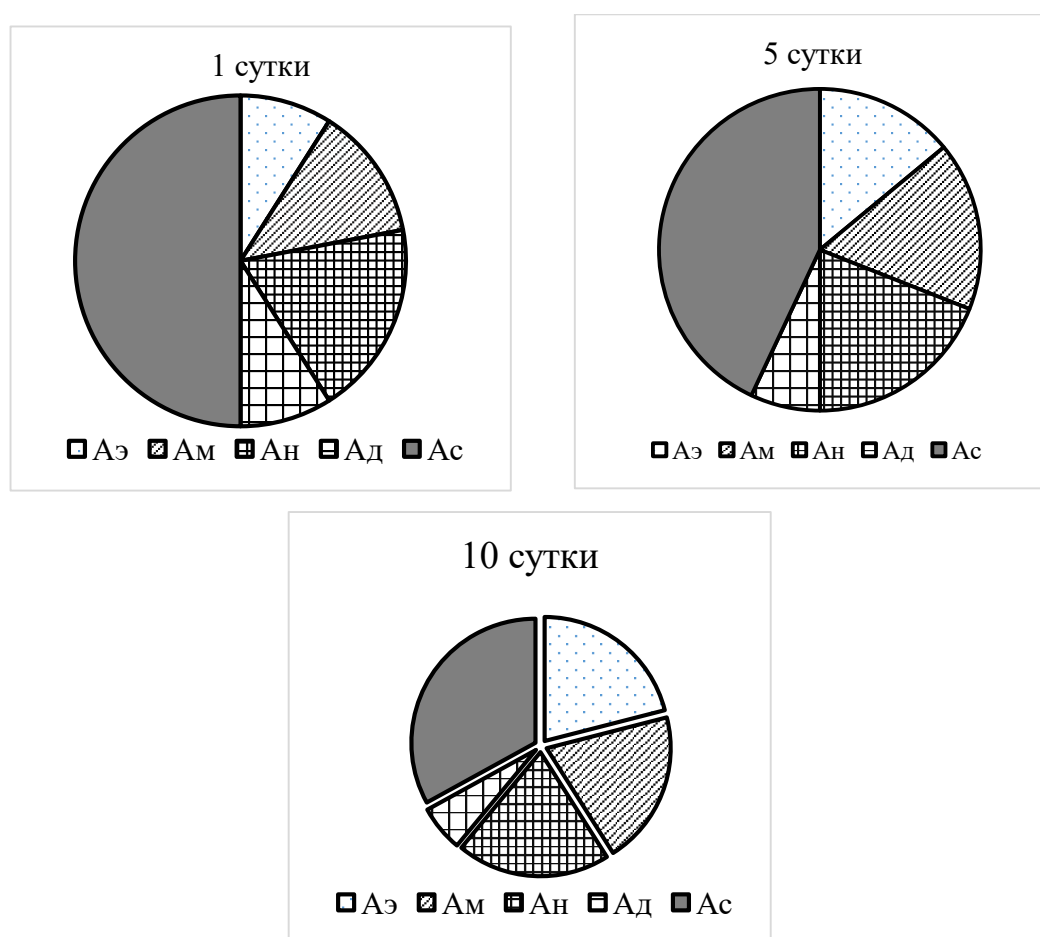


Рис.8. Процентный вклад различных составляющих в общий спектр мощности флуксуций при ДКА умеренной и тяжелой степени в динамике заболевания

Амплитуда пульсовых колебаний кровотока (Ас) у больных СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени имела максимальные значения в 1-е сутки госпитализации, и была на 35,4% и 38,7% ($p < 0,001$) выше соответствующих

показателей контрольной группы и пациентов СД-1 без ДКА. В последующем в течение всего периода госпитализации сохранялись высокие величины этого параметра. Выявленное нами максимальное увеличение амплитуды дыхательной волны в 1-е сутки госпитализации указывает на затрудненный отток из венул. Амплитуда A_d превышала таковой показатель здоровых лиц на 15,4% ($p=0,011$) и 38,4% - пациентов СД-1 без ДКА ($p<0,001$). Снижение амплитуд миогенных и эндотелиальных колебаний в ЛДФ-грамме, максимально выраженные в 1-е сутки госпитализации пациентов СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени, свидетельствует о вазоконстрикции.

Показатели частотных колебаний скорости кожного кровотока у больных СД-1 осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени, медиана [Q₁; Q₃]

Показатель	Здоровые (n=25)	СД-1 без кетонацидоза (n=42)	СД-1 + ДКА умеренной и тяжелой степени (n=84)			p 1-2	p 1-3	p 1-4	p 1-5	p 2-3	p 2-4	p 2-5	p 3-4	p 3-5	p 4-5	
			1 сутки	5 сутки	10 сутки											
	1	2	3	4	5											
Э	Аэтах (п.ф.)	0,54 (0,52; 0,85)	0,56 (0,52; 0,73)	0,47 (0,26; 0,52)	0,52 (0,38; 0,62)	0,54 (0,51; 0,70)	0,58	<u>≤0,001</u>	<u>0,017</u>	0,24	<u>≤0,001</u>	<u>0,06</u>	0,44	0,07	<u>0,002</u>	0,16
	Вклад Аэ (%)	20,46 (12,24; 29,34)	16,28 (16,31; 33,78)	8,83 (3,74; 14,14)	13,05 (7,62; 21,8)	20,25 (12,34; 27,54)	0,01	<u>≤0,001</u>	<u>0,037</u>	0,82	<u>≤0,001</u>	<u>≤0,001</u>	<u>0,019</u>	<u>0,023</u>	<u>≤0,001</u>	<u>0,033</u>
Н	Антах (п.ф.)	0,65 (0,46; 0,87)	0,66 (0,56; 0,74)	0,59 (0,48; 0,66)	0,58 (0,46; 0,64)	0,59 (0,48; 0,66)	0,74	0,13	0,11	0,11	0,08	0,06	0,06	0,98	0,99	0,96
	Вклад Ан (%)	20,89 (12,64; 30,5)	27,07 (19,64; 37,31)	19,03 (9,56; 24,57)	18,96 (10,13; 25,38)	20,29 (12,85; 27,04)	<u>0,014</u>	0,43	0,51	0,97	<u>≤0,001</u>	<u>≤0,001</u>	<u>0,002</u>	0,83	0,16	0,27
М	Амтах (п.ф.)	0,61 (0,56; 0,86)	0,66 (0,43; 0,89)	0,47 (0,35; 0,60)	0,60 (0,41; 0,67)	0,60 (0,41; 0,67)	0,89	<u>0,003</u>	0,07	0,07	<u>0,007</u>	0,12	0,12	0,09	0,09	0,99
	Вклад Ам (%)	22,2 (12,25; 36,33)	31,06 (19,26; 39,51)	12,72 (6,69; 19,48)	16,59 (10,17; 22,54)	18,45 (10,77; 26,42)	0,19	<u>0,003</u>	0,09	<u>≤0,001</u>	<u>≤0,001</u>	<u>≤0,001</u>	<u>0,006</u>	<u>0,042</u>	<u>0,004</u>	0,36
Д	Адтах (п.ф.)	0,33 (0,25; 0,36)	0,24 (0,18; 0,34)	0,39 (0,36; 0,48)	0,36 (0,34; 0,46)	0,33 (0,27; 0,36)	0,057	<u>≤0,001</u>	<u>0,001</u>	<u>≤0,001</u>	<u>≤0,001</u>	<u>≤0,001</u>	0,006	0,25	<u>≤0,001</u>	<u>≤0,001</u>
	Вклад Ад (%)	5,70 (2,44; 7,4)	5,41 (2,15; 8,26)	8,83 (5,72; 13,3)	6,85 (4,67; 12,91)	5,72 (4,29; 7,65)	0,67	<u>≤0,001</u>	<u>0,002</u>	<u>≤0,001</u>	<u>≤0,001</u>	<u>0,004</u>	0,19	0,37	<u>0,002</u>	0,06
С	Астах (п.ф.)	0,76 (0,22; 0,98)	0,34 (0,24; 0,46)	0,98 (0,86; 1,17)	0,89 (0,61; 1,12)	0,75 (0,56; 0,93)	<u>0,015</u>	<u>0,003</u>	0,09	<u>≤0,001</u>	<u>≤0,001</u>	<u>≤0,001</u>	<u>≤0,001</u>	<u>0,043</u>	<u>≤0,001</u>	<u>0,026</u>
	Вклад Ас (%)	29,49 (15,23; 33,35)	23,72 (19,18; 30,45)	49,95 (42,07; 60,05)	42,32 (22,37; 51,07)	39,02 (20,11; 46,76)	0,77	<u>≤0,001</u>	<u>0,006</u>	<u>≤0,001</u>	<u>≤0,001</u>	<u>≤0,001</u>	<u>≤0,001</u>	<u>0,011</u>	<u>≤0,001</u>	0,13
М (общая)		2,04 (1,71; 2,69)	2,04 (1,71; 2,69)	1,65 (1,03; 1,99)	2,04 (1,58; 2,39)	1,85 (1,47; 2,08)	0,001	0,65	0,34	<u>0,027</u>	<u>≤0,001</u>	<u>0,002</u>	0,11	0,63	<u>0,005</u>	0,06
НТ (п.ф.)		26,05 (22,9; 36,12)	26,05 (22,9; 36,12)	30,02 (23,64; 38,12)	29,03 (22,58; 33,18)	30,41 (22,06; 37,11)	0,41	0,21	0,94	0,67	<u>0,023</u>	0,31	0,63	0,19	0,06	0,56
МТ (п.ф.)		27,69 (20,99; 36,32)	27,69 (20,99; 36,32)	28,14 (20,52; 41,74)	25,62 (22,26; 14,70)	28,68 (22,09; 45,12)	0,59	0,92	0,84	0,49	0,46	0,72	0,97	0,83	0,63	0,61
ПШ (п.ф.)		1,04 (0,7; 1,29)	1,04 (0,7; 1,29)	0,94 (0,69; 1,44)	1,03 (0,86; 1,36)	1,03 (0,86; 1,36)	0,75	0,11	0,67	0,67	<u>0,028</u>	0,33	0,33	0,14	0,14	0,99

Продолжение таблицы 30

Показатель	Здоровые (n=25)	СД-1 без кетоацидоза (n=42)	СД-1 + ДКА умеренной и тяжелой степени (n=84)			p 1-2	p 1-3	p 1-4	p 1-5	p 2-3	p 2-4	p 2-5	p 3-4	p 3-5	P 4-5
			1 сутки	5 сутки	10 сутки										
	1	2	3	4	5										
МС	2,57 (1,86; 3,11)	2,57 (1,86; 3,11)	2,36 (1,55; 3,83)	2,11 (1,72; 3,18)	2,43 (1,93; 3,34)	0,68	0,19	0,74	0,65	0,044	0,32	0,86	0,25	0,041	0,19
ИФМ	1,99 (0,77; 2,24)	0,98 (0,61; 1,43)	0,37 (0,25; 0,45)	0,47 (0,31; 0,6)	0,58 (0,34; 0,71)	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,013	<0,001	0,07
R _c	0,63 (0,44; 0,77)	0,44 (0,29; 0,51)	1,47 (0,13; 2,02)	1,08 (0,80; 1,31)	0,81 (0,62; 0,94)	0,001	<0,001	<0,001	0,06	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Примечание: М – общая мощность спектра; НТ – нейрогенный тонус; МТ – миогенный тонус; МС – микрососудистый тонус; ПШ – показатель шутрирования; ИФМ – индекс флаксмоций; R_c – внутрисосудистое сопротивление; максимальное значение амплитуды осцилляций кровотока в миогенном (Амтах), нейрогенном (Антах), эндотелиальном (Аэтах), дыхательном (Адтах) и сердечном (Астах) диапазонах; вклад амплитуды осцилляций кровотока общую мощность спектра в миогенном (вклад Ам (%)), нейрогенном (вклад Ан (%)), эндотелиальном (вклад Аэ (%)), дыхательном (вклад Ад (%)) и сердечном (вклад Ас (%)) диапазонах; p — статистические различия между показателями групп сравнения.

Вейвлет-анализ позволил установить, что амплитуда нейрогенных колебаний в переменной составляющей ЛДФ-грамм у данной когорты пациентов на протяжении всего периода госпитализации в стационаре не имела статической разницы по сравнению с изучаемым параметром контрольной группы. Но в сравнении с пациентами СД-1 без ДКА отмечено некоторое статистически значимое повышение амплитуд осцилляций A_n . При этом отмечено и снижение вклада осцилляций нейрогенного генеза. Так изучаемый параметр снизился на 26,4% ($p < 0,001$), 27% ($p < 0,001$) и 12,7% ($p = 0,002$) соответственно в 1-е, 5-е и 10-е сутки лечения пациентов СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени. Статистически значимое снижение величины НТ по сравнению с соответствующим показателем больных СД-1 без ДКА наблюдалось только в 1-е сутки наблюдения ($p = 0,023$).

Таким образом, наблюдаемое увеличение амплитуд дыхательных и пульсовых волн наряду со сниженным влиянием вазомоторного компонента, свидетельствует о высоком притоке крови со стороны артериол, связанным с вазодилатацией и затрудненным оттоком со стороны венул, что приводит к гиперемии. Угнетение вазомоторного механизма и смещение доминанты регуляции микрокровотока в высокочастотную область привело к повышению показателя, характеризующего внутрисосудистое сопротивление (R_c). Данный показатель был статистически значимо повышен на протяжении всего периода госпитализации по сравнению с контрольной группой и пациентами СД-1 без ДКА.

Следующим этапом нашего исследования явилось сравнение полученных данных внутри групп пациентов СД-1 осложненным ДКА в динамике заболевания. Полученные результаты представлены в таблице 31.

Основные показатели микроциркуляции у больных СД-1 в зависимости от тяжести ДКА в динамике, медиана [Q₁; Q₃]

Показатель		СД-1 + ДКА легкой степени (n=84)			СД-1 + ДКА умеренной и тяжелой степени (n=84)			P 1-4	P 2-5	P 3-6
		1 сутки	5 сутки	10 сутки	1 сутки	5 сутки	10 сутки			
		1	2	3	4	5	6			
ПМ (п.ф.)		9,62 (8,2;12,17)	10,7 (9,09;13,08)	12,1 (9,26;13,24)	6,35 (2,81;7,89)	7,89 (6,69;8,71)	8,53 (7,21;9,23)	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>
СКО (σ) (п.ф.)		2,2 (1,78;3,13)	2,17 (1,92;2,95)	2,14 (1,78;2,76)	0,94 (0,66;1,18)	0,21 (0,99;1,53)	1,32 (1,23;1,55)	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>
Kv (п.ф.)		24,01 (19,74;29,8)	22,44 (16,21;28,61)	20,81 (14,16;25,24)	15,1 (10,86;17,76)	15,96 (13,28;18,35)	16,69 (14,13;18,62)	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	0,027
Э	Аэтах (п.ф.)	0,47 (0,26;0,52)	0,52 (0,38;0,62)	0,54 (0,51;0,7)	0,47 (0,26;0,52)	0,52 (0,38;0,62)	0,54 (0,51;0,7)	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>
	Вклад Аэ (%)	8,83 (3,74;14,14)	13,05 (7,62;21,8)	20,25 (12,34;27,54)	8,83 (3,74;14,14)	13,05 (7,62;21,8)	20,25 (12,34;27,54)	<u><0,001</u>	<u>0,034</u>	<u>0,007</u>
Н	Антах (п.ф.)	0,59 (0,48;0,66)	0,58 (0,46;0,64)	0,59 (0,48;0,66)	0,59 (0,48;0,66)	0,58 (0,46;0,64)	0,59 (0,48;0,66)	0,069	0,13	0,13
	Вклад А _н (%)	19,03 (9,56;24,57)	18,96 (10,13;25,38)	20,29 (12,85;27,04)	19,03 (9,56;24,57)	18,96 (10,13;25,38)	20,29 (12,85;27,04)	<u>0,009</u>	<u>0,022</u>	<u><0,001</u>
М	Амтах (п.ф.)	0,47 (0,35;0,6)	0,6 (0,41;0,67)	0,6 (0,41;0,67)	0,47 (0,35;0,6)	0,6 (0,41;0,67)	0,6 (0,41;0,67)	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>
	Вклад Ам (%)	12,72 (6,69;19,48)	16,59 (10,17;22,54)	18,2 (10,77;26,42)	12,72 (6,69;19,48)	16,59 (10,17;22,54)	18,45 (10,77;26,42)	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>	0,63
Д	Адтах (п.ф.)	0,39 (0,36;0,48)	0,36 (0,34;0,46)	0,33 (0,27;0,36)	0,39 (0,36;0,48)	0,36 (0,34;0,46)	0,33 (0,27;0,36)	0,12	0,26	0,32
	Вклад Ад (%)	8,83 (5,72;13,3)	6,85 (4,67;12,91)	5,72 (4,29;7,65)	8,83 (5,72;13,3)	6,85 (4,67;12,91)	5,72 (4,29;7,65)	<u>0,001</u>	<u>0,013</u>	0,08
С	Астах (п.ф.)	0,98 (0,86;1,17)	0,89 (0,61;1,12)	0,75 (0,56;0,93)	0,98 (0,86;1,17)	0,89 (0,61;1,12)	0,75 (0,56;0,93)	0,36	0,38	<u><0,001</u>
	Вклад Ас (%)	49,95 (42,07;60,05)	42,32 (22,37;51,07)	30 (20,11;46,76)	49,95 (42,07;60,05)	42,32 (22,37;51,07)	39,02 (20,11;46,76)	<u><0,001</u>	<u>0,016</u>	0,85

Продолжение таблицы 31

Показатель	СД-1 + ДКА легкой степени (n=84)			СД-1 + ДКА умеренной и тяжелой степени (n=84)			p 1-4	p 2-5	P 3-6
	1 сутки	5 сутки	10 сутки	1 сутки	5 сутки	10 сутки			
	1	2	3	4	5	6			
М	3,29 (2,38;4,06)	2,83 (2,37;3,65)	3,21 (2,37;4,04)	2,14 (1,69;2,31)	2,04 (1,58;2,39)	1,85 (1,47;2,08)	<u>≤0,001</u>	<u>≤0,001</u>	<u><0,001</u>
НТ (п.ф.)	43,35 (27,27;60,87)	37,99 (25,21;56,02)	33,49 (23,17;48,31)	25,03 (14,51;34,5)	29,03 (22,58;33,18)	30,41 (22,06;37,11)	<u>≤0,001</u>	<u>0,014</u>	0,14
МТ (п.ф.)	28,24 (22,35;52,03)	24,04 (18,99;33,03)	24,89 (15,88;49,67)	32,01 (17,94;49,17)	25,62 (22,26;14,7)	28,68 (22,09;45,12)	0,33	0,12	0,11
ПШ (п.ф.)	1,12 (0,86;1,52)	0,86 (0,62;1,11)	1,17 (0,88;1,60)	1,15 (0,94;1,61)	1,03 (0,86;1,36)	1,03 (0,86;1,36)	0,18	<u>0,006</u>	0,25
МС	3,11 (2,13;4,41)	2,76 (2;3,59)	2,89 (2,02;3,63)	0,99 (1,28;3,18)	2,11 (1,72;3,18)	2,43 (1,93;3,34)	<u>≤0,001</u>	<u>0,049</u>	0,26
ИФМ	0,53 (0,33;0,66)	0,64 (0,51;0,75)	0,59 (0,41;0,74)	0,37 (0,25;0,45)	0,47 (0,31;0,6)	0,58 (0,34;0,71)	<u>≤0,001</u>	<u>≤0,001</u>	0,79
R _c	0,64 (0,44;0,76)	0,56 (0,4;0,75)	0,64 (0,38;0,77)	1,47 (0,13;2,02)	1,08 (0,8;1,31)	0,81 (0,62;0,94)	<u>≤0,001</u>	<u>≤0,001</u>	<u>0,008</u>

Примечание: М – общая мощность спектра; НТ – нейрогенный тонус; МТ – миогенный тонус; МС – микрососудистый тонус; ПШ – показатель шутрирования; ИФМ – индекс флаксмоций; R_c – внутрисосудистое сопротивление; максимальное значение амплитуды осцилляций кровотока в миогенном (Амтах), нейрогенном (Антах), эндотелиальном (Аэтах), дыхательном (Адтах) и сердечном (Астах) диапазонах; вклад амплитуды осцилляций кровотока общую мощность спектра в миогенном (вклад Ам (%)), нейрогенном (вклад Ан (%)), эндотелиальном (вклад Аэ (%)), дыхательном (вклад Ад (%)) и сердечном (вклад Ас (%)) диапазонах; p — статистические различия между показателями групп сравнения.

При сравнении параметров базовой микроциркуляции у пациентов СД-1, осложненным ДКА легкой степени и больных СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени выявлено статистически значимое снижение всех параметров. Максимально выраженное снижение показателя средней перфузии (М) регистрировалось в 1-е сутки ($p < 0,001$). Среднеквадратичное отклонение колебаний перфузии (σ) имело минимальное значение на 5-е сутки ($p < 0,001$), а коэффициент вариации был снижен на протяжении всего периода госпитализации ($p < 0,001$). Это свидетельствует о снижении перфузии, модуляции кровотока только у пациентов СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени.

Сравнивая состояние механизмов регуляции микроциркуляции по величинам амплитуд «пассивных» и тонус-формирующих звеньев модуляции кровотока, выявлено, что при утяжелении степени тяжести ДКА увеличивается вклад в общую модуляции кровотока дыхательных и пульсовых колебания и снижается вклад «активных»: эндотелиальных и миогенных колебаний. Это свидетельствует о снижении микроциркуляторного давления и, возможно, ухудшении венозного оттока, наряду с увеличением притока в микроциркуляторное русло артериальной крови.

Таким образом, при оценке состояния МЦР методом ЛДФ у пациентов СД-1, осложненным ДКА при утяжелении степени тяжести ДКА выявлено снижение тканевой перфузии и уменьшение вариабельности микрогемодинамики. Регуляция сосудистого тонуса у пациентов СД-1, осложненным ДКА страдает в большей степени за счет увеличения вклада в общую модуляции кровотока дыхательных и пульсовых колебания и снижение – «активных»: эндотелиальных и миогенных колебаний.

5.3. Патогенетические взаимосвязи между параметрами микроциркуляции, показателями кардиогемодинамики и вариабельностью ритма сердца

Следующим этапом нашего исследования, явилось установление корреляционной зависимости между основными характеристиками гемодинамики микрокровотока с параметрами кардиогемодинамики в группе больных СД-1, осложненным ДКА. Обращает внимание наличие взаимосвязей с показателями структуры левого желудочка. Выявлена зависимость между структурными показателями, характеризующие диастолические размеры и объемы левого желудочка. Так, выявлена отрицательная связь слабой силы между максимальной амплитудой эндотелиальных осцилляций (Аэ) и КДР ЛЖ ($\rho = -0,27$; $p = 0,01$), а также КДО ЛЖ ($\rho = -0,27$; $p = 0,008$). Вклад активных звеньев модуляции, таких как нейрогенные осцилляции (Ан%) отрицательно коррелировал с КДР ЛЖ и КДО ЛЖ ($\rho = -0,21$; $p = 0,04$).

Проведенный корреляционный анализ выявил большее количество взаимосвязей между исследуемыми параметрами у пациентов СД-1, осложненным ДКА легкой степени. Так величина среднеквадратического отклонения, характеризующая среднюю модуляцию кровотока (σ) имела прямую связь с продольным размером ЛП ($\rho = 0,26$; $p = 0,01$); ТЗСЛЖ положительно коррелировала с показателями базовой микрогемодинамики, такими как М (показатель микроциркуляции) ($\rho = 0,24$; $p = 0,02$) и коэффициентом вариации (Кv) ($\rho = 0,23$; $p = 0,03$); КСР отрицательно коррелировала с величиной максимальной амплитуды эндотелиальных осцилляций (Аэ) и вкладом этих осцилляций в общую мощность спектра (Аэ, %) ($\rho = -0,22$; $p = 0,04$ и $\rho = 0,30$; $p = 0,047$ соответственно). ММЛЖ имела прямую зависимость слабой силы с коэффициентом вариации (Кv) ($\rho = 0,24$; $p = 0,02$); МТ ($\rho = 0,25$; $p = 0,02$); вкладом амплитуд дыхательных осцилляций ($\rho = 0,24$; $p = 0,02$).

Наибольшее количество взаимосвязей демонстрирует величина КСО ЛЖ у пациентов СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени и следующие показатели микроциркуляции: М (показатель микроциркуляции), Аэ, % (вклад амплитуды осцилляций эндотелиального генеза), Ам,% (вклад амплитуды

осцилляций миогенного генеза), Ас (максимальная амплитуда кардиального диапазона) и ИФМ (индекс флаксмоций) (табл.32).

Таблица 32

Фактическая степень параллелизма между величиной КСО ЛЖ и некоторыми параметрами микроциркуляции

Показатель	Коэффициент корреляции Спирмена	95% ДИ	Сила связи по шкале Чеддока	Статистическая значимость
ПМ, п.ф.	0,47	[0,35; 0,56]	прямая средняя	$p = 0,001$
Аэ, %	0,35	[0,17; 0,66]	прямая средняя	$p = 0,02$
Am, %	0,34	[0,18; 0,44]	прямая средняя	$p = 0,04$
Ас	-0,36	[-0,31; -0,44]	обратная средняя	$p = 0,02$
ИФМ	0,33	[0,21; 0,42]	прямая средняя	$p = 0,03$

Оценивая взаимосвязь диастолической функции левого желудочка и параметры микроциркуляции, нами были выявлены изменения, характерные только для пациентов СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени. Так, величина эхокардиографический параметр Е имел прямую связь с показателем микроциркуляции (М) ($\rho = 0,43$; $p = 0,004$) и индексом флаксмоций (ИФМ) ($\rho = 0,32$; $p = 0,004$) и обратную связь средней силы с величиной миогенного тонуса (МТ) ($\rho = -0,39$; $p = 0,009$). Показатель А, характеризующий максимальную скорость потока атриального наполнения левого желудочка, имел обратную связь средней силы с максимальной амплитудой эндотелиальных осцилляций (Аэ) ($\rho = -0,38$; $p = 0,01$) и вкладом осцилляций эндотелиального диапазона в общий спектр мощности (Аэ%) ($\rho = -0,41$; $p = 0,006$). Время изоволюметрического расслабления (IVRT) имело прямую зависимость средней силы с вкладом дыхательных амплитуд в общий мощность спектра ($\rho = 0,37$; $p = 0,01$).

Таким образом, обобщив результаты исследования микрогемодициркуляции у пациентов СД-1, осложненным ДКА, мы выявили зависимость изменений в микроциркуляторном звене от степени тяжести ДКА. При легком ДКА для

микроциркуляции в целом характерно увеличение тканевой перфузии, повышение колебаний тонус-формирующих звеньев модуляции микрокровотока, за счет эндотелиальных осцилляций, наряду с преобладанием «пассивных» звеньев регуляции, о чем свидетельствует увеличение вклада пульсовой волны. При утяжелении степени тяжести ДКА выявлено снижение тканевой перфузии и уменьшение variability микрогемодинамики. Регуляция сосудистого тонуса у пациентов СД-1, осложненным ДКА страдает в большей степени за счет увеличения вклада в общую модуляцию кровотока пассивных механизмов: дыхательных и пульсовых колебаний и снижения – «активных»: эндотелиальных и миогенных колебаний.

При проведении анализа корреляционных взаимоотношений между показателями variability ритма сердца и величинами базовой микроциркуляции у больных СД-1, осложненным ДКА выявлены следующие взаимосвязи. Спектральные показатели LF связывала обратная связь умеренной силы с параметром среднего колебания кровотока (σ) ($\rho = -0,44$; $p < 0,001$); HF – прямая связь умеренной силы с показателем средней перфузии (M) ($\rho = 0,36$; $p < 0,001$) и коэффициентом вариации (Kv) ($\rho = 0,34$; $p < 0,001$) у всех пациентов независимо от степени тяжести ДКА. Отношение LF/HF, характеризующий баланс вегетативной нервной системы был обратно связан с σ ($\rho = -0,21$; $p = 0,01$).

Анализируя взаимосвязь спектральных показателей variability ритма сердца и показатели амплитудно-частотного диапазона, полученных при проведении вейвлет-анализа ЛДФ-граммы, получены следующие данные, представленные в таблицах 33 и 34.

Из исследуемых временных и геометрических показателей variability ритма сердца, большое количество взаимосвязей зарегистрировано с параметром SDNN. Так, SDNN связан прямой связью слабой силы с показателем микроциркуляции (M) ($\rho = 0,18$; $p = 0,04$); с параметром среднего колебания

кровотока (σ) ($\rho = 0,19$; $p = 0,03$); с максимальной амплитудой эндотелиальных осцилляций (Аэ) и его вкладом в общую амплитуду колебаний (Аэ, %) ($\rho = 0,24$; $p = 0,004$); и обратную связь слабой силы с вкладом дыхательных амплитуд (Ад, %) ($\rho = -0,19$; $p = 0,03$); умеренную обратную связь с внутрисосудистым сопротивлением (Rc) ($\rho = -0,31$; $p < 0,001$).

Таблица 33

Фактическая степень параллелизма между величиной LF и показателями
вариабельности ритма сердца.

Показатель	Коэффициент корреляции Спирмена	95% ДИ	Сила связи по шкале Чеддока	Статистическая значимость
Аэ, п.ф.	-0,2	[-0,13; -0,33]	обратная слабая	$p = 0,02$
Ад, %	0,17	[0,09; 0,33]	прямая слабая	$p = 0,04$
М общ., п.ф.	0,2	[0,17; 0,29]	прямая слабая	$p = 0,02$
Rc	0,2	[0,13; 0,33]	прямая слабая	$p = 0,02$

Таблица 34

Фактическая степень параллелизма между величиной HF и показателями
вариабельности ритма сердца.

Показатель	Коэффициент корреляции Спирмена	95% ДИ	Сила связи по шкале Чеддока	Статистическая значимость
Аэ, п.ф.	0,32	[0,21; 0,53]	прямая слабая	$p < 0,001$
Аэ, %	0,26	[0,13; 0,48]	прямая слабая	$p = 0,002$
Ан, п.ф.	0,19	[0,14; 0,22]	прямая слабая	$p = 0,02$
Ам, п.ф.	0,25	[0,18; 0,36]	прямая слабая	$p = 0,003$
М общ., п.ф.	-0,34	[-0,29; -0,49]	обратная умеренная	$p < 0,001$
Rc	-0,27	[-0,18; -0,44]	обратная умеренная	$p < 0,001$

Таким образом, вероятно, вегетативный дисбаланс с преобладанием тонууса симпатического отдела вегетативной нервной системы, является одним

из механизмов микроциркуляторных расстройств у больных СД-1, осложненным ДКА.

ГЛАВА 6

ПОКАЗАТЕЛИ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОМ КЕТОАЦИДОЗЕ

6.1. Содержание НЭЖК, глицерола в сыворотке крови и адениловых нуклеотидов при диабетическом кетоацидозе

Как было показано выше, у больных СД-1, осложненным ДКА имеются существенные кардиогемодинамические нарушения миокарда. Известно, что основным энергетическим субстратом кардиомиоцитов являются неэтерифицированные жирные кислоты, и, во многих работах показано их нарушение утилизации миокардом у больных с различными коронарогенными и некоронарогенными заболеваниями миокарда [36, 42, 54].

В нашем исследовании были изучены содержание адениловых нуклеотидов, ЕЖК и глицерола у всех пациентов СД-1, осложненным ДКА (135 больных) в 1-е сутки заболевания.

При изучении основных показателей энергетического метаболизма миокарда у всех больных СД-1 выявлены изменения, представленные в таблице 35.

Так, уровень АТФ у пациентов СД-1, осложненным ДКА снижался на 61,2% по сравнению с контролем, и на 50% по сравнению с аналогичным показателем группы больных СД-1 без ДКА. Изменения выявлены и по содержанию в эритроцитах АДФ, направление которых совпадало с уровнем АТФ. Напротив, показатели АМФ в эритроцитах крови больных СД-1, осложненным ДКА повышались. Так, у данной когорты исследуемых пациентов содержание АМФ увеличивалось почти в 1,7 и 1,8 раза, соответственно, по сравнению с лицами контрольной группы и больных СД-1 без ДКА ($p < 0,001$).

Показатели энергетического обмена в эритроцитах периферической крови при
диабетическом кетоацидозе, медиана [Q₁; Q₃]

Показатель	Контрольная группа (n=30)	СД-1 без ДКА (n=69)	СД-1 + ДКА (n=135)
АТФ, ммоль/л	1,96 (1,88; 2,01)	1,52 (1,37; 1,78) p<0,001	0,76 (0,61; 0,88) p<0,001 p₁<0,001
АДФ, ммоль/л	1,87 (1,71; 2,23)	1,63 (1,44; 1,67) p<0,001	0,73 (0,62; 0,85) p<0,001 p₁<0,00
АМФ, ммоль/л	0,94 (0,76; 0,97)	0,88 (0,79; 1,02) p=0,112	1,61 (1,15; 1,91) p<0,001 p₁<0,001
АДФ×АМФ/АТФ	0,87 (0,73; 1,06)	0,98 (0,70; 0,9) p=0,005	1,91 (1,58; 2,33) p<0,001 p₁<0,01
АТФ/АДФ	0,98 (0,84; 1,12)	0,97 (0,91; 1,09) p=0,725	0,84 (0,42; 1,03) P=0,123 p₁<0,001
НЭЖК, мкмоль/л	456,27 (409,35; 488,78)	531,26 (483,6; 638,73) p<0,001	741,04 (623,85; 874,04) p<0,001 p₁=0,001
Глицерол, мкмоль/л	373,58 (313,85; 400,73)	267,16 (262,81; 271,5) p<0,001	223,12 (201,18; 276,02) p<0,001 p₁=0,012
НЭЖК/Глицерол	1,21 (1,09; 1,37)	1,99 (1,78; 2,51) p<0,001	3,4 (2,57; 4,01) p<0,001 p₁<0,001
Коэффициент «энергетический заряд»	0,66 (0,61; 0,75)	0,62 (0,60; 0,73) p=0,769	0,27 (0,15; 0,29) p<0,001 p₁<0,001

Примечание: n - число обследованных; p - уровень значимости достоверных различий по сравнению контролем; p₁ - уровень значимости достоверных различий по сравнению с группой СД-1 без ДКА.

Интегральным показателем обмена адениловых нуклеотидов может являться коэффициент энергетического заряда эритроцитов (ЭЗЭ), который

способен оценить соотношение энергосинтезирующей и энергоутилизирующей систем клеток [54]. Как видно из данных, представленных в таблице 35, коэффициент ЭЗЭ значительно снижался у больных СД-1, осложненным ДКА в 2,4 раза по сравнению как с здоровыми лицами, так и больных СД-1 без ДКА. Понижение ЭЗЭ указывает, с одной стороны на возможности энергетической системы поддерживать необходимый уровень синтеза макроэргов, а с другой – на активность распада АТФ и АДФ в результате их усиленного расхода на энергетические потребности [148, 36].

Также информативным показателем изменения в системе макроэргов является «фосфатный потенциал», характеризующий соотношение АДФхАМФ/АТФ [36]. У больных СД-1 с ДКА этот показатель увеличивался практически в 2,2 раза по сравнению с лицами контрольной группы и в 1,9 раз в сравнении с пациентами СД-1 без ДКА. Такое повышение фосфатного потенциала указывает на интенсивность синтеза макроэргов в эритроцитах, являясь компенсаторным механизмом усиленного синтеза АТФ [148, 36].

Уровень НЭЖК в крови больных всех клинических групп, как видно из данных, представленных в таблице 38, существенно повышался и отличался от контроля ($p < 0,001$), достигая максимальных значений у пациентов СД-1, осложненным ДКА. Содержание глицерола в крови, напротив, уменьшалось во всех обследованных группах ($p < 0,001$). Наиболее низкий уровень глицерола в крови вновь был зарегистрирован у больных СД-1, осложненным ДКА - 223,12 мкмоль/л, отличаясь от показателей здоровых лиц в 1,7 раз ($p < 0,001$) и пациентов СД-1 без ДКА в 1,2 раза ($p = 0,012$).

Наибольший показатель коэффициента НЭЖК/глицерол был выявлен у больных СД-1, осложненным ДКА, который превышал аналогичный показатель пациентов СД-1 без ДКА в 1,7 раз, а здоровых лиц - в 2,8 раза ($p < 0,001$).

Следующим этапом изучения энергетического метаболизма у больных СД-1, осложненным ДКА явилось выявление возможных изменений в зависимости от степени тяжести ДКА. Полученные данные представлены в таблице 36.

Таблица 36

Показатели энергетического обмена в эритроцитах периферической крови у больных СД-1, медиана [Q₁; Q₃]

Параметр	Контроль (здоровые) (n=30)	Сахарный диабет 1 типа		
		Без ДКА (n=69)	Легкий ДКА (n=92)	Умеренный и тяжелый ДКА (n=43)
	1	2	3	4
АТФ, ммоль/л	1,96 (1,88; 2,01)	1,52 (1,37; 1,78) p₁₋₂<0,001	0,76 (0,59; 0,94) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001	0,55 (0,51; 0,88) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄<0,001
АДФ, ммоль/л	1,87 (1,71; 2,23)	1,63 (1,44; 1,67) p₁₋₂<0,001	0,76 (0,68; 0,89) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001	0,72 (0,60; 0,81) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄=0,019
АМФ, ммоль/л	0,94 (0,76; 0,97)	0,88 (0,79; 1,02) p ₁₋₂ =0,112	1,59 (1,45; 1,83) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001	1,55 (1,29; 1,78) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p ₃₋₄ =0,218
АТФ/АДФ	0,98 (0,84; 1,13)	0,97 (0,91; 1,09) p=0,725	0,90 (0,81; 0,95) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001	0,79 (0,70; 0,95) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p ₃₋₄ =0,641
АДФ*АМФ/АТФ	0,87 (0,73; 1,06)	0,98 (0,91; 1,09) p ₁₋₂ =0,725	1,91 (1,14; 2,34) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001	1,91 (0,91; 2,1) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p ₃₋₄ =0,064
Коэффициент «энергетический заряд»	0,66 (0,61; 0,75)	0,62 (0,60; 0,73) p=0,769	0,28 (0,25; 0,31) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001	0,25 (0,22; 0,29) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p ₃₋₄ =0,011

Примечание: n - число обследованных; p - уровень значимости достоверных различий по сравнению контролем.

Установлено значительное снижение содержания АТФ в эритроцитах крови во всех группах обследованных больных, более выраженное у пациентов с тяжелым ДКА по сравнению с здоровыми лицами. Так у пациентов с СД-1, осложненным тяжелым ДКА уровень АТФ был в 3,6 раз ниже чем в контрольной группе ($p < 0,001$). При этом обращает на себя внимание, что среди всех пациентов СД-1, именно в 4-й группе уровень АТФ оказался минимальным, и был существенно ниже аналогичного параметра групп СД-1, без ДКА и осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени на 176% и 38,2% соответственно.

Показатели АДФ и АТФ имели однонаправленный сдвиг, и также снижались по сравнению со здоровыми лицами на 14,7%, 146,1% и 159,7% соответственно в 1-й, 2-й и 3-й группах ($p < 0,001$). Процент снижения данного параметра между группами пациентов с СД-1 без ДКА и больными СД-1, осложненным ДКА составил 114,5% ($p < 0,001$). Заметен тот факт, что чем выраженнее тяжесть ДКА, тем ниже уровень АДФ. Так в группе пациентов СД-1, осложненного ДКА умеренной и тяжелой степени, концентрация АДФ была на 5,3% ниже ($p = 0,019$).

Напротив, уровень АМФ был повышенным лишь в группах больных с СД-1 в стадию декомпенсации, и имеющие ДКА. Так, данный показатель у больных с СД-1, осложненного легким ДКА был выше на 80,6% и 69,1% соответственно в сравнении с группами пациентов СД-1 без ДКА и здоровыми лицами ($p < 0,001$). При ДКА умеренной и тяжелой степени — на 76,1% и 64,8% соответственно выше представленных групп. По концентрации АМФ больные с СД-1 без ДКА статистически не отличались здоровых лиц, а пациенты с СД-1, осложненного ДКА между собой.

Максимально полно отражают изменения в содержании макроэргических фосфатов у обследованных больных, коэффициенты АТФ/АДФ и АДФхАМФ/АТФ. Коэффициенты АТФ/АДФ в группе пациентов с СД-1, осложненным легким ДКА был ниже данного показателя здоровых лиц и пациентов с СД-1 без ДК на 8,2% и 7,3% соответственно ($p < 0,001$), а в группе

больных с СД-1, осложненного умеренным и тяжелым ДКА на 19,4% и 18,6% соответственно ($p < 0,001$). «Фосфатный потенциал», характеризующий соотношение $АДФ \times АМФ / АТФ$, у больных СД-1, осложненным ДКА возрастал в 2,1 и в 2,2 раза по сравнению с 2-й группой и здоровыми лицами соответственно ($p < 0,001$). Обращает на себя внимание, что существенных различий данного параметра между группами СД-1, осложненным ДКА легкой и умеренно-тяжелой степенями не выявлено.

При исследовании показателя энергетического заряда эритроцитов (ЭЗЭ), рассчитываемого по формуле: $ЭЗЭ = [2 * АТФ + (АДФ)] / (АТФ + АДФ + АМФ) * 2$, характеризующий соотношение энергосинтезирующей и энергоутилизирующей систем клеток [54], выявлено, что в группе пациентов с СД-1, осложненным ДКА данный параметр снижался на 57,6% и 62,1% соответственно в группах легкого и умеренно-тяжелого ДКА по сравнению с больными с СД-1 без ДКА и здоровыми лицами ($p < 0,001$). Разницы рассчитываемого коэффициента между исследуемыми группами не было.

Следующим этапом нашего исследования было изучение содержания НЭЖК, глицерола в плазме больных СД-1 (табл. 37).

Установлено, что увеличение концентрации НЭЖК отмечалось у всех пациентов СД-1 и составило 116,4%, 159,8% и 173,6% соответственно в второй, 3-й и 4-й группах от соответствующего параметра контрольной группы ($p < 0,001$). При сравнении исследуемого показателя между пациентами с СД-1, осложненным ДКА с больными СД-1 без ДКА также выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$). Так у пациентов с СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени уровень НЭЖК был на 49,2% и 8,8% выше соответственно, чем аналогичный показатель у больных с СД-1 без ДКА ($p < 0,001$) и группы СД-1, осложненным ДКА легкой степени ($p = 0,035$).

У больных с СД-1, осложненным умеренно-тяжелым ДКА отмечен наиболее низкий показатель концентрации глицерола. Так, данный показатель у больных с СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени был ниже на

41,9%, 18,7% и 9,1% соответственно в контрольной группе, у пациентов с СД-1 без ДКА и СД-1 ($p < 0,001$), осложненным ДКА легкой степени ($p = 0,017$).

Таблица 37

Показатели НЭЖК и глицерола в сыворотке крови у больных СД-1,
медиана [Q_1 ; Q_3]

Параметр	Контроль (здоровые) (n=30)	Сахарный диабет 1 типа		
		Без ДКА (n=69)	Легкий ДКА (n=92)	Умеренный и тяжелый ДКА (n=43)
	1	2	3	4
НЭЖК, мкмоль/л	456,27 (409,35; 488,78)	531,26 (483,6; 638,73) $p_{1-2} < 0,001$	729,02 (627,5; 849,08) $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$	792,85 (719,56; 855,73) $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,035$
Глицерол, мкмоль/л	373,58 (313,85; 400,73)	267,16 (262,81; 271,5) $p_{1-2} < 0,001$	238,92 (203,08; 273,67) $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$	217,20 (201,99; 233,49) $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,017$
НЭЖК/ глицерол, УЕ	1,21 (1,09; 1,37)	1,99 (1,78; 2,51) $p_{1-2} < 0,001$	3,1 (2,57; 4,17) $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$	3,53 (3,24; 4,1) $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} = 0,005$

Примечание: n - число обследованных; p - уровень значимости достоверных различий по сравнению контролем.

При оценке коэффициента СЖК/глицерол, который характеризует темпы утилизации жирных кислот, выявлено его повышение в сыворотке крови больных с СД-1. Максимальный коэффициент СЖК/глицерол выявлен у больных СД-1 в стадию декомпенсации, осложненным ДКА. Отмечено повышение значения коэффициента у больных с СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени на 91,7% и 84,8% соответственно по сравнению с больными контрольной группы и СД-1 ($p < 0,001$). В группах ДКА разница данного показателя составила 13,8% в зависимости от степени тяжести ($p = 0,005$).

6.2. Синдром нарушения утилизации жирных кислот в миокарде и диастолическая дисфункция левого желудочка при диабетическом кетоацидозе

Следующим этапом изучения энергетического метаболизма у больных СД-1, осложненным ДКА явилось выявление возможных изменений в зависимости от наличия ДД ЛЖ. Все пациенты СД-1, осложненным ДКА (135 больных), были разделены на 2 группы: ДКА без ДД ЛЖ (84 чел.) и ДКА с ДД ЛЖ (51 чел.). Полученные данные представлены в таблице 38.

Таблица 38

Показатели энергетического обмена в эритроцитах периферической крови у больных сахарным диабетом 1 типа, медиана [Q₁; Q₃]

Параметр	Контроль (n=31)	Сахарный диабет 1 типа		
		без ДКА (n=69)	ДКА без ДД ЛЖ (n=84)	ДД ЛЖ (n=51)
	1	2	3	4
АТФ, ммоль/л	1,96 (1,88; 2,01)	1,52 (1,37; 1,78) p₁₋₂<0,001	0,73 (0,56; 0,89) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001	0,36 (0,26; 0,51) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄<0,001
АДФ, ммоль/л	1,87 (1,71; 2,23)	1,63 (1,44; 1,67) p₁₋₂<0,001	0,73 (0,65; 0,86) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001	0,63 (0,52; 0,74) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄<0,001
АМФ, ммоль/л,	0,94 (0,76; 0,97)	0,88 (0,79; 1,02) p ₁₋₂ =0,112	1,62 (1,45; 1,93) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001	1,74 (1,69; 1,94) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄<0,001
АТФ/АДФ	0,98 (0,84; 1,13)	0,97 (0,91; 1,09) p=0,725	0,89 (0,77; 0,95) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001	0,69 (0,49; 0,75) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄<0,001
АДФ*АМФ/АТФ	0,87 (0,73; 1,06)	0,98 (0,91; 1,09) p ₁₋₂ =0,725	1,91 (1,14; 2,26) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001	2,51 (1,55; 3,76) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄<0,001
Коэффициент «энергетический заряд»	0,66 (0,61; 0,75)	0,66 (0,64; 0,73) p=0,769	0,27 (0,24; 0,31) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001	0,15 (0,11; 0,22) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄=0,032

Примечание: n - число обследованных; p - уровень значимости достоверных различий по сравнению контролем.

Установлено, что содержание АТФ в эритроцитах крови больных с ДД ЛЖ было снижено на 50,7%, 76,3% и 81,6% соответственно в группах пациентов с СД-1 с ДКА, СД-1 без ДКА и здоровыми лицами ($p < 0,001$). У этой же когорты пациентов отмечена однонаправленность изменений уровня АДФ. Так при нарушении расслабления левого желудочка, концентрация АДФ эритроцитов была ниже аналогичного параметра группы пациентов с СД-1, осложненным ДКА, больных СД-1 без ДКА и здоровых лиц на 13,6%, 61,3% и 13,6% соответственно ($p < 0,001$).

Напротив, уровень АМФ был значительно повышен во всех исследуемых группах по сравнению с контролем ($p < 0,001$). Максимальные значения отмечены у пациентов с СД-1, осложненным ДКА и имеющих ДД ЛЖ, где результаты превышали на 97,7%, 7,4% и 85,1% соответственно в 1-й, 2-й группах и здоровыми лицами ($p < 0,001$).

Коэффициенты АТФ/АДФ в группе пациентов с СД-1, осложненным ДКА с ДД ЛЖ был ниже данного показателя здоровых лиц и пациентов с СД-1 без ДКА на 8,0% и 8,2% соответственно ($p < 0,001$), а в группе больных с СД-1, осложненным ДКА с наличием ДД ЛЖ на 29,6% и 28,9% соответственно ($p < 0,001$). Более значимое снижение коэффициента АТФ/АДФ происходило у больных СД-1, осложненным ДКА с наличием ДД ЛЖ. Разница данного параметра между 3 и 4 группами составила 25,8% ($p < 0,001$). Обращает на себя внимание, что существенных различий данного параметра между группами контроля и СД-1 без ДКА не выявлено.

«Фосфатный потенциал» у больных СД-1, осложненным ДКА без нарушения расслабления левого желудочка, возрастал в 2,1 и в 2,2 раза по сравнению с 2-й группой и здоровыми лицами соответственно ($p < 0,001$), и в 2,8 и 2,9 раз соответственно в группе больных СД-1, осложненным ДКА с ДД ЛЖ ($p < 0,001$) по сравнению с этими же группами. И в данном случае не выявлено существенных различий анализируемого показателя между группами контроля и СД-1 без ДКА. Статически значимая разница данного параметра зарегистрирована между 3 и 4 группами и составила 31,4% ($p < 0,001$).

При исследовании показателя энергетического заряда эритроцитов (ЭЗЭ) выявлено, что в группе пациентов с СД-1, осложненным ДКА данный параметр снижался на 59,1% и 77,3% соответственно в группах ДКА и ДКА с наличием ДД ЛЖ по сравнению с больными с СД-1 без ДКА и здоровыми лицами ($p < 0,001$). Разницы рассчитываемого коэффициента между группами контроля и СД-1 без ДКА не было. Обращает на себя внимание максимальное уменьшение значения ЭЗЭ у больных с СД-1, осложненным ДКА и имеющих ДД ЛЖ. Так разница данного коэффициента между 2-3 группами составила 55,5% ($p < 0,001$).

Следующим этапом нашего исследования было изучение содержания НЭЖК, глицерола в плазме больных СД-1 в зависимости от наличия ДД ЛЖ (табл. 39).

Установлено, что увеличение концентрации НЭЖК отмечалось у всех пациентов с СД-1 и составило 116,4%, 163,9% и 193,1% соответственно в первой, второй и 3-й группах от соответствующего параметра контрольной группы ($p < 0,001$). При сравнении исследуемого показателя между пациентами с СД-1, осложненного ДКА с больными СД-1 без ДКА также выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$).

Так у пациентов с СД-1, осложненным ДКА без ДД ЛЖ показатель НЭЖК был на 40,7% выше соответственно, чем аналогичный показатель у больных с СД-1 без ДКА. Максимальные изменения зарегистрированы в группе пациентов с СД-1, осложненного ДКА с наличием ДД ЛЖ: концентрация НЭЖК в 1,7 раз превышал таковой параметр 1-й группы и 1,2 раза пациентов с СД-1, осложненного ДКА ($p < 0,001$).

У больных с СД-1, осложненного ДКА с наличием ДД ЛЖ отмечен наиболее низкий показатель концентрации глицерола. Так в исследуемой когорте больных концентрация глицерола была в 2,1, 1,5 и 1,2 раза ниже чем у здоровых лиц, пациентов 1-й и 2-й групп ($p < 0,001$).

При оценке коэффициента СЖК/глицерол, вновь максимальные цифры зарегистрированы у пациентов СД-1, осложненным ДКА и имеющих ДД ЛЖ. У данной категории больных коэффициент СЖК/глицерол превышал в 3,7, 3,1 и

1,4 раза соответственно таковое значение лиц контрольной группы, 1 –й и 2-й групп соответственно ($p < 0,001$).

Таблица 39

Показатели НЭЖК и глицерола в сыворотке крови у больных сахарным диабетом 1 типа, медиана [Q_1 ; Q_3]

Параметр	Контроль (здоровые) (n=30)	Сахарный диабет 1 типа		
		без ДКА (n=69)	ДКА без ДД ЛЖ (n=84)	ДКА + ДД ЛЖ (n=51)
	1	2	3	4
НЭЖК, мкмоль/л	456,27 (409,35; 488,78)	531,26 (483,6; 638,73) p₁₋₂<0,001	747,96 (701,56; 855,73) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001	880,95 (703,58; 960,48) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄<0,001
Глицерол, мкмоль/л	373,58 (313,85; 400,73)	267,16 (262,81; 271,5) p₁₋₂<0,001	231,32 (203,08; 267,16) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001	178,10 (150,95; 197,65) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄<0,001
НЭЖК/ глицерол, УЕ	1,21 (1,09; 1,37)	1,99 (1,78; 2,51) p₁₋₂<0,001	3,31 (2,77; 4,17) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001	4,47 (4,2; 5,39) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄<0,001

Примечание: n - число обследованных; p - уровень значимости достоверных различий по сравнению контролем.

С учетом полученных результатов нами был сделан вывод, что у больных СД-1, осложненным ДКА имеет место синдром нарушения утилизации жирных кислот, характеризующийся накоплением в крови НЭЖК при одновременном снижении уровня глицерола, а также снижением содержания в эритроцитах АТФ и повышением АМФ.

6.3. Корреляционные взаимосвязи между показателями субстратного, энергетического метаболизма и кардиогемодинамическими параметрами при диабетическом кетоацидозе

Для уточнения характера взаимосвязей между показателями субстратного, энергетического метаболизма и кардиогемодинамическими параметрами был проведен корреляционный анализ. Между поперечным размером ЛП и уровнем АМФ была зарегистрирована прямая связь средней силы ($\rho = 0,38$; $p = 0,01$)

только у пациентов СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени. Показатели структуры ЛЖ (КДР ЛЖ, КДО ЛЖ, КСР ЛЖ, ТМЖП, ТЗСЛЖ, ИММЛЖ) имели разнонаправленную связь с уровнем макроэргов. Так концентрация АДФ и КДР ЛЖ связаны обратной корреляционной связью средней силы ($R = -0,41$; $p = 0,006$). Анализ взаимосвязи КСР ЛЖ и АТФ демонстрирует обратную связь средней силы ($\rho = -0,38$; $p = 0,01$) и коэффициентом АТФ/АДФ ($\rho = -0,32$; $p = 0,04$) вновь у пациентов СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени тяжести. Однонаправленная связь выявлена между показателем ИММЛЖ и уровнем АДФ ($\rho = -0,32$; $p = 0,04$) у этой же когорты пациентов.

У всех пациентов СД-1, осложненным ДКА, независимо от степени тяжести ДКА выявлены следующие взаимосвязи: прямая связь слабой силы между уровнем АМФ и КДО ЛЖ ($\rho = 0,26$; $p = 0,03$); обратная связь слабой силы между уровнем АМФ и УО левого желудочка ($\rho = 0,25$; $p = 0,04$); прямая связь слабой силы между коэффициентом энергетического заряда (ЭЗЭ) и УО ЛЖ ($\rho = 0,27$; $p = 0,03$); обратная связь слабой силы между уровнем АТФ и ТМЖП ($\rho = 0,24$; $p = 0,047$); обратная связь слабой силы между ИММЛЖ и коэффициентом АТФ/АДФ ($\rho = -0,27$; $p = 0,02$).

Обращает на себя внимание большое количество разнонаправленных связей с эхокардиографическими параметрами диастолической функции ЛЖ (табл. 40).

Таблица 40

Фактическая степень параллелизма между величиной E и показателями энергетического обмена в мембранах эритроцитов.

Показатель	Коэффициент корреляции Спирмена	95% ДИ	Сила связи по шкале Чеддока	Статистическая значимость
АТФ/АДФ	-0,27	[-0,14; -0,33]	обратная слабая	$p = 0,03$
АДФ*АМФ/АТФ	0,29	[0,24; 0,35]	прямая средняя	$p = 0,02$

Взаимосвязь между величиной E , характеризующей максимальную скорость потока быстрого наполнения левого желудочка, имела прямую связь средней силы с коэффициентом $АТФ/АДФ$ и обратную связь слабой силы с коэффициентом $АДФ*АМФ/АТФ$ у всех больных СД-1, осложненным ДКА независимо от степени тяжести ДКА.

Остальные эхокардиографические показатели диастолической функции ЛЖ (A и E/A) были взаимосвязаны только в группе пациентов СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени. Показатель A , характеризующий максимальную скорость потока атриального наполнения левого желудочка, имел обратную связь средней силы с концентрацией НЭЖК ($\rho = -0,35$; $p = 0,02$); E/A демонстрирует обратную связь средней силы с коэффициентом $с АДФ*АМФ/АТФ$ ($\rho = -0,34$; $p = 0,004$) и прямую связь средней силы с коэффициентом $АТФ/АДФ$ ($\rho = 0,31$; $p = 0,01$).

Итак, у больных СД-1, осложненным ДКА, выявленные разнонаправленные корреляционные взаимосвязи между основными показателями кардиогемодинамики и содержанием в крови НЭЖК, глицерола и макроэргических фосфатов, указывают на возможную роль выявленных метаболических нарушений с дефицитом адениловых нуклеотидов в формировании морфофункциональных расстройств сердца у данной когорты пациентов.

Корреляционный анализ между изучаемыми параметрами демонстрирует следующие связи:

- ✓ прямая связь слабой силы между σ и уровнем $АТФ$, $АДФ$ ($\rho = 0,21$; $p = 0,01$ и $\rho = 0,17$; $p = 0,04$);
- ✓ обратная связь слабой силы между величиной внутрисосудистого сопротивления (R_c) и уровнем $АТФ$, $АДФ$ ($\rho = -0,17$; $p = 0,04$ и $\rho = -0,23$; $p = 0,008$);
- ✓ прямая связь слабой силы между K_v и уровнем $АТФ$ ($\rho = 0,17$; $p = 0,04$);
- ✓ обратная связь слабой силы между σ и коэффициентом «энергетический заряд» ($ЭЗЭ$) ($\rho = -0,2$; $p = 0,02$);

- ✓ прямая связь слабой силы между вкладом амплитуд эндотелиальных осцилляций (Аэ) в общий диапазон амплитуд и уровнем глицерола ($\rho = -0,24$; $p = 0,006$).

У всех пациентов СД-1, осложненным ДКА, независимо от степени тяжести ДКА продемонстрированы взаимосвязи разного направления и силы между основными параметрами микроциркуляции и уровнем адениловых нуклеотидов, НЭЖК и глицерола. Вышесказанное указывает на вероятную роль выявленных метаболических нарушений в формировании расстройств микрокровотока у данной когорты пациентов.

ГЛАВА 7

**ЗАКОНОМЕРНОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОМ
КЕТОАЦИДОЗЕ В ДИНАМИКЕ**

Показатели эндотелиальной дисфункции (ДЭЦ, уровень ЭТ-1 и фактор Виллебранда, метаболиты оксида азота) исследовались у всех пациентов СД-1, осложненным ДКА (n=135), СД-1 без ДКА (n=69) и здоровых лиц (n=30). В свою очередь пациенты СД-1, осложненным ДКА были разделены на группы: СД-1, осложненный ДКА легкой степени (n=92); СД-1, осложненный ДКА умеренной и тяжелой степени (n= 43); СД-1, осложненный ДКА с ДД ЛЖ (n=51) и СД-1, осложненный ДКА без ДД ЛЖ (n=84).

7.1. Содержание циркулирующих в крови десквамированных эндотелиоцитов при диабетическом кетоацидозе

Как представлено в таблице 41, среднее содержание ДЭЦ у пациентов с ДКА в 1-е сутки госпитализации было на 5,8% выше такового показателя больных 2-й группы.

Таблица 41

Содержание десквамированных эндотелиоцитов в крови у больных
СД-1, медиана [Q₁; Q₃]

Параметр	Здоровые (n=30)	СД-1, без ДКА (n=69)	СД-1, осложненный ДКА		
			1 сут. (n=135)	5 сут. (n=135)	10 сут. (n=135)
ДЭЦ	1,19 (0,92;1,59)	3,27 (3,03; 3,77) p<0,001	3,46 (3,45; 3,58) p<0,001 p₁=0,049	5,70 (5,61; 5,80) p<0,001 p₁<0,001 p₂<0,001	7,09 (6,84; 7,11) p<0,001 p₁<0,001 p₂<0,001 p₃<0,001

Примечание: n - число обследованных; p - уровень значимости достоверных различий по сравнению контролем; p₁ - уровень значимости достоверных различий по сравнению с группой без кетоза; p₂ - уровень значимости достоверных различий по сравнению с группой СД-1, осложненный ДКА 1 сутки; p₃ - уровень значимости достоверных различий по сравнению с группой СД-1, осложненный ДКА 5 сутки.

При проведении динамического анализа полученных результатов в группах пациентов СД-1, осложненным кетоацидозом в зависимости от тяжести ДКА и наличия ДД ЛЖ, были выявлены следующие закономерности, представленные в таблице 42.

Содержание ДЭЦ в крови у больных СД-1 возрастало по мере увеличения срока лечения: уровень ДЭЦ на 10 сутки превышал таковой на 5 сутки в 1,24 [1,18; 1,27] раза ($p < 0,001$), на 1 сутки в 2,05 [1,91; 2,06] раза ($p < 0,001$).

Содержание ДЭЦ в крови у больных СД-1, осложненным ДКА легкой степени, возрастало по мере увеличения срока лечения: уровень ДЭЦ на 10 сутки превышал таковой на 5 сутки в 1,26 [1,21; 1,30] раза ($p < 0,001$), на 1 сутки в 2,22 [2,09; 2,23] раза ($p < 0,001$). Содержание ДЭЦ в крови у больных СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени, также возрастало по мере увеличения срока лечения: уровень ДЭЦ на 10 сутки превышал таковой на 5 сутки в 1,24 [1,21; 1,33] раза ($p < 0,001$), на 1 сутки в 1,76 [1,69; 1,82] раза ($p < 0,001$).

Также обращает на себя внимание, что среднее содержание ДЭЦ у пациентов с ДКА легкой степени в 1-е сутки госпитализации не отличалось от такового больных СД-1 без ДКА ($p_1=0,459$), а у пациентов с СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени был на 28,4% выше ($p < 0,001$). Далее в динамике отмечено явное увеличение данной величины на 5-е сутки и 10-е сутки лечения соответственно в обеих сравниваемых группах: в 1,7 раз и 2,2 раза соответственно у больных СД-1, осложненным легким ДКА, и в 1,9 раза и 2,3 раза у пациентов с ДКА умеренной и тяжелой степени ($p < 0,001$) по сравнению с таковой величиной больных СД-1, без ДКА.

Обращает на себя внимание не столько наличие статистически значимых различий между исследуемыми зависимыми группами, сколько увеличение содержания ДЭЦ на всех этапах лечения у больных СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени, в сравнении с больными СД-1, осложненным ДКА легкой степени: на 1 сутки содержание ДЭЦ увеличено в 1,35 [1,29; 1,37]

раза ($U = 536,2$, $p < 0,001$), на 5 сутки – в 1,08 [1,02; 1,11] раза ($U = 591,0$, $p = 0,02$), на 10 сутки – в 1,07 [1,03; 1,12] раза ($U = 559,5$, $p = 0,007$).

Таблица 42

Содержание десквамированных эндотелиоцитов в крови при
диабетическом кетоацидозе в динамике, медиана [Q_1 ; Q_3]

Показатель	1 сутки	5 сутки	10 сутки	Статистическая значимость
Содержание ДЭЦ в крови у больных СД-1, осложненным ДКА (n=135)	3,46 (3,45; 3,58)	5,70 (5,61; 5,80)	7,09 (6,84; 7,11)	$\chi^2 = 147,00$ df = 2 $p < 0,001$
Содержание ДЭЦ в крови у больных СД-1, осложненным ДКА легкой степени (n=92)	3,19 (3,21; 3,29)	5,65 (5,50; 5,70)	7,09 (6,87; 7,16)	$\chi^2 = 99,72$ df = 2 $p < 0,001$
Содержание ДЭЦ в крови у больных СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени (n=43)	4,30 (4,24; 4,39)	6,09 (5,80; 6,13)	7,58 (7,41; 7,72)	$\chi^2 = 59,58$ df = 2 $p < 0,001$
Содержание ДЭЦ в крови у больных СД-1, осложненным ДКА с ДД ЛЖ (n=51)	4,36 (4,30; 4,43)	5,92 (5,73; 6,01)	7,62 (7,48; 7,73)	$\chi^2 = 87,67$ df = 2 $p < 0,001$
Содержание ДЭЦ в крови у больных СД-1, осложненным ДКА без ДД ЛЖ (n=84)	3,50 (3,46; 3,58)	5,70 (5,61; 5,80)	7,00 (6,84; 7,11)	$\chi^2 = 69,61$ df = 2 $p < 0,001$

Содержание ДЭЦ в крови у больных СД-1, осложненным ДКА с ДД ЛЖ, возрастало по мере увеличения срока лечения: уровень ДЭЦ на 10 сутки превышал таковой на 5 сутки в 1,29 [1,24; 1,35] раза ($p < 0,001$), на 1 сутки в 1,75 [1,69; 1,80] раза ($p < 0,001$). Содержание ДЭЦ в крови у больных СД-1, осложненным ДКА без ДД ЛЖ, также возрастало по мере увеличения срока лечения: уровень ДЭЦ на 10 сутки превышал таковой на 5 сутки в 1,23 [1,18; 1,27] раза ($p < 0,001$), на 1 сутки в 2,00 [1,91; 2,05] раза ($p < 0,001$).

Также обращает на себя внимание не столько наличие статистически значимых различий между исследуемыми зависимыми группами, сколько увеличение содержания ДЭЦ на всех этапах лечения у больных СД-1, осложненным ДКА с ДД ЛЖ, в сравнении с больными СД-1, осложненным ДКА без ДД ЛЖ: на 1 сутки содержание ДЭЦ увеличено в 1,35 [1,29; 1,37] раза ($U = 623,5$, $p < 0,001$), на 10 сутки – в 1,07 [1,03; 1,12] раза ($U = 645,0$, $p = 0,01$), кроме уровня ДЭЦ на 5 сутки – увеличено в 1,08 [1,02; 1,11] раза ($U = 714,5$, $p = 0,06$).

Таким образом, у пациентов СД-1, осложненным ДКА выявленная эндотелиальная дисфункция подтверждается увеличением концентрации в крови десквамированных эндотелиоцитов.

7.2 Активность фактора фон Виллебранда при диабетическом кетоацидозе

При изучении активности фактора фон Виллебранда (vWF) установлено, что в 1-е сутки госпитализации у больных СД-1, осложненным кетоацидозом, активность vWF, в среднем, на 71,2% превышала таковой показатель здоровых лиц и 24,8% пациентов СД-1 без ДКА ($p < 0,001$) (табл. 43).

Таблица 43

Содержание фактора фон Виллебранда в крови у больных сахарным диабетом 1 типа, медиана [Q_1 ; Q_3]

Параметр	Здоровые (n=30)	СД-1, без ДКА (n=69)	СД-1, осложненный ДКА		
			1 сут. (n=135)	5 сут. (n=135)	10 сут. (n=135)
vWF	111 (109;113)	125 (107;177) p=0,021	180,0 (173,0; 181,1) p<0,001 p₁<0,001	160,0 (158,1; 165,5) p<0,001 p₁<0,001 p₂<0,001	193,0 (188,5; 196,2) p<0,001 p₁<0,001 p₂<0,001 p₃<0,001

Примечание: n - число обследованных; p - уровень значимости достоверных различий по сравнению контролем; p₁ - уровень значимости достоверных различий по сравнению с группой без кетоза; p₂ - уровень значимости достоверных различий по сравнению с группой СД-1, осложненный ДКА 1 сутки; p₃ - уровень значимости достоверных различий по сравнению с группой СД-1, осложненный ДКА 5 сутки.

К 5-м суткам лечения отмечено снижение активности vWF, но он оставался высоким по отношению к группам сравнения (в 1,4 раза и 1,2 раза соответственно в сравнении с здоровыми лицами и больными СД-1 без ДКА (p

< 0,001). На 10-е же сутки госпитализации вновь выявлено увеличение изучаемого показателя практически до исходного уровня. У больных СД-1 без ДКА активность vWF также была выше контрольных значений на 12,6% (p = 0,021).

Исследование активности vWF в динамике у пациентов с СД-1, осложненным ДКА в зависимости от степени тяжести ДКА и наличия ДД ЛЖ представлены в таблице 44.

Таблица 44

Содержание фактора фон Виллебранда в крови у больных сахарным диабетом 1 типа в динамике, медиана [Q₁; Q₃]

Показатель	1 сутки	5 сутки	10 сутки	Статистическая значимость
Содержание vWF в крови у больных СД-1, осложненным ДКА (n=135)	180,0 (173,0; 181,1)	160,0 (158,1; 165,5)	193,0 (188,5; 196,2)	$\chi^2 = 60,43$ df = 2 p < 0,001
Содержание vWF в крови у больных СД-1, осложненным ДКА легкой степени (n=92)	176,0 (167,8; 178,0)	152,0 (150,1; 159,8)	188,0 (183,2; 191,4)	$\chi^2 = 38,78$ df = 2 p < 0,001
Содержание vWF в крови у больных СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени (n=43)	190,0 (181,2; 193,3)	175,0 (171,6; 178,9)	201,0 (199,6; 210,8)	$\chi^2 = 29,13$ df = 2 p < 0,001
Содержание vWF в крови у больных СД-1, осложненным ДКА с ДД ЛЖ (n=51)	182,0 (173,5; 186,3)	163,0 (159,0; 168,3)	198,0 (187,7; 200,4)	$\chi^2 = 23,72$ df = 2 p < 0,001
Содержание vWF в крови у больных СД-1, осложненным ДКА без ДД ЛЖ (n=84)	180,0 (173,0; 183,0)	158,0 (156,1; 166,9)	194,0 (188,4; 196,9)	$\chi^2 = 38,53$ df = 2 p < 0,001

Наименьшее содержание vWF в крови у больных СД-1 отмечалось на 5 сутки периода госпитализации, что может быть связано с связыванием vWF

компонентами субэндотелия при формировании эндотелиальной дисфункции на фоне ДКА, а поскольку плотность и чувствительность гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов уменьшаются — понижается и активность vWF. Кроме того, из-за постоянного воздействия сильных агонистов в тромбоцитах уменьшается количество α -гранул или нарушается реакция их высвобождения, поэтому уровень vWF снижается.

Активность vWF на 5 сутки был меньше чем в 1 сутки в 1,12 [1,05;1,15] раза ($p < 0,001$), на 10 сутки — в 1,21 [1,14; 1,24] раза ($p < 0,001$). При этом, следует сказать, что уровень vWF на 10 сутки возрастал в сравнении с 1 сутками ДКА в 1,07 [1,04; 1,13] раз ($p = 0,003$).

Активность vWF в крови у больных СД-1, осложненным ДКА легкой степени, на 5 сутки был меньше активности vWF на 1 сутки в 1,16 [1,05;1,19] раза ($p < 0,001$), на 10 сутки в 1,24 [1,15; 1,28] раза ($p < 0,001$). При этом, следует сказать, что активность vWF у больных СД-1, осложненным ДКА легкой степени, на 10 сутки возрастал в сравнении с 1 сутками в 1,07 [1,03; 1,14] раз ($p = 0,003$). Наиболее низкие значения активности vWF в крови у больных СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени, также отмечались на 5 сутки лечения: vWF на 5 сутки был меньше величины активности vWF на 1 сутки в 1,09 [1,01;1,13] раза ($p = 0,04$), на 10 сутки в 1,15 [1,12; 1,23] раза ($p < 0,001$). При этом, следует сказать, что активность vWF на 10 сутки возрастал в сравнении с 1 сутками в 1,06 [1,03; 1,09] раз ($p = 0,02$). Необходимо отметить выраженное увеличение активности vWF на всех этапах лечения у больных СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени, в сравнении с больными СД-1, осложненным ДКА легкой степени: на 5 сутки – в 1,15 [1,07; 1,19] раза ($U = 913,5$, $p < 0,001$), на 10 сутки – в 1,07 [1,04; 1,15] раза ($U = 1386,0$, $p = 0,01$), кроме активности vWF на 1 сутки - увеличено в 1,08 [1,02; 1,15] раза ($U = 1567,5$, $p = 0,09$).

Активность vWF в крови у больных СД-1, осложненным ДКА с ДД ЛЖ, на 5 сутки был меньше чем на 1 сутки в 1,12 [1,03;1,17] раза ($p < 0,001$), на 10 сутки в 1,21 [1,12; 1,26] раза ($p < 0,001$). При этом, следует сказать, что активности vWF

у больных СД-1, осложненным ДКА с ДД ЛЖ, на 10 сутки возрастал в сравнении с 1 сутками в 1,09 [1,01; 1,16] раз ($p = 0,006$). Наиболее низкие значения активности vWF в крови у больных СД-1, осложненным ДКА без ДД ЛЖ, также отмечались на 5 сутки лечения: vWF на 5 сутки был меньше активности vWF на 1 сутки в 1,14 [1,04;1,17] раза ($p < 0,001$), на 10 сутки в 1,23 [1,13; 1,26] раза ($p < 0,001$). При этом, следует сказать, что активность vWF на 10 сутки возрастал в сравнении с 1 сутками в 1,08 [1,03; 1,14] раз ($p = 0,04$). В данных группах, обращает на себя внимание не столько наличие статистически значимых различий между исследуемыми зависимыми группами, сколько отсутствие статистически значимых различий в активности vWF на всех этапах лечения у больных СД-1, осложненным ДКА с ДД ЛЖ, в сравнении с больными СД-1, осложненным ДКА без ДД ЛЖ: на 1 сутки содержание ФВ снижено в 1,01 [0,95; 1,08] раза ($U = 1861,0$, $p = 0,9$), на 5 сутки – в 1,03 [0,95; 1,08] раза ($U = 1663,0$, $p = 0,26$), на 10 сутки – в 1,02 [0,95; 1,06] раза ($U = 1860,5$, $p = 0,9$).

Установлено, что у пациентов с СД-1, осложненным кетоацидозом, за весь период наблюдения отмечалась повышенная активность vWF в крови, наиболее выраженная в 1-е и 10-е сутки госпитализации (рис.9).

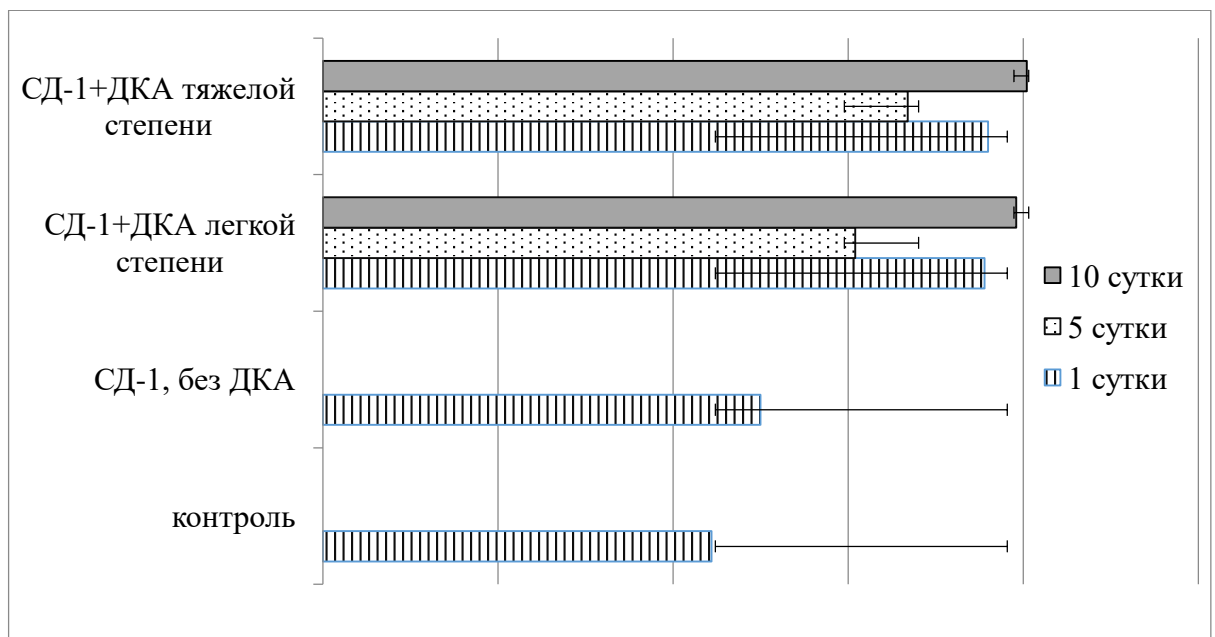


Рис. 9. Активность фактора фон Виллебранда у пациентов с СД-1 в зависимости от тяжести кетоацидоза.

Таким образом выявлено, что увеличение активности ФВ отмечается у всех групп исследуемых больных с СД-1. Наибольшие показатели активности ФВ регистрировались у пациентов с СД-1, осложненным ДКА в 1-е и 10-е сутки заболевания, а также у больных СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени. Обращает на себя внимание, отсутствие зависимости активности ФВ от наличия ДД ЛЖ.

7.3. Содержание эндотелина-1 при диабетическом кетоацидозе

У всех больных СД-1 уровень ЭТ-1 был значительно повышен по сравнению с контролем ($p < 0,001$). При этом выявлены и статистически значимые отличия между значениями 1-й и 2-й групп в сторону повышения содержания ЭТ-1 (табл.45). Обращает на себя внимание, тот факт, что уровень ЭТ-1 был повышен на протяжении всего периода лечения кетоацидоза.

Таблица 45

Содержание эндотелина-1 в крови у больных сахарным диабетом 1 типа, медиана [Q_1 ; Q_3]

Параметр	Здоровые (n=30)	СД-1, без ДКА (n=69)	СД-1, осложненный ДКА		
			1 сут. (n=135)	5 сут. (n=135)	10 сут. (n=135)
ЭТ-1 (фмоль/л)	0,27 (0,17;0,31)	3,01 (1,6;4,4) $p < 0,001$	3,59 (3,51; 4,39) $p < 0,001$ $p_1 = 0,001$	3,82 (3,68; 4,88) $p < 0,001$ $p_1 = 0,001$	3,59 (3,47; 4,44) $p < 0,001$ $p_1 = 0,001$

Примечание: n - число обследованных; p - уровень значимости достоверных различий по сравнению контролем; p_1 - уровень значимости достоверных различий по сравнению с группой без кетоза.

Уровень ЭТ-1 в крови у больных СД-1, осложненным ДКА, был относительно стабильным при динамическом определении его содержания в процессе лечения ($p > 0,05$) (табл. 46). Данная закономерность прослеживается при ДКА легкой степени и без ДД ЛЖ ($p > 0,05$). Между тем, содержание ЭТ-1 в крови у больных СД I типа, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени, значительно снижается на 10 сутки госпитализации: в сравнении с 1 сутками в 1,75 [1,11; 2,32] раза ($p = 0,004$), в сравнении с 5 сутками в 1,84 [1,19; 2,34] раза

($p = 0,01$). В течение первых пяти суток госпитализации уровень ЭТ-1 остается относительно стабильным ($p=0,65$).

Таблица 46

Содержание фактора ЭТ-1 в крови у больных сахарным диабетом 1 типа в динамике, медиана [Q_1 ; Q_3]

Показатель	1 сутки	5 сутки	10 сутки	Статистическая значимость
Содержание ЭТ-1 в крови у больных СД-1, осложненным ДКА (n=135)	3,59 (3,51; 4,39)	3,82 (3,68; 4,88)	3,59 (3,47; 4,44)	$\chi^2 = 0,87$ df = 2 p = 0,65
Содержание ЭТ-1 в крови у больных СД-1, осложненным ДКА легкой степени (n=92)	4,08 (3,76; 4,48)	4,07 (3,74; 5,42)	3,47 (3,21; 4,51)	$\chi^2 = 3,43$ df = 2 p = 0,18
Содержание ЭТ-1 в крови у больных СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени (n=43)	5,90 (5,15; 7,02)	6,24 (5,52; 7,09)	3,38 (3,03; 4,64)	$\chi^2 = 11,70$ df = 2 p = 0,003
Содержание ЭТ-1 в крови у больных СД-1, осложненным ДКА с ДД ЛЖ (n=51)	5,55 (5,09; 6,46)	6,16 (5,58; 7,14)	3,09 (2,90; 3,90)	$\chi^2 = 15,83$ df = 2 p < 0,001
Содержание ЭТ-1 в крови у больных СД-1, осложненным ДКА без ДД ЛЖ (n=84)	3,75 (3,49; 4,08)	3,35 (3,27; 4,52)	3,98 (3,70; 4,93)	$\chi^2 = 1,64$ df = 2 p = 0,44

Также обращает на себя внимание тот факт, что уровень ЭТ-1 у больных СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени, в сравнении с больными СД-1, осложненным ДКА легкой степени, статистически значимо различается только на 5 сутки лечения: на 1 сутки он выше в 1,45 [1,15; 1,87] раза ($U = 733,5$, $p = 0,21$), на 5 сутки – в 1,53 [1,02; 1,90] раза ($U = 581,5$, $p = 0,009$), на 10 сутки практически одинаков - ниже в 1,03 [0,69; 1,49] раза ($U = 849,5$, $p = 0,82$).

Уровень ЭТ-1 у больных СД-1, осложненным ДКА с ДД ЛЖ, в сравнении с больными СД-1, осложненным ДКА без ДД ЛЖ, статистически значимо

различается только на 1 и 5 сутки лечения: на 1 сутки он выше в 1,48 [1,25; 1,85] раза ($U = 1340,0$, $p = 0,01$), на 5 сутки – в 1,84 [1,23; 2,18] раза ($U = 1128,0$, $p < 0,001$), на 10 сутки практически одинаков - ниже в 1,29 [0,95; 1,70] раза ($U = 1819,0$, $p = 0,94$).

Таким образом выявлено, что увеличение уровня ЭТ-1 отмечается у всех больных с СД-1, осложненным ДКА. В большей степени эти изменения касаются пациентов СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени тяжести, а также больных СД-1 с ДКА, имеющих ДД ЛЖ.

7.4. Нитроксидпродуцирующая функция эндотелия при диабетическом кетоацидозе

При изучении нитроксидпродуцирующей функции эндотелия определяли содержание нитрат-ионов, нитрит-ионов, а также суммарных метаболитов оксида азота, установлено, что у больных СД-1, осложненным кетоацидозом, на протяжении всего периода госпитализации уровень изучаемых показателей был выше такового пациентов СД-1 без ДКА (табл. 47).

Таблица 47

Нитроксидпродуцирующая функция эндотелия у больных сахарным диабетом 1 типа, осложненным диабетическим кетоацидозом, медиана [Q1; Q3]

	Здоровые (n=30)	СД-1, без ДКА (n=69)	СД-1, осложненный ДКА		
			1 сутки (n=135)	5 сутки (n=135)	10 сутки (n=135)
	1	2	3	4	5
NO ₂ (мкмоль/л)	21,30 (19,65; 23,60)	18,55 (16,80; 21,30) p₁₋₂ < 0,001	25,2 (24,4; 26,2) p₁₋₃ < 0,001 p₂₋₃ < 0,001	24,8 (24,6; 26,8) p₁₋₄ = 0,034 p₂₋₄ < 0,001 p ₃₋₄ = 0,53	26,0 (25,6; 27,1) p₁₋₅ < 0,001 p₂₋₅ < 0,001 p ₃₋₄ = 0,33 p ₁₋₄ = 0,16
NO ₃ (мкмоль/л)	5,31 (4,80; 6,10)	4,81 (4,16; 5,26) p₁₋₂ = 0,002	6,0 (5,9; 6,5) p₁₋₃ = 0,039 p₂₋₃ < 0,001	6,4 (6,4; 8,0) p₁₋₄ = 0,023 p₂₋₄ < 0,001 p ₃₋₄ = 0,64	7,3 (7,1; 7,5) p₁₋₅ < 0,001 p₂₋₅ < 0,001 p ₃₋₄ = 0,003 p₁₋₄ = 0,004

Нитроксидпродуцирующая функция эндотелия у больных сахарным диабетом 1 типа, осложненным диабетическим кетоцидозом, медиана [Q1; Q3]

	Здоровые (n=30)	СД-1, без ДКА (n=69)	СД-1, осложненный ДКА		
			1 сутки (n=135)	5 сутки (n=135)	10 сутки (n=135)
			3	4	5
NO _x (мкмоль/л)	26,70 (25,06; 29,05)	23,07 (21,60; 25,75) p₁₋₂ < 0,001	31,5 (30,5; 32,5) p₁₋₃ < 0,001 p₂₋₃ < 0,001	31,7 (31,4; 34,5) p₁₋₄ = 0,009 p₂₋₄ < 0,001 p ₃₋₄ = 0,91	33,7 (32,8; 34,5) p₁₋₅ < 0,001 p₂₋₅ < 0,001 p ₃₋₄ = 0,051 p ₁₋₄ = 0,081

Примечание: n - число обследованных; p - уровень значимости достоверных различий между соответствующими группами

Аналогичные данные были получены и при исследовании концентрации изучаемых параметров в сравнении со здоровыми лицами.

Исследование нитроксидпродуцирующей функции в динамике представлены в следующих ниже таблицах (табл. 51, 52, 53).

Уровень NO₂ в крови у больных СД-1, осложненным ДКА, был относительно стабильным при динамическом определении его содержания в процессе лечения ($p > 0,05$). Данная закономерность прослеживается при ДКА как у больных с ДД ЛЖ, так и без нее, а также у больных СД-1, осложненным ДКА легкой степени ($p > 0,05$) (таб. 51).

Между тем, содержание NO₂ в крови у больных СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени, остается относительно стабильным в течение первых пяти суток лечения ($p = 0,54$), к 10 суткам отмечается умеренный рост уровня NO₂ ($p = 0,01$) (рис. 10). Что касается, сравнения значений NO₂, характерных для различных этапов исследования, обращает на себя внимание тот факт, что уровень NO₂ у больных СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени, был ниже чем, у больных СД-1, осложненным ДКА легкой степени, на всех этапах лечения: на 1 сутки был ниже в 1,26 [1,11; 1,34] раза ($U = 468,0$, $p < 0,001$), на 5 сутки – в 1,25 [1,11; 1,39] раза ($U = 577,0$, $p = 0,008$), на 10 сутки – в 1,14 [1,07; 1,23] раза ($U = 521,5$, $p = 0,002$).

Содержание NO₂ в крови у больных сахарным диабетом 1 типа в динамике,
медиана [Q₁; Q₃]

Показатель	1 сутки	5 сутки	10 сутки	Статистическая значимость
Содержание NO ₂ в крови у больных СД-1, осложненным ДКА (n=135)	25,2 (24,4; 26,2)	24,8 (24,6; 26,8)	26,0 (25,6; 27,1)	$\chi^2 = 2,67$ df = 2 p = 0,26
Содержание NO ₂ в крови у больных СД-1, осложненным ДКА легкой степени (n=92)	27,2 (26,7; 29,0)	26,9 (26,5; 29,7)	27,8 (26,9; 28,7)	$\chi^2 = 0,29$ df = 2 p = 0,86
Содержание NO ₂ в крови у больных СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени (n=43)	21,6 (21,6; 24,0)	21,6 (21,3; 23,8)	24,4 (23,4; 25,2)	$\chi^2 = 8,39$ df = 2 p = 0,02
Содержание NO ₂ в крови у больных СД-1, осложненным ДКА с ДД ЛЖ (n=51)	23,2 (23,1; 25,0)	24,4 (24,4; 27,8)	26,0 (25,5; 27,2)	$\chi^2 = 3,23$ df = 2 p = 0,23
Содержание NO ₂ в крови у больных СД-1, осложненным ДКА без ДД ЛЖ (n=84)	27,9 (27,4; 29,6)	26,8 (26,0; 28,6)	27,2 (26,2; 27,8)	$\chi^2 = 1,05$ df = 2 p = 0,59

Следует обратить внимание на наличие статистически значимых различий в содержании NO₂ в крови только на 1 сутки лечения у больных СД-1, осложненным ДКА с ДД ЛЖ, в сравнении с больными СД-1, осложненным ДКА без ДД ЛЖ: на 1 сутки содержание NO₂ в крови снижено в 1,20 [1,10; 1,28] раза (U = 1055,5, p < 0,001), на 5 сутки – в 1,10 [0,94; 1,17] раза (U = 1561,5, p = 0,34), на 10 сутки – в 1,05 [0,96; 1,09] раза (U = 1579,0, p = 0,39).

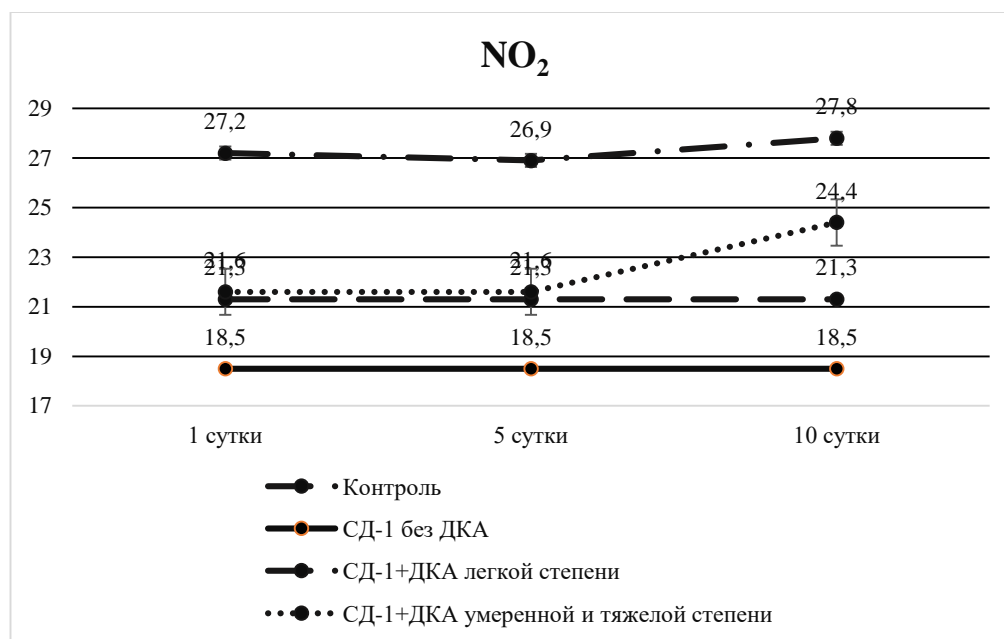


Рисунок 10. Динамика NO₂ при диабетическом кетоацидозе в зависимости от тяжести ДКА.

Таким образом, у всех пациентов СД-1, независимо от степени тяжести ДКА и наличия ДД ЛЖ увеличивается уровень нитрит-ионов в течение всего периода лечения, но в меньшей степени это характерно для групп больных с ДКА умеренной и тяжелой степени и наличием ДД ЛЖ.

Уровень NO₃ в крови у больных СД-1, осложненным ДКА, был относительно стабильным в течение первых пяти суток от момента госпитализации ($p = 0,42$) (табл. 52).

Между тем, отмечается увеличение его уровня на 10 сутки в сравнении с 1 сутками в 1,22 [1,09; 1,27] раз ($p < 0,001$), в сравнении с 5 сутками в 1,14 [0,89; 1,17] раз ($p = 0,03$), что однако нельзя считать статистически значимым. Данная закономерность прослеживается и у больных СД-1, осложненным ДКА легкой степени: на 1 сутки уровень NO₃ был меньше, чем на 5 сутки и 10 сутки в 1,12 [1,03;1,53] раза и 1,19 [1,06; 1,26] раза соответственно ($p < 0,05$). Между тем, с 5 суток госпитализации уровень NO₃ оставался относительно стабильным ($p = 0,51$).

Содержание NO₃ в крови у больных сахарным диабетом 1 типа в динамике,
медиана [Q₁; Q₃]

Показатель	1 сутки	5 сутки	10 сутки	Статистическая значимость
Содержание NO ₃ в крови у больных СД-1, осложненным ДКА (n=135)	6,0 (5,9; 6,5)	6,4 (6,4; 8,0)	7,3 (7,1; 7,5)	$\chi^2 = 13,71$ df = 2 p = 0,001
Содержание NO ₃ в крови у больных СД-1, осложненным ДКА легкой степени (n=92)	6,4 (6,2; 6,8)	7,2 (7,0; 9,5)	7,6 (7,2; 7,8)	$\chi^2 = 8,05$ df = 2 p = 0,02
Содержание NO ₃ в крови у больных СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени (n=43)	5,9 (5,6; 6,6)	5,6 (5,4; 6,1)	6,7 (6,7; 7,5)	$\chi^2 = 3,75$ df = 2 p = 0,15
Содержание NO ₃ в крови у больных СД-1, осложненным ДКА с ДД ЛЖ (n=51)	5,9 (5,6; 6,3)	6,8 (6,6; 9,3)	7,4 (6,9; 7,5)	$\chi^2 = 7,46$ df = 2 p = 0,02
Содержание NO ₃ в крови у больных СД-1, осложненным ДКА без ДД ЛЖ (n=84)	6,6 (6,5; 7,1)	6,5 (6,4; 7,1)	7,8 (7,3; 7,8)	$\chi^2 = 7,86$ df = 2 p = 0,02

Обращает на себя внимание тот факт, что уровень NO₃ остается относительно стабильным в течение всего времени госпитализации больных СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени (p > 0,05). Более низкое содержание NO₃ при сравнении больных СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени, с больными СД-1, осложненным ДКА легкой степени, отмечается только на 5 сутки: на 1 сутки – в 1,08 [0,94; 1,21] раза (U = 724,0, p = 0,18), на 5 сутки – в 1,29 [1,15; 1,76] раза (U = 599,0, p = 0,01), на 10 сутки – в 1,13 [0,96; 1,16] раза (U = 764,0, p = 0,33) (рис. 11).

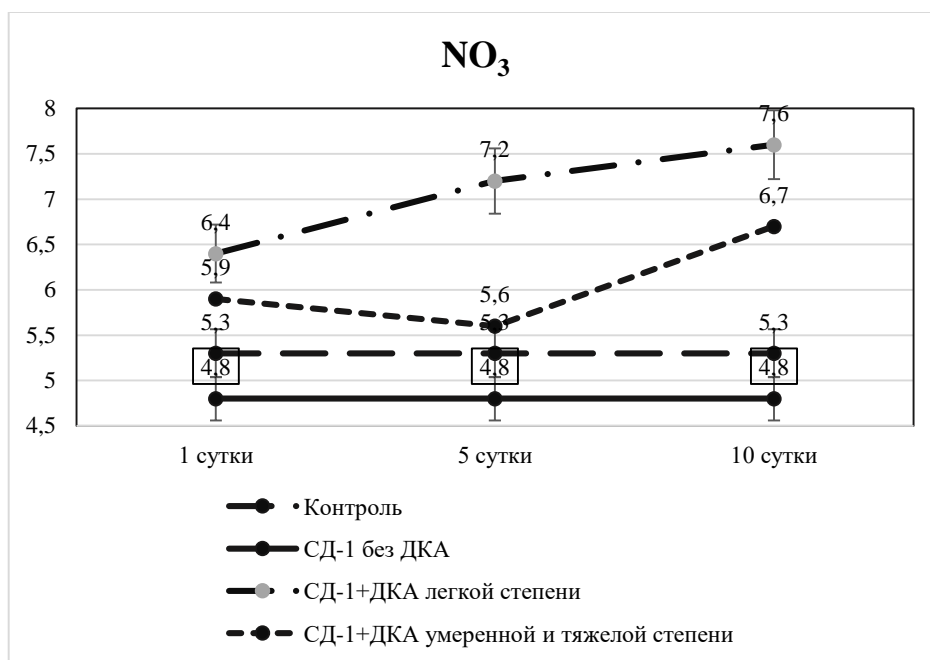


Рисунок 11. Динамика NO₃ при диабетическом кетоацидозе в зависимости от тяжести ДКА.

У больных СД-1, осложненным ДКА как с ДД ЛЖ так и без нее, отмечалось относительно стабильное содержание NO₃ в крови в первые пять суток лечения ($p > 0,05$) (табл.52). Между тем, при сравнении уровня NO₃ на 1 и 10 сутки как у пациентов с ДД ЛЖ, так и без нее, отмечается его увеличение в среднем в 1,2 раза ($p < 0,001$). Также обращает на себя внимание тот факт, что уровень NO₃ и на 5, и на 10 сутки не различается между больными СД-1, осложненным ДКА как с ДД ЛЖ, так и без нее ($p > 0,05$). Между тем, на 1 сутки госпитализации у больных без ДД ЛЖ уровень NO₃ меньше в 1,12 [1,03; 1,27] раза ($U = 1227,0$, $p = 0,006$).

Уровень NO_x в крови у больных СД-1, осложненным ДКА, был относительно стабильным при динамическом определении его содержания в процессе лечения ($p > 0,05$). Данная закономерность прослеживается при ДКА как у больных с ДД ЛЖ, так и без нее, а также у больных СД -1, осложненным ДКА легкой степени ($p > 0,05$).

Содержание NO_x в крови у больных сахарным диабетом 1 типа в динамике,
медиана [Q₁; Q₃]

Показатель	1 сутки	5 сутки	10 сутки	Статистическая значимость
Содержание NO _x в крови у больных СД-1, осложненным ДКА (n=135)	31,5 (30,5; 32,5)	31,7 (31,4; 34,5)	33,7 (32,8; 34,5)	$\chi^2 = 2,79$ df = 2 p = 0,25
Содержание NO _x в крови у больных СД-1, осложненным ДКА легкой степени (n=92)	32,9 (32,8; 35,4)	35,2 (34,1; 38,6)	34,7 (34,2; 36,3)	$\chi^2 = 3,08$ df = 2 p = 0,21
Содержание NO _x в крови у больных СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени (n=43)	28,6 (27,6; 30,2)	27,5 (26,8; 29,8)	31,3 (30,4; 32,4)	$\chi^2 = 6,34$ df = 2 p = 0,04
Содержание NO _x в крови у больных СД-1, осложненным ДКА с ДД ЛЖ (n=51)	30,1 (28,9; 31,2)	32,5 (31,7; 36,5)	33,7 (32,5; 34,6)	$\chi^2 = 2,14$ df = 2 p = 0,34
Содержание NO _x в крови у больных СД-1, осложненным ДКА без ДД ЛЖ (n=84)	35,9 (34,3; 36,5)	33,5 (32,4; 35,7)	34,3 (33,6; 35,5)	$\chi^2 = 1,36$ df = 2 p = 0,51

Между тем, содержание NO_x в крови у больных СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени, остается относительно стабильным в течение первых пяти суток лечения (p = 0,49), к 10 суткам отмечается умеренный рост уровня NO_x (p = 0,005). Здесь также следует отметить наличие статистически значимых различий в содержании NO_x в крови только на 1 сутки лечения у больных СД-1, осложненным ДКА с ДД ЛЖ, в сравнении с больными СД-1, осложненным ДКА без ДД ЛЖ: на 1 сутки содержание NO_x в крови снижено в 1,19 [1,10; 1,26] раза (U = 1098,5, p = 0,001), на 5 сутки – в 1,03 [0,89; 1,13] раза (U = 1623,0, p = 0,53), на 10 сутки – в 1,02 [0,97; 1,09] раза (U = 1590,5, p = 0,43) (рис.12).

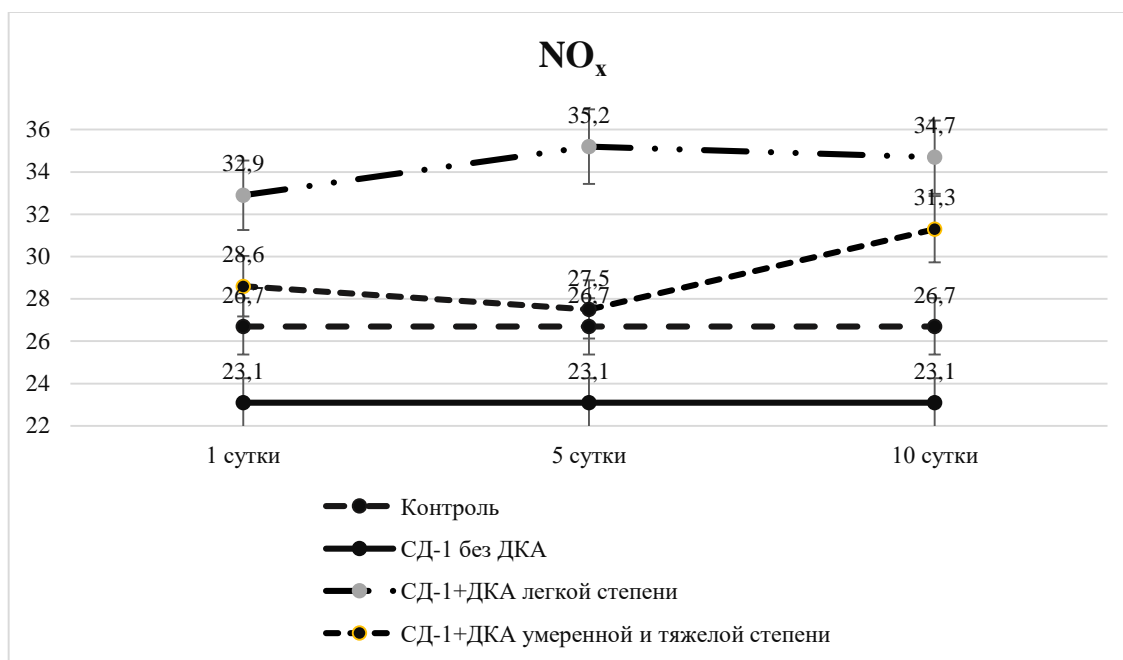


Рисунок 12. Динамика NO_x при диабетическом кетоацидозе в зависимости от тяжести ДКА.

Что касается, сравнения значений NO_x , характерных для различных этапов исследования, обращает на себя внимание тот факт, что уровень NO_x у больных СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени, был ниже чем, у больных СД-1, осложненным ДКА легкой степени, на всех этапах лечения: на 1 сутки был ниже в 1,15 [1,09; 1,28] раза ($U = 520,5$, $p = 0,002$), на 5 сутки – в 1,28 [1,14; 1,44] раза ($U = 538,0$, $p = 0,003$), на 10 сутки – в 1,11 [1,06; 1,19] раза ($U = 560,5$, $p = 0,005$).

Таким образом, результаты проведенного исследования показывают, что у больных с СД-1 на протяжении всего периода наблюдения отмечалось усиление нитроксидпродуцирующей функции эндотелия в изучаемых группах. Однако следует отметить, что наибольшая концентрация изучаемых показателей выявлена у пациентов с СД-1, осложненным ДКА легкой степени, что вероятно связано с истощением секреторного потенциала эндотелия у больных с тяжелым кетоацидозом.

Анализируя разницу между группами пациентов с СД-1, осложненным ДКА в зависимости от наличия нарушения расслабления левого желудочка, нами были выявлены отличия лишь в 1-е сутки исследования (рис. 13).

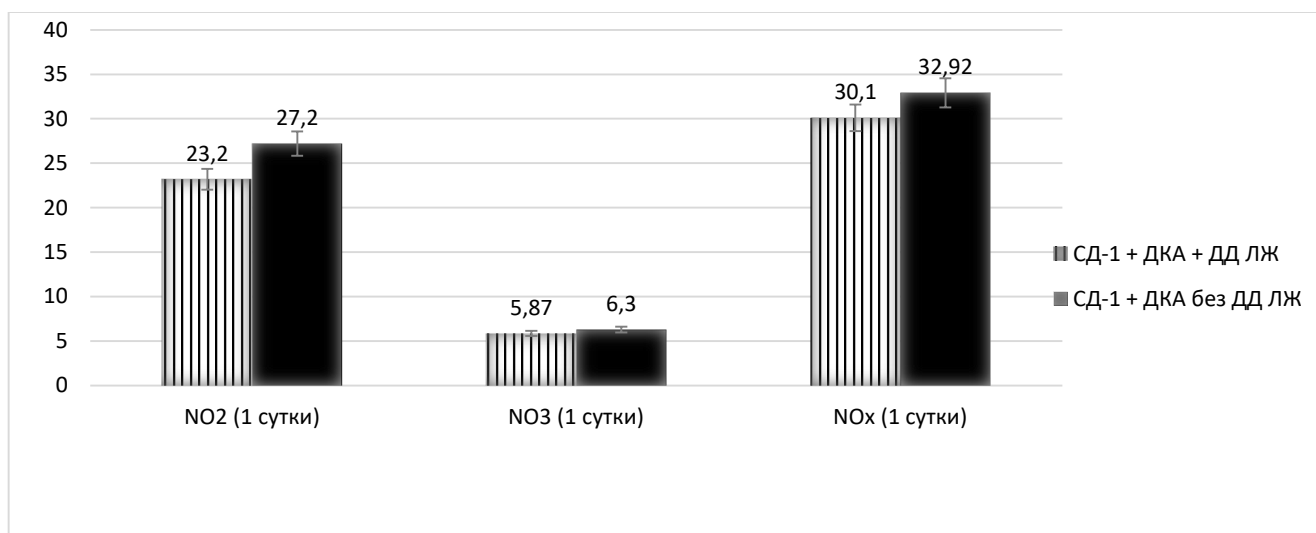


Рис.13. Нитроксидпродуцирующая функция эндотелия у пациентов с СД-1 в зависимости от наличия ДД ЛЖ в 1-е сутки.

Уровни NO₂, NO₃ и NO_x были выше на 17,2%, 7,3% и 9,3% соответственно в группе пациентов с СД-1, осложненным ДКА без ДД ЛЖ в сравнении с пациентами с наличием нарушения расслабления ЛЖ. Это подтверждает вышеперечисленные полученные данные, т.к. 65,1% исследуемых с СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени имеют ЭхоКГ критерии нарушения расслабления левого желудочка.

Таким образом, при диабетическом кетоацидозе, независимо от его тяжести, выявлена эндотелиальная дисфункция, разнонаправленным характером изменения нитроксидпродуцирующей функции эндотелия, зависящее от тяжести ДКА.

7.5. Корреляционные взаимосвязи между маркерами эндотелиальной дисфункции и кардиогемодинамическими нарушениями при диабетическом кетоацидозе

Следующим этапом нашей работы было определение связи изученных маркеров эндотелиальной дисфункции с структурно-функциональными показателями сердца у пациентов СД-1, осложненным ДКА.

Наибольшее количество корреляционных взаимодействий зарегистрировано с показателями нитроксидпродуцирующей функции

эндотелия. У всех пациентов СД-1, осложненным ДКА выявлена обратная связь слабой и средней силы между продольным размером ЛП с NO_2 и NO_x ($\rho = -0,29$; $p = 0,01$ и $\rho = -0,30$; $p = 0,01$ соответственно); КДО ЛЖ и NO_2 ($\rho = -0,24$; $p = 0,04$); ТМЖП и NO_2 ($\rho = -0,27$; $p = 0,03$); ТЗЛЖ и NO_x ($\rho = -0,24$; $p = 0,04$); ИОТСЛЖ и NO_3 ($\rho = -0,25$; $p = 0,04$); ИОТСЛЖ и NO_x ($\rho = -0,34$; $p = 0,006$).

Количество ДЭЦ имели прямую связь средней силы с ИММЛЖ ($\rho = 0,31$; $p = 0,047$) и обратную связь слабой силы с ФВ ($\rho = -0,28$; $p = 0,02$) у больных СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени.

Из эхокардиографических показателей, характеризующих диастолическую дисфункцию левого желудочка, только коэффициент E/A коррелировал с NO_3 ($\rho = -0,34$; $p = 0,03$).

Выявлена отрицательная взаимосвязь слабой силы между маркерами вагусной активности ВРС (HF) ($\rho = -0,26$; $p = 0,03$) и прямая — с показателями ВРС, характеризующие симпатическую активность (LF/HF и LF) ($\rho = 0,49$; $p = 0,04$ и $\rho = 0,32$; $p = 0,02$ соответственно).

Таким образом, вероятно, одним из механизмов ремоделирования сердца и формирования ДД ЛЖ у больных СД-1, осложненным ДКА, является эндотелиальная дисфункция, в развитие которой, в свою очередь, вносит свой вклад вегетативный дисбаланс с гиперсимпатотонией, сопровождающейся снижением основных спектральных, временных и геометрических показателей variability ритма сердца.

Анализируя показатели микроциркуляции и маркеры эндотелиальной функции, были выявлены следующие изменения. Наибольшее количество корреляционных взаимодействий зарегистрировано с величиной ДЭЦ (табл. 50)

Как видно из таблицы 50, большинство взаимосвязей демонстрируют обратную зависимость, кроме величин внутрисосудистого сопротивления (Rc), индекса флакмоций (ИФМ) и микрососудистого тонуса (МС).

Фактическая степень параллелизма между ДЭЦ и параметрами
микроциркуляции

Показатель	Коэффициент корреляции Спирмена	95% ДИ	Сила связи по шкале Чеддока	Статистическая значимость
ПМ, п.ф.	-0,47	[-0,35; -0,56]	обратная умеренная	$p < 0,001$
σ , п.ф.	-0,32	[-0,19; -0,52]	обратная умеренная	$p < 0,001$
Kv	-0,5	[-0,34; -0,69]	обратная умеренная	$p < 0,001$
МС	0,35	[0,19; 0,47]	прямая умеренная	$p < 0,001$
Аэ, п.ф.	-0,5	[-0,32; -0,82]	обратная умеренная	$p = 0,01$
Аэ, %	-0,46	[-0,23; -0,87]	обратная умеренная	$p < 0,001$
ИФМ	0,43	[0,27; 0,55]	прямая умеренная	$p < 0,001$
Rc	0,53	[0,35; 0,87]	прямая умеренная	$p < 0,001$

Обращает на себя внимание наличие обратной зависимости слабой силы концентрации фактора Виллебранда (ФВ) с показателем шунтирования (ПШ) ($\rho = -0,26$; $p = 0,04$); максимальной амплитудой эндотелиальных осцилляций ($\rho = -0,26$; $p = 0,01$) только у пациентов СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени.

Уровень эндотелина (ЭТ-1) имел обратную связь слабой силы с максимальной амплитудой эндотелиальных осцилляций ($\rho = -0,2$; $p = 0,02$) у всех пациентов СД-1, независимо от степени тяжести ДКА.

Кроме того, выявлены корреляционные взаимосвязи между показателями нитроксидпродуцирующей функции эндотелия и некоторыми параметрами микроциркуляции (табл. 52).

Так, уровень нитритов отрицательно взаимосвязан с показателем шунтирования (ПШ), величиной микрососудистого тонуса (МС) ($p = 0,04$ для обоих значений) и уровнем Rc (внутрисосудистого сопротивления). Положительные корреляционные взаимосвязи умеренной силы выявлены между концентрациями нитрита и представленными в таблице исследуемыми параметрами базового микрокровотока.

Фактическая степень параллелизма между NO₂ и параметрами
микроциркуляции

Показатель	Коэффициент корреляции Спирмена	95% ДИ	Сила связи по шкале Чеддока	Статистическая значимость
ПМ, п.ф.	0,24	[0,18; 0,29]	обратная слабая	p = 0,005
σ, п.ф.	0,35	[0,20; 0,57]	обратная умеренная	p < 0,001
Kv	0,32	[0,22; 0,44]	прямая умеренная	p < 0,001
ПШ	-0,18	[0,14; 0,26]	обратная слабая	p = 0,04
МС	-0,17	[0,09; 0,23]	прямая умеренная	p = 0,04
Аэ, п.ф.	0,26	[0,17; 0,43]	прямая умеренная	p = 0,01
Rc	-0,21	[0,14; 0,34]	прямая умеренная	p = 0,01

Таким образом, вероятно, одним из механизмов нарушения микроциркуляции у больных СД-1, осложненным ДКА, является эндотелиальная дисфункция.

ГЛАВА 8

ЗАКОНОМЕРНОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ ФРАКЦИОННОГО СОСТАВА ЖИРНЫХ КИСЛОТ В ЛИПИДАХ СЫВОРОТКИ КРОВИ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОМ КЕТАОЦИДОЗЕ

8.1. Жирно-кислотный состав липидов сыворотки крови при диабетическом кетоацидозе в динамике заболевания

Определяя роль расстройств субстратного метаболизма миокарда в патогенезе поражения сердца при диабетическом кетоацидозе, нами был изучен спектральный состав высших жирных кислот у больных СД-1, осложненным ДКА в динамике течения заболевания.

Изучение жирно-кислотного спектра липидов сыворотки крови проведено у 135 пациентов СД-1, осложнённым кетоацидозом соответственно в 1-е, 5-е и 10-е сутки заболевания; 69 больных СД-1 без кетоацидоза и 30 здоровых лиц (контрольная группа).

Определялись концентрации следующих высших жирных кислот: миристиновой ($C_{14:0}$), пальмитиновой ($C_{16:0}$), стеариновой ($C_{18:0}$), пальмитолеиновой ($C_{16:1}$), олеиновой ($C_{18:1}$), линолевой ($C_{18:2\omega6}$), α -линоленовой ($C_{18:3\omega3}$), γ -линоленовой ($C_{18:3\omega6}$), дигомо- γ -линоленовой ($C_{20:3\omega6}$), арахидоновой ($C_{20:4\omega6}$).

При анализе жирно-кислотного спектра высших жирных кислот были выявлены следующие сдвиги в жирно-кислотном статусе (табл. 53).

Необходимо отметить полученные различия между здоровыми лицами и пациентами СД-1 без ДКА. Выявлено увеличение суммарного содержания насыщенных жирных кислот (НЖК) на 10,8% и уменьшение суммарного содержания ненасыщенных жирных кислот (ННЖК) на 5,1% у пациентов СД-1 без ДКА в сравнении с контрольной группой. Это отражено в рассчитанном нами

коэффициенте НЖК/ННЖК, который в 1,2 раза был соответственно выше ($p < 0,001$). В пуле НЖК отмечено повышение отдельных фракций, а именно: миристиновой ($C_{14:0}$) кислоты – на 25%, пальмитиновой ($C_{16:0}$) – на 18,8% ($p < 0,001$) и статистически недостоверное повышение стеариновой ЖК ($C_{18:0}$) – на 9,6% по отношению к контролю. По концентрации пальмитолеиновой ($C_{16:1}$), олеиновой ($C_{18:1}$) между контрольной группой и больными с СД-1, без ДКА не выявлено статистически значимой разницы. Рассматривая, уровень отдельных ННЖК липидов сыворотки крови в этой же группе больных (СД-1 без ДКА) обращало на себя внимание разнонаправленность происходящих изменений. Уровни линолевой ($C_{18:2\omega6}$), α -линоленовой ($C_{18:3\omega3}$) и арахидоновой ($C_{20:4\omega6}$) кислот были ниже на 17%, 11% и 17,9% соответственно по сравнению с здоровыми лицами ($p < 0,001$), а показатели γ -линоленовой ($C_{18:3\omega6}$) и дигомо- γ -линоленовой ($C_{20:3\omega6}$) выше на 120% и 29,3% соответственно ($p < 0,001$). Суммарные показатели моноеновых кислот у больных СД-1 без ДКА был ниже на 27,5%, а полиеновых кислот – на 13,2% по сравнению с здоровыми лицами ($p < 0,001$).

Изучение динамики показателей жирнокислотного статуса у пациентов СД-1, осложненным ДКА в процессе лечения, демонстрирует следующие данные.

У пациентов с СД-1, осложненным кетоацидозом, в течение всего периода наблюдения отмечалось увеличение суммарного содержания насыщенных жирных кислот (НЖК) и уменьшение суммарного содержания ненасыщенных жирных кислот (ННЖК), наиболее выраженное в 1-е сутки госпитализации. Так сумма НЖК у больных СД-1, осложненным ДКА в 1-е сутки была на 28,2% и 16,1% выше аналогичных величин группы здоровых лиц и пациентов СД-1 без ДКА ($p < 0,001$). Сумма ННЖК уменьшалась на 15,6% и 11% соответственно по сравнению с вышеперчисленными группами.

Жирно-кислотный состав липидов сыворотки крови у больных сахарным диабетом 1 типа при кетоацидозе, медиана [Q₁; Q₃]

Параметр	Контроль (здоровые) (n=30)	Без ДКА (n=69)	Сахарный диабет 1 типа + ДКА (n = 135)		
			1 сутки	5 сутки	10 сутки
	1	2	3	4	5
C _{14:0} , % (миристиновая)	0,92 (0,67;1,19)	1,15 (1,01; 1,92) p₁₋₂=0,009	1,51 (1,09;2,15) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001	1,19 (1,09;1,51) p₁₋₄<0,001 p ₂₋₄ =0,995 p₃₋₄<0,001	1,09 (0,96;1,46) p ₁₋₅ =0,067 p ₂₋₅ =0,059 p ₃₋₅ =0,356 p ₄₋₅ =0,069
C _{16:0} , % (пальмитиновая)	24,37 (21,69; 27,29)	28,96 (25,97; 30,09) p₁₋₂<0,001	31,57 (28,92;33,41) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001	28,17 (25,46;31,45) p₁₋₄<0,001 p ₂₋₄ =0,743 p₃₋₄<0,001	26,72 (24,57;29,87) p₁₋₅<0,001 p ₂₋₅ =0,177 p₃₋₅=0,002 p ₄₋₅ =0,157
C _{18:0} , % (стеариновая)	7,17 (5,66; 8,37)	6,88 (6,12;8,26) p ₁₋₂ =0,78	9,12 (8,49;9,45) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001	8,65 (5,64;9,24) p₁₋₄=0,042 p ₂₋₄ =0,107 p₃₋₄=0,003	8,53 (5,64;9,12) p ₁₋₅ =0,157 p ₂₋₅ =0,489 p₃₋₅=0,026 p ₄₋₅ =0,348
C _{16:1} , % (пальмитолеиновая)	3,19 (2,89; 4,82)	3,23 (2,51; 4,64) p ₁₋₂ =0,32	2,76 (2,49;2,98) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃=0,001	2,74 (2,64;3,49) p₁₋₄=0,002 p ₂₋₄ =0,114 p ₃₋₄ =0,754	2,82 (2,59;3,35) p₁₋₅=0,003 p ₂₋₅ =0,204 p ₃₋₅ =0,323 p ₄₋₅ =0,758
C _{18:1} , % (олеиновая)	23,66 (20,62;25,20)	23,85 (21,95;25,37) p ₁₋₂ =0,17	20,54 (19,48;22,10) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001	21,71 (20,31;24,54) p ₁₋₄ =0,185 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄=0,006	19,82 (19,51;22,12) p ₁₋₅ =0,229 p₂₋₅=0,001 p ₃₋₅ =0,868 p ₄₋₅ =0,744
C _{18:3ω3} , % (α-линоленовая)	1,72 (1,35; 2,91)	1,53 (1,11; 1,71) p₁₋₂=0,003	1,20 (0,77;1,50) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001	1,23 (0,69;1,28) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p ₃₋₄ =0,441	1,18 (0,56;1,27) p₁₋₅<0,001 p₂₋₅<0,001 p₃₋₅=0,051 p ₄₋₅ =0,458
C _{18:2ω6} , % (линолевая)	31,74 (26,95; 34,32)	26,33 (24,45; 30,59) p₁₋₂<0,001	25,09 (23,67;26,38) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃=0,001	26,22 (24,54;28,59) p₁₋₄<0,001 p ₂₋₄ =0,131 p₃₋₄=0,032	27,01 (25,51;28,89) p₁₋₅<0,001 p ₂₋₅ =0,323 p ₃₋₅ =0,021 p ₄₋₅ =0,980

Продолжение таблицы 53

Параметр	Контроль (здоровые) (n=30)	Без ДКА (n=69)	Сахарный диабет 1 типа + ДКА (n = 135)		
			1 сутки	5 сутки	10 сутки
	1	2	3	4	5
C _{18:3ω6} , % (γ-линоленовая)	0,43 (0,33; 0,71)	0,95 (0,51; 1,53) p₁₋₂<0,001	1,54 (1,09;1,95) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001	1,36 (0,76;1,42) p₁₋₄<0,001 p ₂₋₄ =0,138 p₃₋₄<0,001	1,11 (0,56;1,27) p₁₋₅<0,001 p ₂₋₅ =0,266 p ₃₋₅ =0,871 p ₄₋₅ =0,953
C _{20:3ω6} , % (дигомо-γ- линоленовая)	0,92 (0,78; 1,09)	1,19 (0,96; 1,65) p₁₋₂<0,001	1,63 (1,39; 1,87) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃=0,001	1,66 (1,25;1,79) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄=0,001 p ₃₋₄ =0,324	1,62 (1,22;1,79) p₁₋₅<0,001 p₂₋₅=0,036 p ₃₋₅ =0,861 p ₄₋₅ =0,314
C _{20:4ω6} , % (арахидоновая)	4,17 (3,77; 5,28)	3,42 (2,69; 5,41) p₁₋₂=0,001	3,13 (2,69;4,33) p₁₋₃<0,001 p ₂₋₃ =0,143	4,92 (3,13;5,47) p ₁₋₄ =0,089 p ₂₋₄ =0,043 p₃₋₄<0,001	5,15 (3,21;5,49) p ₁₋₅ =0,215 p ₂₋₅ =0,052 p ₃₋₅ =0,055 p ₄₋₅ =0,472
Σ полиеновых	39,77 (37,02; 45,55)	34,5 (32,0; 39,75) p₁₋₂<0,001	32,86 (31,23;35,04) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃=0,001	33,79 (32,44;37,04) p₁₋₄<0,001 p ₂₋₄ <0,177 p₃₋₄=0,030	33,62 (32,38;36,48) p₁₋₅<0,001 p ₂₋₅ =0,466 p ₃₋₅ =0,849 p ₄₋₅ =0,805
Σ моноеновых	27,51 (23,6; 29,03)	26,36 (25,78; 31,22) p ₁₋₂ =0,581	23,22 (22,0;25,09) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001	24,88 (23,03;28,03) p ₁₋₄ <0,078 p₂₋₄=0,001 p₃₋₄=0,001	24,96 (23,12;28,56) p ₁₋₅ <0,099 p₂₋₅=0,001 p ₃₋₅ =0,626 p ₄₋₅ =0,744
Σ ННЖК	66,9 (65,9; 69,24)	63,47 (61,81; 65,08) p₁₋₂<0,001	56,46 (54,44;60,96) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃=0,001	60,59 (56,61;63,34) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p ₃₋₄ =0,051	60,29 (56,56;62,50) p₁₋₅<0,001 p₂₋₅<0,001 p ₃₋₅ =0,577 p ₄₋₅ =0,877
Σ НЖК	33,08 (30,76; 34,1)	36,64 (33,8; 37,7) p₁₋₂<0,001	42,43 (38,79;44,11) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001	36,51 (34,11;41,40) p₁₋₄<0,001 p ₂₋₄ =0,597 p₃₋₄<0,001	35,44 (32,42;38,9) p₁₋₅<0,001 p₂₋₅<0,001 p₃₋₅<0,001 p ₄₋₅ =0,076
Σ ω6 кислот	38,45 (35,8; 43,59)	33,1 (30,47; 37,23) p₁₋₂<0,001	32,02 (30,01;34,07) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃=0,019	33,07 (31,33;36,12) p₁₋₄<0,001 p ₂₋₄ =0,741 p₃₋₄=0,011	32,86 (31,33;35,95) p₁₋₅<0,001 p ₂₋₅ =0,959 p ₃₋₅ =0,462 p ₄₋₅ =0,815

Параметр	Контроль (здоровые) (n=30)	Без ДКА (n=69)	Сахарный диабет 1 типа + ДКА (n = 135)		
			1 сутки	5 сутки	10 сутки
	1	2	3	4	5
НЖК/ННЖК, ед.	0,49 (0,44; 0,52)	0,57 (0,52; 0,61) p₁₋₂<0,001	0,75 (0,61;0,82) p<0,001 p₂₋₃<0,001	0,59 (0,55;0,71) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,015 p₃₋₄<0,001	0,58 (0,53;0,68) p₁₋₅<0,001 p ₂₋₅ =0,436 p₃₋₅=0,001 p ₄₋₅ =0,119
Поли/моно, ед.	1,38 (1,32; 1,96)	1,32 (1,04; 1,54) p₁₋₂=0,015	1,41 (1,28;1,52) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃=0,024	1,35 (1,21;1,52) p ₁₋₄ =0,066 p ₂₋₄ =0,208 p ₃₋₄ =0,271	1,36 (1,21;1,51) p₁₋₅=0,039 p ₂₋₅ =0,139 p ₃₋₅ =0,849 p ₄₋₅ =0,719
НЖК/поли, ед.	0,81 (0,72; 0,91)	1,06 (0,91; 1,16) p₁₋₂<0,001	1,26 (1,10;1,43) p<0,001 p₂₋₃<0,001	1,07 (0,97;1,19) p₁₋₄<0,001 p ₂₋₄ =0,256 p₃₋₄<0,001	1,01 (0,94;1,13) p₁₋₅<0,001 p ₂₋₅ =0,592 p₃₋₅=0,001 p ₄₋₅ =0,146
ω3/ω6, ед.	0,04 (0,03; 0,06)	0,05 (0,03; 0,05) p ₁₋₂ =0,20	0,037 (0,02; 0,04) p₁₋₃=0,024 p₂₋₃=0,006	0,035 (0,02;0,04) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p ₃₋₄ =0,181	0,028 (0,02;0,04) p₁₋₅<0,001 p₂₋₅<0,001 p₃₋₅=0,028 p ₄₋₅ =0,541

Примечание: n - число обследованных; p - уровень значимости достоверных различий между группами.

При подсчете коэффициента НЖК/ННЖК выявлено его значительное повышение в 1-е сутки кетоацидоза на 53,1% по сравнению с этим же показателем здоровых лиц и на 31,6% в сравнении с группой больных СД-1 без ДКА ($p<0,001$). В динамике отмечается снижение данного коэффициента: умеренное повышение на 21,3% на 5-е сутки ($p<0,001$) и на 22,6% к 10-м суткам ($p=0,001$) лечения по сравнению с пациентами СД-1, осложненным ДКА в 1-е сутки.

В пуле НЖК максимальное повышение отдельных фракций выявлено также в 1-е сутки госпитализации, а именно: миристиновой ($C_{14:0}$) кислоты – на 64,1%, пальмитиновой ($C_{16:0}$) – на 29,5%, стеариновой ($C_{18:0}$) – на 27,1% по отношению к контролю, и 31,3%, 9% и 32,5% соответственно миристиновой,

пальмитиновой и стеариновой ЖК по сравнению с группой больных СД-1 без ДКА ($p < 0,001$).

К 5-м и 10-м суткам отмечено снижение всех изучаемых НЖК, со стабилизацией цифр до конца госпитализации, которые в эти сроки не имели статистической достоверности по сравнению с контролем и группой больных СД-1 без ДКА для миристиновой ($C_{14:0}$) и стеариновой ($C_{18:0}$) кислот. В то время как уровень пальмитиновой кислоты ($C_{16:0}$) по-прежнему оставался выше чем в группе здоровых лиц. Не отмечено статистически значимой разницы исследуемого показателя в сравнении с группой больных СД-1 без ДКА на 5-е и 10-е сутки заболевания.

Анализируя концентрации отдельных ПНЖК, был отмечен разнонаправленный характер изменений. Так, уровни пальмитолеиновой ($C_{16:1}$), олеиновой ($C_{18:1}$), α -линоленовой ($C_{18:3\omega3}$) и линолевой ($C_{18:2\omega6}$) кислот значительно снижались в 1-е сутки госпитализации по сравнению с контрольной группой и пациентов СД-1 без ДКА. К 5-м и 10-м суткам госпитализации концентрации пальмитолеиновой ($C_{16:1}$) и α -линоленовой ($C_{18:3\omega3}$) не имели статически достоверной разницы с 1 сутками. Уровень олеиновой кислоты ($C_{18:1}$) к 5 суткам незначительно увеличился на 5,7% по сравнению с 1 сутками лечения ($p = 0,006$), но к 10-м суткам вновь оказался ниже на 3,5%. Данное значение не имело статистически значимой достоверности с 1-ми сутками госпитализации.

Необходимо отметить и динамику концентрации линоленовой ($C_{18:3\omega6}$) кислоты: на 5 и 10-е сутки увеличение данной величины на 4,5% ($p = 0,032$) и 7,6% ($p = 0,021$) соответственно, что вероятно связано с действием лечебных мероприятий.

Также отмечалось уменьшение содержания арахидоновой ($C_{20:4\omega6}$) кислоты на 24,9% по отношению к контролю, но только лишь в 1-е сутки кетоацидоза ($p < 0,001$). В динамике отмечено его увеличение к 5-м и 10-м суткам. Данный показатель на 5-е сутки был на 43,8% выше аналогичного показателя больных СД-1 без ДКА, а на 10-е сутки не имел статистически значимой разницы с контролем.

Обращает на себя внимание повышение концентрации γ -линоленовая ($C_{18:3\omega6}$) и дигомо- γ -линоленовой ($C_{20:3\omega6}$) кислот в 1-е сутки госпитализации. Так, уровень γ -линоленовой ($C_{18:3\omega6}$) в 1-е сутки госпитализации был повышен в 3,6 раза по сравнению с контролем и в 1,6 раза в сравнении с пациентами СД-1 без ДКА. В динамике отмечено снижение этого параметра, но статистически значимая разница сохранялась лишь с контролем и не определялась с больными СД-1 без ДКА.

Аналогичная ситуация наблюдалась и для другой ПНЖК - дигомо- γ -линоленовой ($C_{20:3\omega6}$) кислоты. В 1-е сутки лечения этот показатель был на 77,1% и 36,9% выше изучаемого параметра здоровых лиц ($p < 0,001$) и пациентов СД-1 без ДКА ($p = 0,001$) соответственно. В динамике концентрация дигомо- γ -линоленовой ($C_{20:3\omega6}$) кислоты оставалась стабильной на протяжении всего периода госпитализации.

Суммарный уровень $\omega6$ -ПНЖК был снижен в 1-е сутки лечения, в среднем, на 16,7% по сравнению со здоровыми лицами; а уменьшение коэффициента $\omega3/\omega6$ -ПНЖК (за счет малой концентрации α -линоленовой кислоты) выявлено на протяжении всего периода наблюдения, особенно выраженное на 10-е сутки госпитализации (на 30% от контрольных значений).

Таким образом, при изучении спектра жирных кислот липидов сыворотки крови у больных СД-1 на фоне кетоацидоза выявлено, что в течение всего периода наблюдения имеются существенные сдвиги в фракционном составе жирно-кислотного спектра крови, характеризующиеся увеличением пула насыщенных кислот, максимально выраженного в 1-е сутки госпитализации (за счет миристиновой, пальмитиновой и стеариновой кислот), а также уменьшение содержания ненасыщенных жирных кислот, также максимально выраженного в 1-е сутки (за счет преимущественно снижения арахидоновой, α -линоленовой кислот).

8.2. Содержание высших жирных кислот в сыворотке крови при диабетическом кетоацидозе в зависимости от его тяжести

Определение жирно-кислотного спектра липидов сыворотки крови проведено в следующих группах обследованных: 1-ю группу составили 30 здоровых лиц, 2-я — 69 больных СД-1 в стадии компенсации, 3-ю — 92 пациента СД-1, осложнённым ДКА легкой степени; 4-ю группу — 43 пациента с ДКА умеренной и тяжелой степени. Исследование жирнокислотного состава крови проводилось только в 1-е сутки исследования.

Как показывают наши наблюдения, при анализе концентраций ЖК в сыворотке крови у больных СД-1 в зависимости от тяжести течения ДКА, существуют сдвиги в жирно-кислотном статусе, представленные в таблице 54.

Таблица 54

Жирно-кислотный состав липидов сыворотки крови у больных СД-1,
осложненным ДКА, медиана [Q1; Q3]

Параметр	Контроль (здоровые) (n=30)	Сахарный диабет 1 типа + ДКА		
		Без ДКА (n=69)	Легкий ДКА (n=92)	Умеренный и тяжелый ДКА (n=43)
	1	2	3	4
С _{14:0} , % (миристиновая)	0,92 (0,67;1,19)	1,15 (1,01; 1,92) p₁₋₂=0,009	1,13 (1,09; 1,46) p₁₋₃<0,001 p ₂₋₃ =0,524	2,16 (2,13;2,36) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄<0,001
С _{16:0} , % (пальмитиновая)	24,37 (21,69; 27,29)	28,96 (25,97; 30,09) p₁₋₂<0,001	30,86 (26,37; 32,68) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃=0,008	32,8 (29,94; 35,68) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄<0,001
С _{18:0} , % (стеариновая)	7,17 (5,66; 8,37)	6,88 (6,12;8,26) p ₁₋₂ =0,78	8,68 (7,52; 9,24) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001	9,29 (8,55; 9,55) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄=0,013
С _{16:1} , % (пальмитолеиновая)	3,19 (2,89; 4,82)	3,23 (2,51; 4,64) p ₁₋₂ =0,32	2,78 (2,58; 3,48) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃=0,017	2,53 (2,31; 2,78) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄<0,001
С _{18:1} , % (олеиновая)	23,66 (20,62;25,20)	23,85 (21,95;25,37) p ₁₋₂ =0,17	21,71 (20,31; 24,54) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃=0,001	19,77 (18,92; 21,4) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄<0,001

Продолжение таблицы 54

Параметр	Контроль (здоровые) (n=30)	Сахарный диабет 1 типа + ДКА		
		Без ДКА (n=69)	Легкий ДКА (n=92)	Умеренный и тяжелый ДКА (n=43)
	1	2	3	4
C _{18:3ω3} , % (α-линоленовая)	1,72 (1,35; 2,91)	1,53 (1,11; 1,71) p₁₋₂=0,003	1,24 (0,74; 1,6) p₁₋₃=0,004 p₂₋₃=0,024	1,15 (0,8; 1,29) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄=0,007 p ₃₋₄ =0,129
C _{18:2ω6} , % (линолевая)	31,74 (26,95; 34,32)	26,33 (24,45; 30,59) p₁₋₂<0,001	26,22 (24,54; 28,59) p₁₋₃<0,001 p ₂₋₃ =0,864	24,21 (23,59; 25,38) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄<0,001
C _{18:3ω6} , % (γ-линоленовая)	0,43 (0,33; 0,71)	0,95 (0,51; 1,53) p₁₋₂<0,001	1,32 (0,76; 1,42) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃=0,003	2,07 (1,82; 2,36) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄<0,001
C _{20:3ω6} , % (дигомо-γ- линоленовая)	0,92 (0,78; 1,09)	1,19 (0,96; 1,65) p₁₋₂<0,001	1,63 (1,22; 1,76) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃=0,007	1,99 (1,39; 2,1) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄=0,003 p₃₋₄<0,001
C _{20:4ω6} , % (арахидоновая)	4,17 (3,77; 5,28)	3,42 (2,69; 5,41) p₁₋₂=0,001	3,58 (2,9; 5,15) p₁₋₃=0,001 p ₂₋₃ =0,234	2,88 (2,57; 3,22) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄<0,001
Σ полиеновых	39,77 (37,02; 45,55)	34,5 (32,0; 39,75) p₁₋₂<0,001	33,67 (31,24; 37,04) p₁₋₃<0,001 p ₂₋₃ =0,154	32,1 (30,84; 33,94) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄=0,01
Σ моноеновых	27,51 (23,6; 29,03)	26,36 (25,78; 31,22) p ₁₋₂ =0,581	24,67 (23,03; 27,5) p₁₋₃<0,001 p ₂₋₃ =0,056	22,31 (21,5; 23,58) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄<0,001
Σ ННЖК	66,9 (65,9; 69,24)	63,47 (61,81; 65,08) p₁₋₂<0,001	59,93 (56,6; 62,6) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001	54,62 (53,68; 55,65) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄<0,001
Σ НЖК	33,08 (30,76; 34,1)	36,64 (33,8; 37,7) p₁₋₂<0,001	41,4 (35,56; 43,66) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃=0,003	43,9 (42,35; 47,34) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄<0,001

Продолжение таблицы 54

Параметр	Контроль (здоровые) (n=30)	Сахарный диабет 1 типа + ДКА		
		Без ДКА (n=69)	Легкий ДКА (n=92)	Умеренный и тяжелый ДКА (n=43)
	1	2	3	4
Σ ωб кислот	38,45 (35,8; 43,59)	33,1 (30,47; 37,23) p₁₋₂<0,001	32,33 (30,74; 35,95) p₁₋₃<0,001 p ₂₋₃ =0,431	31,23 (29,96; 32,44) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄<0,001
НЖК/ННЖК, ед.	0,49 (0,44; 0,52)	0,57 (0,52; 0,61) p₁₋₂<0,001	0,7 (0,58; 0,76) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃=0,005	0,81 (0,75; 0,87) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄<0,001
Поли/моно, ед.	1,38 (1,32; 1,96)	1,32 (1,04; 1,54) p₁₋₂=0,015	1,37 (1,37; 1,51) p₁₋₃=0,001 p ₂₋₃ =0,294	1,42 (1,37; 1,58) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,004 p₃₋₄=0,035
НЖК/поли, ед.	0,81 (0,72; 0,91)	1,06 (0,91; 1,16) p₁₋₂<0,001	1,13 (1,03; 1,27) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃=0,003	1,41 (1,26; 1,48) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄<0,001
ω3/ω6, ед.	0,04 (0,03; 0,06)	0,05 (0,03; 0,05) p ₁₋₂ =0,20	0,03 (0,03; 0,05) p₁₋₃=0,006 p₂₋₃=0,037	0,03 (0,03; 0,04) p₁₋₄=0,006 p₂₋₄=0,006 p ₃₋₄ <0,469

Примечание: n - число обследованных; p - уровень значимости достоверных различий между группами.

Так, обращает на себя внимание достоверное повышение показателя суммарного содержания насыщенных жирных кислот (НЖК), снижения величины суммарной концентрации ненасыщенных жирных кислот (ННЖК), а также увеличения коэффициента НЖК/ННЖК у всех больных с СД-1 по сравнению с группой здоровых лиц. При этом выявлена статистически значимая разница между исследуемыми группами. Суммарное содержание НЖК в группе пациентов с СД-1, осложненным легким ДКА увеличивалось на 12,9% по сравнению с таковым показателем у больных СД-1, без ДКА (p=0,003). Аналогичный показатель в группе пациентов с СД-1, осложненным умеренным и тяжелым ДКА увеличивалось на 19,8% по сравнению с таковым параметром у

больных СД-1 без ДКА и на 6% по сравнению с пациентами СД-1, осложненным легким ДКА ($p < 0,001$).

Анализируя содержание отдельных насыщенных жирных кислот, можно заметить, что статистически значимо по сравнению с пациентами СД-1 без ДКА, изменялась лишь концентрация пальмитиновой ($C_{16:0}$) и стеариновой кислот ($C_{18:0}$), в группе больных СД-1, осложненного легким ДКА. Данные показатели увеличивались на 6,6% ($p = 0,008$) и на 26,2% ($p < 0,001$) соответственно аналогичным значениям пациентов СД-1 без ДКА. Наиболее выраженные сдвиги по всем исследуемым НЖК определялись в группе пациентов СД-1, осложненного ДКА умеренной и тяжелой степени. Так содержание миристиновой кислоты ($C_{14:0}$) было на 87,8% выше чем в группе у пациентов с СД-1 без ДКА и на 91,1% аналогичного параметра больных с СД-1, осложненного ДКА легкой степени ($p < 0,001$). Что касается пальмитиновой ($C_{16:0}$) и стеариновой кислот ($C_{18:0}$), то их концентрация в 4 группе была значительно выше исследуемых показателей 1-й и 2-й групп. Для пальмитиновой кислоты ($C_{16:0}$): на 13,2% и 6,3% выше соответственно таковых значений группы пациентов с СД-1 без ДКА ($p < 0,001$) и больных СД-1, осложненного легким ДКА ($p = 0,008$). Для стеариновой кислоты ($C_{18:0}$): на 35% и 7% соответственно вышеуказанным исследуемым группам ($p < 0,001$; $p = 0,013$ для параметров 2 и 3 групп). У всех исследуемых групп показатель миристиновой кислоты ($C_{14:0}$) был выше аналогичного параметра контрольной группы. Но по данному результату не было статистической разницы между пациентами СД-1 без ДКА и легким ДКА. Напротив, в группе больных умеренного и тяжелого ДКА концентрация миристиновой кислоты ($C_{14:0}$) превышала таковое значение 2 и 3 групп на 87,8% и 91,1% соответственно, а разница с контрольной группой составила 134% ($p < 0,001$).

Общее содержание полиненасыщенных жирных кислот у больных СД-1 без ДКА составило 94,8% от уровня, зарегистрированного в контроле, и было на 6,6% выше, чем у пациентов СД-1, осложненного легким ДКА и на 13,9% выше

таковых показателей больных с СД-1, осложненного ДКА умеренной и тяжелой степени.

Рассматривая, уровень отдельных ННЖК липидов сыворотки крови обращало на себя внимание разнонаправленность происходящих изменений.

Уровень пальмитолеиновой ($C_{16:1}$) кислоты снизился по сравнению с здоровыми лицами и группой больных СД-1 без ДКА на 12,8% и 14% соответственно в группе пациентов СД-1, осложненного легким ДКА, и на 20,6% и 21,7% соответственно у больных с СД-1 с ДКА умеренной и тяжелой степени ($p < 0,001$). Концентрация олеиновой кислоты ($C_{18:1}$) в липидах сыворотки крови исследуемых 3 и 4 групп был ниже таковых показателей пациентов с СД-1 без ДКА на 9% и 17,1% соответственно ($p < 0,001$). Процент снижения для α -линолеата ($C_{18:3\omega3}$) составил 19% и 24,8% соответственно для больных с СД-1, осложненного легким ДКА ($p = 0,024$) и ДКА умеренной и тяжелой степени ($p = 0,007$). При этом обращает на себя внимание отсутствие статистической разницы внутри группы СД-1, осложненным ДКА.

Максимально выраженные изменения выявлены в пуле ННЖК, относительно концентрации γ -линоленовой ($C_{18:3\omega6}$) и дигомо- γ -линоленовой кислоты ($C_{20:3\omega6}$). Их концентрация в группах больных с СД-1, осложненного легким ДКА и умеренно-тяжелым ДКА, напротив, возрастали. Так полученный результат для γ -линоленовой кислоты ($C_{18:3\omega6}$) был на 39,8% и 117,8% выше аналогичного показателя пациентов СД-1 без ДКА и на 206,9% и 381,3% соответственно с таковыми показателями здоровых лиц ($p < 0,001$). Исследования уровня дигомо- γ -линоленовой кислоты ($C_{20:3\omega6}$) в этих же группах показали разницу в 36,9% и 67,2% соответственно по сравнению с пациентами 1-й группы, и 77,1% и 116,3% соответственно с таковыми показателями здоровых лиц.

По концентрации моноеновых кислот у больных СД-1, осложненным ДКА легкой степени тяжести был ниже на 10,3% соответственно по сравнению с здоровыми лицами ($p < 0,001$), и не имел статистически значимой разницы в сравнении с таковым показателем пациентов СД-1 без ДКА. Для суммарного уровня полиеновых кислот прослеживается аналогичная ситуация (таб. 54).

Сдвиги по моноеновым и полиеновым кислотам определялись и в группе пациентов СД-1, осложненного ДКА умеренной и тяжелой степени. Процент снижения для моноеновых кислот составил 9,6%, 4,5% и 18,9% ($p < 0,001$) соответственно по сравнению с больными с СД-1, осложненного легким ДКА, СД-1 без ДКА и здоровыми лицами. Процент снижения для полиеновых кислот в 3 группе составил 4,6% ($p = 0,010$), 6,9% и 19,2% ($p < 0,001$) соответственно по сравнению с вышеперечисленными группам.

Коэффициент, характеризующий соотношение полиненасыщенных и мононенасыщенных жирных кислот в липидах крови, повышался во всех исследуемых группах по сравнению с контрольной группой. Но наиболее выраженные изменения отмечены у пациентов с СД-1, осложненного умеренным и тяжелым ДКА. Так данный показатель в этой группе был выше на 3,6% и 7,5% соответственно по сравнению с пациентами СД-1 с легким ДКА и больными СД-1 без ДКА и здоровыми лицами. Обращает внимание, что не выявлено статически значимой разницы по данному параметру между группами пациентов с СД-1 осложненного легким ДКА и без ДКА. При этом отмечается статистически значимое увеличение соотношения НЖК/ННЖК в обеих группах за счет преимущественного повышения миристиновой ($C_{14:0}$) и в меньшей степени стеариновой ($C_{18:0}$) кислот и снижения γ -линоленовой ($C_{18:3\omega6}$) и дигомо- γ -линоленовой кислоты ($C_{20:3\omega6}$).

Коэффициент, характеризующий соотношение ω -3 к ω -6 полиненасыщенным жирным кислотам в липидах крови, был статистически значимо снижен у больных СД-1, осложненным ДКА независимо от степени тяжести ДКА по сравнению с пациентами СД-1 без ДКА и здоровыми лицами. Различий между исследуемым параметром внутри группы СД-1 с ДКА в зависимости от тяжести ДКА не выявлено. Снижение коэффициента ω 3/ ω 6 зарегистрировано за счет преимущественного снижения концентрации ω -3 жирных кислот и относительного возрастания доли γ -линоленовой ($C_{18:3\omega6}$) и дигомо- γ -линоленовой кислоты ($C_{20:3\omega6}$) жирных кислот.

Таким образом, проведенные нами исследования, выявили существенные сдвиги в фракционном составе жирно-кислотного спектра крови у больных с СД-1, осложненного ДКА, характеризующиеся увеличением пула насыщенных и снижением пула ненасыщенных жирных кислот. Данные изменения развиваются как часть общих системных нарушений метаболического обмена у данной когорты пациентов.

8.3. Фракционный состав жирных кислот липидов сыворотки крови при диабетическом кетоацидозе в зависимости от наличия диастолической дисфункции левого желудочка

Следующим этапом нашего исследования, явилось изучение вопроса о том, какие формируются изменения в составе жирных кислот при развитии ДКА у больных СД-1, имеющих ДД ЛЖ. Определение жирно-кислотного спектра липидов сыворотки крови проведено в следующих группах обследованных: 69 больных СД-1 без ДКА; 84 пациента с СД-1, осложнённым ДКА без ДД ЛЖ и 51 больной СД-1, осложненного ДКА с ДД ЛЖ. Контрольную группу составили 32 здоровых лица.

По данным эхокардиографического исследования у 51 пациента группы пациентов СД-1, осложненным ДКА, выявлена ДД ЛЖ. У пациентов СД-1, без ДКА – диастолическая дисфункция не выявлена. У больных группы тяжелого ДКА частота встречаемости ДД ЛЖ была выше и составила 65,1% (28 пациентов) по сравнению с группой легкого ДКА 25,8% (23 чел.).

Установлено, что во всех исследуемых группах отмечалось повышение показателя суммарного содержания насыщенных жирных кислот (НЖК), снижения величины суммарного содержания ненасыщенных жирных кислот (ННЖК), а также увеличения коэффициента НЖК/ННЖК. Полученные данные представлены в таблице 55.

Обращает на себя внимание выявленная статистически значимая разница между исследуемыми группами пациентов СД-1. Суммарное содержание НЖК в группе пациентов с СД-1, осложненным ДКА увеличивалось на 15,7% по сравнению с таковым показателем у больных СД-1 без ДКА ($p < 0,001$).

Аналогичный показатель в группе пациентов с СД-1, осложненного ДКА и наличием ДД ЛЖ увеличивалось на 30,3% по сравнению с таковым параметром у больных СД-1 без ДКА и на 12,5% по сравнению с пациентами СД-1, осложненным ДКА, но не имеющим ДД ЛЖ ($p < 0,001$).

Таблица 55

Жирнокислотный состав липидов мембран эритроцитов сыворотки у
больных сахарным диабетом 1 типа, медиана [Q1; Q3]

Параметр	Контроль (здоровые) (n=30)	Сахарный диабет 1 типа + ДКА		
		Без ДКА (n=69)	ДКА без ДД ЛЖ (n=84)	ДКА + ДД ЛЖ (n=51)
	1	2	3	4
С _{14:0} , % (миристиновая)	0,92 (0,67; 1,19)	1,15 (1,01; 1,92) p₁₋₂=0,009	1,51 (1,09; 2,15) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001	2,48 (2,21; 3,14) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄<0,001
С _{16:0} , % (пальмитиновая)	24,37 (21,69; 27,29)	28,96 (25,97; 30,09) p₁₋₂<0,001	31,56 (28,92; 33,41) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001	35,68 (32,83; 37,92) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄<0,001
С _{18:0} , % (стеариновая)	7,17 (5,66; 8,37)	6,88 (6,12; 8,26) p ₁₋₂ =0,78	2,76 (2,49; 2,98) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001	1,53 (1,31; 1,9) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄<0,001
С _{16:1} , % (пальмитолеиновая)	3,19 (2,89; 4,82)	3,23 (2,51; 4,64) p ₁₋₂ =0,32	9,09 (8,44; 9,45) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001	9,55 (9,15; 10,44) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄<0,001
С _{18:1} , % (олеиновая)	23,66 (20,62; 25,20)	23,85 (21,95; 25,37) p ₁₋₂ =0,17	20,54 (19,48; 22,1) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001	16,45 (15,88; 17,15) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄<0,001
С _{18:3ω3} , % (α-линоленовая)	1,72 (1,35; 2,91)	1,53 (1,11; 1,71) p₁₋₂=0,003	1,24 (0,93; 1,54) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃=0,002	0,69 (0,36; 0,88) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄=0,002
С _{18:2ω6} , % (линолевая)	31,74 (26,95; 34,32)	26,33 (24,45; 30,59) p₁₋₂<0,001	25,38 (23,8; 27,42) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,002	23,59 (22,72; 24,93) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄<0,001
С _{18:3ω6} , % (γ-линоленовая)	0,43 (0,33; 0,71)	0,95 (0,51; 1,53) p₁₋₂<0,001	1,54 (1,09; 1,95) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001	2,07 (1,82; 2,36) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄<0,001

Параметр	Контроль (здоровые) (n=30)	Сахарный диабет 1 типа + ДКА		
		Без ДКА (n=69)	ДКА без ДД ЛЖ (n=84)	ДКА + ДД ЛЖ (n=51)
	1	2	3	4
C _{20:3ω6} , % (дигомо-γ- линоленовая)	0,92 (0,78; 1,09)	1,19 (0,96; 1,65) p₁₋₂<0,001	1,39 (0,79; 1,72) p<0,001 p ₁ <0,001	1,54 (1,38; 2,04) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄=0,037
C _{20:4ω6} , % (арахидоновая)	4,17 (3,77; 5,28)	3,42 (2,69; 5,41) p₁₋₂=0,001	3,13 (2,69; 4,33) p₁₋₃<0,001 p ₂₋₃ =0,041	2,22 (1,91; 2,52) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄<0,001
Σ полиеновых	39,77 (37,02; 45,55)	34,5 (32,0; 39,75) p₁₋₂<0,001	42,42 (38,79; 44,11) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001	47,75 (45,81; 49,83) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄<0,001
Σ моноеновых	27,51 (23,6; 29,03)	26,36 (25,78; 31,22) p ₁₋₂ =0,581	56,58 (54,5; 61,07) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001	48,24 (46,57; 49,79) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄<0,001
Σ ННЖК	66,9 (65,9; 69,24)	63,47 (61,81; 65,08) p₁₋₂<0,001	23,22 (22; 25,09) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001	17,92 (17,31; 18,91) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄<0,001
Σ НЖК	33,08 (30,76; 34,1)	36,64 (33,8; 37,7) p₁₋₂<0,001	32,21 (31,51; 35,75) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃=0,002	30,77 (28,7; 31,44) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄<0,001
Σ ω6 кислот	38,45 (35,8; 43,59)	33,1 (30,47; 37,23) p₁₋₂<0,001	32,27 (30,11; 34,38) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,018	29,33 (28,42; 30,42) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄<0,001
НЖК/ННЖК, ед.	0,49 (0,44; 0,52)	0,57 (0,52; 0,61) p₁₋₂<0,001	0,75 (0,61; 0,8) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001	1,0 (0,93; 1,05) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄<0,001
Поли/моно, ед.	1,38 (1,32; 1,96)	1,32 (1,04; 1,54) p₁₋₂=0,015	1,41 (1,28 1,55) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃=0,024	1,69 (1,6; 1,79) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄=0,001
НЖК/поли, ед.	0,81 (0,72; 0,91)	1,06 (0,91; 1,16) p₁₋₂<0,001	0,04 (0,03; 0,05) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃=0,007	0,02 (0,01; 0,03) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄<0,001

Параметр	Контроль (здоровые) (n=30)	Сахарный диабет 1 типа + ДКА		
		Без ДКА (n=69)	ДКА без ДД ЛЖ (n=84)	ДКА + ДД ЛЖ (n=51)
	1	2	3	4
ω_3/ω_6 , ед.	0,04 (0,03; 0,06)	0,05 (0,03; 0,05) $p_{1-2}=0,20$	1,25 (1,1; 1,43) $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$	1,56 (1,47; 1,66) $p_{1-4}<0,001$ $p_{2-4}<0,001$ $p_{3-4}<0,001$

Примечание: n - число обследованных; p - уровень значимости достоверных различий между группами.

Обращает на себя внимание выявленная статистически значимая разница между исследуемыми группами пациентов СД-1. Суммарное содержание НЖК в группе пациентов с СД-1, осложненным ДКА увеличивалось на 15,7% по сравнению с таковым показателем у больных СД-1 без ДКА ($p<0,001$). Аналогичный показатель в группе пациентов с СД-1, осложненного ДКА и наличием ДД ЛЖ увеличивалось на 30,3% по сравнению с таковым параметром у больных СД-1 без ДКА и на 12,5% по сравнению с пациентами СД-1, осложненным ДКА, но не имеющим ДД ЛЖ ($p<0,001$).

Изменения в уровне отдельных НЖК носили однонаправленный характер, при этом максимальные изменения зарегистрированы в отношении концентрации миристиновой кислоты ($C_{14:0}$) в группе пациентов с СД-1, осложненного ДКА с наличием ДД ЛЖ: в 2,2 раза выше чем в группе больных с СД-1, без ДКА; в 1,6 раз выше, чем во 2-й группе, и в 2,7 раз выше чем у здоровых лиц.

Анализируя содержание других НЖК, отмечено, что статистически значимо в исследуемых группах изменялись также концентрации пальмитиновой ($C_{16:0}$) и стеариновой кислот ($C_{18:0}$). Данные показатели увеличивалась на 12,3% и на 13,1% соответственно аналогичным значениям 1 и 2 групп, и на 46,4% по сравнению с таковым параметром контрольной группы ($p<0,001$). Необходимо отметить, что по концентрации стеариновой кислоты ($C_{18:0}$) не выявлено статически значимой разницы между группой пациентов с СД-1 без ДКА и здоровыми лицами. Но отмечено увеличение этого показателя

на 5,1% в когорте пациентов СД-1, осложненного ДКА с ДД ЛЖ по сравнению с больными СД-1 с ДКА, но не имеющие ДД ЛЖ, на 38,8% и 33,2% соответственно по сравнению с больными СД-1 без ДКА и контрольной группой.

Суммарное содержание полиненасыщенных жирных кислот у больных СД-1 без ДКА составило 94,8% от уровня, зарегистрированного в контроле, и было на 12,2% выше, чем у пациентов СД-1, осложненного ДКА и на 31,6% выше таковых показателей больных с СД-1, осложненного ДКА с ДД ЛЖ.

Рассматривая, уровень отдельных ННЖК липидов сыворотки крови обращало на себя внимание разнонаправленность происходящих изменений. Необходимо отметить, что по концентрации пальмитолеиновой (С 16:1), олеиновой (С_{18:1}) между контрольной группой и больными с СД-1, без ДКА не выявлено статистически значимой разницы. Напротив, в 1-й группе уровни линолевой (С_{18:2ω6}), α-линоленовой (С_{18:3ω3}) и арахидоновой (С_{20:4ω6}) кислот были ниже на 17%, 11% и 17,9% соответственно по сравнению с здоровыми лицами (p<0,001), а показатели γ-линоленовой (С_{18:3ω6}) и дигомо-γ-линоленовой (С_{20:3ω6}) выше на 120% и 29,3% соответственно.

Статистически значимо по сравнению с контрольной группой и пациентами СД-1, без ДКА, изменялись концентрации пальмитолеиновой (С_{16:1}), олеиновой (С_{18:1}), линолевой (С_{18:2ω6}), α-линоленовой (С_{18:3ω3}), дигомо-γ-линоленовой кислот (С_{20:3ω6}) в обеих группах СД-1, осложненным ДКА. Наибольшее снижение уровня пальмитолеиновой (С_{16:1}) кислоты отмечено в 3 группе: на 45,6%, 52,6% и 52% соответственно по сравнению с группой пациентов СД-1, осложненного ДКА, 1-й группой и здоровыми лицами (p<0,001). Концентрация олеиновой кислоты (С_{18:1}) в липидах сыворотки крови исследуемых 2 и 3 групп был ниже таковых показателей пациентов с СД-1 без ДКА на 13,8% и 31% соответственно (p<0,001). Как видно, что более выраженные изменения прослеживаются у пациентов группы СД-1, осложненного ДКА с наличием ДД ЛЖ. Процент снижения для α-линолеата (С_{18:3ω3}) составил 44,4% и 54,9% соответственно для больных с СД-1, осложненного ДКА и ДКА с ДД ЛЖ (p<0,001).

Концентрации γ -линоленовой ($C_{18:3\omega6}$) и дигомо- γ -линоленовой кислот ($C_{20:3\omega6}$) в группах больных с СД-1, осложненного ДКА и ДКА с ДД ЛЖ, напротив, возрастали. Так у пациентов 3 группы полученный результат для γ -линоленовой кислоты ($C_{18:3\omega6}$) был на 34,4% и 117,9% выше аналогичного показателя больных 2 группы и СД-1 без ДКА; и на 381,3% с таковым показателем контрольной группы ($p < 0,001$). Исследование уровня дигомо- γ -линоленовой кислоты ($C_{20:3\omega6}$) в этой же группе показало разницу в 29,4% и 10,8% соответственно по сравнению с пациентами 1-й и 2-й групп, и 67,4% с таковым показателем здоровых лиц.

По концентрации моноеновых кислот больные с СД-1 с ДКА и ДД ЛЖ статистически отличались от всех исследуемых сравниваемых групп, и данный показатель был наименьшим. Аналогичный результат получен и при исследовании концентрации полиеновых кислот ($p < 0,001$). Сдвиги по моноеновым и полиеновым кислотам определялись и в группе пациентов СД-1, осложненного ДКА умеренной и тяжелой степени. Процент снижения для моноеновых кислот составил 22,8%, 23,2% и 34,9% соответственно по сравнению с больными с СД-1, осложненного ДКА, СД-1 без ДКА и здоровыми лицами ($p < 0,001$). Процент снижения для полиеновых кислот в 3 группе составил 4,5%, 10,8% и 22,6% соответственно по сравнению с вышеперечисленными группами.

Коэффициент, характеризующий соотношение полиненасыщенных и мононенасыщенных жирных кислот в липидах крови, повышался во всех исследуемых группах по сравнению с контрольной группой. Но наиболее выраженные изменения отмечены также у пациентов с СД-1, осложненного ДКА с наличием ДД ЛЖ. Так данный показатель у больных 3 группы был выше в 1,3 раза и в 1,7 раз соответственно по сравнению с пациентами СД-1 с ДКА без ДД ЛЖ и больными СД-1 без ДКА. При этом отмечается статистически значимое увеличение соотношения НЖК/ННЖК за счет преимущественного повышения миристиновой ($C_{14:0}$) и в меньшей степени стеариновой ($C_{18:0}$) кислот и снижения γ -линоленовой ($C_{18:3\omega6}$) и дигомо- γ -линоленовой кислоты ($C_{20:3\omega6}$). Результатом

сдвигов в содержании ω -3 и ω -6 кислот явилось уменьшение коэффициента ω 3/ ω 6 в 2 раза по сравнению с исследуемыми группами ($p < 0,001$).

Таким образом, наибольшие изменения в уровне и свободных жирных кислот липидов сыворотки касаются больных СД-1, осложненным ДКА с наличием ДД ЛЖ. В условиях метаболических сдвигов на фоне ДКА происходит разбалансировка жирно-кислотного состава липидов в виде возрастания доли насыщенных ЖК, значительного снижения пула ПНЖК.

8.4. Характер взаимосвязей между фракционным составом жирных кислот, параметрами кардиогемодинамики и микроциркуляции

При проведении корреляционного анализа установлено, что поперечный размер ЛП имел обратную корреляционную связь с концентрацией олеиновой кислоты ($C_{18:1}$) ($\rho = -0,23$; $p = 0,02$) и арахидоновой кислоты ($C_{20:4\omega 6}$) ($\rho = -0,22$; $p = 0,03$), а также суммой моноеновых кислот ($\Sigma\omega 3$ кислот) ($\rho = -0,24$; $p = 0,02$) у пациентов СД-1, осложненным ДКА легкой степени. Длина ЛП была прямо взаимосвязана средней силой связи с уровнем миристиновой кислоты ($C_{14:0}$) ($\rho = 0,03$; $p = 0,04$).

Обращает на себя внимание большое количество разнонаправленных связей между такими эхокардиографическими параметрами как КДР ЛЖ и КСР ЛЖ (табл. 56 и 57) у пациентов СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени.

Как представлено в таблице 56, с уровнем некоторых мононенасыщенных жирных кислот ($C_{18:1}$ — олеиновая), полиненасыщенных жирных кислот ($C_{18:2\omega 6}$ — линолевая), как и с суммарным количеством моно-и полиеновых кислот, параметр КДР ЛЖ связывала обратная связь умеренной силы. Рассчитанные коэффициенты соотношения поли/моно и НЖК/поли имели прямую связь средней силы с КДР ЛЖ.

Таблица 56

Фактическая степень параллелизма между величиной КДР ЛЖ и показателями состава жирных кислот липидов сыворотки крови

Показатель	Коэффициент корреляции Спирмена	95% ДИ	Сила связи по шкале Чеддока	Статистическая значимость
C _{18:1} , %	-0,52	[-0,49; -0,56]	обратная умеренная	p < 0,001
C _{18:2ω6} , %	-0,42	[-0,41; -0,44]	обратная умеренная	p = 0,005
Σ моноеновых	-0,51	[-0,49; -0,53]	обратная умеренная	p < 0,001
Σ полиеновых	-0,38	[-0,37; -0,40]	обратная умеренная	p = 0,01
Σω6 кислот	-0,37	[-0,35; -0,38]	обратная умеренная	p = 0,02
Поли/моно, ед.	0,56	[0,54; 0,62]	прямая умеренная	p < 0,001
НЖК/поли, ед.	0,3	[0,27; 0,32]	прямая слабая	p = 0,048

Аналогичная тенденция направления и силы корреляционных связей выявлено с параметром КСР ЛЖ (табл. 57).

Таблица 57

Фактическая степень параллелизма между величиной КСР ЛЖ и показателями состава жирных кислот липидов сыворотки крови

Показатель	Коэффициент корреляции Спирмена	95% ДИ	Сила связи по шкале Чеддока	Статистическая значимость
C _{18:1} , %	-0,48	[-0,46; -0,52]	обратная умеренная	p < 0,001
C _{18:2ω6} , %	-0,36	[-0,35; -0,38]	обратная умеренная	p = 0,017
C _{20:3ω6} , %	-0,33	[-0,23; -0,35]	обратная умеренная	p = 0,03
Σ моноеновых	-0,42	[-0,40; -0,44]	обратная умеренная	p = 0,005
Σ полиеновых	-0,37	[-0,36; -0,39]	обратная умеренная	p = 0,015
Σω6 кислот	-0,40	[-0,38; -0,42]	обратная умеренная	p = 0,007
Поли/моно, ед.	0,49	[0,47; 0,55]	прямая умеренная	p = 0,001

Аналогичная тенденция направления и силы корреляционных связей выявлено с параметром КСР ЛЖ. С данным показателем выявлена еще корреляционная обратная связь умеренной силы с уровнем дигомо- γ -линоленовой кислоты ($C_{20:3\omega6}$).

Оценка закономерностей между ИОТСЛЖ демонстрирует следующие результаты: отрицательную связь слабой силы с уровнем пальмитиновой кислоты ($C_{16:0}$) ($\rho = -0,28$; $p = 0,02$) независимо от степени тяжести ДКА; отрицательную связь слабой силы с суммой ННЖК (Σ ННЖК) ($\rho = -0,26$; $p = 0,03$) у пациентов СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени; положительную связь слабой силы с суммой НЖК (Σ НЖК) ($\rho = 0,27$; $p = 0,03$) и коэффициентом НЖК/ННЖК ($\rho = 0,27$; $p = 0,03$) независимо от степени тяжести ДКА.

Наибольшее количество взаимосвязей выявлено между величиной ФВ ЛЖ и следующими параметрами жирно-кислотного состава больных СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени (табл. 58).

Таблица 58

Фактическая степень параллелизма между величиной ФВЛЖ и показателями состава жирных кислот мембран эритроцитов

Показатель	Коэффициент корреляции Спирмена	95% ДИ	Сила связи по шкале Чеддока	Статистическая значимость
$C_{14:0}$, %	0,45	[0,44; 0,49]	прямая умеренная	$p = 0,003$
$C_{16:0}$, %	0,34	[0,31; 0,37]	прямая умеренная	$p = 0,02$
$C_{18:3\omega6}$, %	-0,55	[-0,48; -0,63]	обратная умеренная	$p < 0,001$
$C_{20:3\omega6}$, %	-0,30	[-0,21; -0,32]	обратная умеренная	$p = 0,049$
Σ ННЖК	0,37	[0,36; 0,38]	прямая умеренная	$p = 0,02$
$\Sigma\omega3$ кислот	0,55	[0,39; 0,63]	прямая умеренная	$p < 0,001$
НЖК/ННЖК	-0,35	[-0,32; -0,38]	обратная умеренная	$p = 0,02$
НЖК/поли, ед.	-0,32	[-0,29; -0,34]	обратная умеренная	$p = 0,04$
$\omega3/\omega6$, ед	-0,52	[-0,49; -0,69]	обратная умеренная	$p < 0,001$

Как представлено в таблице 58, величину ФВ ЛЖ связывает прямая связь средней силы с миристиновой ($C_{14:0}$) и пальмитиновой ($C_{16:0}$) кислотами, суммой

ННЖК (Σ ННЖК) и омега-3 кислот ($\Sigma\omega3$ кислот), и обратная связь с γ -линоленовой ($C_{18:3\omega6}$), дигомо- γ -линоленовой ($C_{20:3\omega6}$), а также расчетными коэффициентами НЖК/ННЖК, НЖК/поли и $\omega3/\omega6$.

Корреляционные взаимосвязи между показателями жирно-кислотного состава мембран эритроцитов и параметрами диастолической функции ЛЖ у больных СД-1, осложненным ДКА, демонстрируют разнонаправленные корреляционные зависимости, в большей степени у пациентов СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени. Так величина E, характеризующая максимальную скорость потока быстрого наполнения левого желудочка, имела прямую связь средней силы с концентрацией α -линоленовой ($C_{18:3\omega3}$) ($\rho = 0,44$; $p = 0,003$), суммой омега-3 кислот ($\Sigma\omega3$ кислот) ($\rho = 0,44$; $p = 0,003$), коэффициентом $\omega3/\omega6$ ($R = 0,44$; $p = 0,004$) только у пациентов СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени. Независимо от степени тяжести ДКА, параметр E связывает прямая связь слабой и средней силы с уровнем линолевой кислоты ($C_{18:2\omega6}$) ($R = 0,25$; $p = 0,04$) и γ -линоленовой ($C_{18:3\omega6}$) кислоты ($\rho = 0,36$; $p = 0,002$), суммой ННЖК (Σ ННЖК) ($\rho = 0,36$; $p = 0,002$) и отрицательную связь с коэффициентом НЖК/ННЖК ($\rho = 0,31$; $p = 0,009$).

Остальные эхокардиографические показатели диастолической функции ЛЖ (A, Dte и IVRT) были взаимосвязаны только в группе пациентов СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени. Показатель A, характеризующий максимальную скорость потока атриального наполнения левого желудочка, имела обратную связь средней силы с концентрацией олеиновой кислоты ($C_{18:1}$) ($\rho = -0,31$; $p = 0,04$) и коэффициентом $\omega3/\omega6$ ($\rho = 0,35$; $p = 0,02$). Параметр Dte, характеризующий время замедления раннего диастолического наполнения левого желудочка, был положительно связан с уровнем миристиновой кислоты ($C_{14:0}$) ($\rho = 0,34$; $p = 0,03$) и обратно связан с концентрацией γ -линоленовой ($C_{18:3\omega6}$) ($\rho = -0,34$; $p = 0,02$). Время изоволюметрического расслабления (IVRT) имел обратную связь средней силы с концентрацией γ -линоленовой ($C_{18:3\omega6}$) ($\rho = -0,35$; $p = 0,02$).

Таким образом, состояние жирно-кислотного статуса у пациентов СД-1, осложненным ДКА существенно взаимосвязано с наличием процессов ремоделирования миокарда и нарушением его диастолического наполнения. Наиболее неблагоприятные сдвиги регистрируются в больных СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени.

Изучение корреляционной зависимости между основными характеристиками базового микрокровотока (ПМ, σ и Kv) с составом жирных кислот в группе больных СД-1, осложненным ДКА, продемонстрировало следующие значения, представленные в таблицах 59, 60 и 61.

Уровни НЖК (миристиновой (C_{14:0}); пальмитиновой (C_{16:0}); стеариновой (C_{18:0})) имели разной силы обратную связь с показателем микроциркуляции (ПМ), и, наоборот, прямая связь для ненасыщенных жирных кислот.

Обращает на себя внимание и наличие прямой взаимосвязи с суммарными показателями полиеновых и моноеновых ННЖК, общей суммы ННЖК и показателя $\Sigma\omega 6$ кислот.

Сумма НЖК и $\Sigma\omega 3$ ЖК отрицательно коррелировала с ПМ (показатель микроциркуляции). Расчетные показатели — поли/моно, НЖК/поли и $\omega 3/\omega 6$ имели обратную взаимосвязь с исследуемым параметром.

Изменение ПМ (увеличение или уменьшение) характеризует соответственно повышение или снижение перфузии. Выявленная зависимость между данным показателем и жирнокислотным составом липидов мембран эритроцитов, вероятно указывает на их связь, что сопровождается ослаблением артериолярного сосудистого тонуса, и соответственно ведёт к увеличению объёма крови в артериолах, так и с явлениями застоя крови в веноулярном звене.

Фактическая степень параллелизма между величиной ПМ и параметрами
жирно-кислотного состава мембран эритроцитов

Показатель	Коэффициент корреляции Спирмена	95% ДИ	Сила связи по шкале Чеддока	Статистическая значимость
C_{14:0}, %	-0,44	[-0,33; -0,57]	обратная умеренная	p < 0,001
C_{16:0}, %	-0,40	[-0,37; -0,41]	обратная умеренная	p < 0,001
C _{18:0} , %	-0,16	[-0,13; -0,17]	обратная слабая	p = 0,07
C_{16:1}, %	0,23	[0,22; 0,26]	прямая слабая	p = 0,007
C_{18:1}, %	0,32	[0,28; 0,36]	прямая умеренная	p < 0,001
C_{18:3ω3}, %	0,29	[0,18; 0,53]	прямая слабая	p = 0,01
C_{18:2ω6}, %	0,56	[0,5; 0,60]	прямая умеренная	p < 0,001
C_{18:3ω6}, %	0,10	[0,08; 0,11]	прямая слабая	p = 0,023
C _{20:3ω6} , %	0,04	[0,02; 0,06]	прямая слабая	p = 0,97
C_{20:4ω6}, %	0,3	[0,21; 0,34]	прямая умеренная	p < 0,001
Σ полиеновых	0,34	[0,32; 0,38]	прямая умеренная	p = 0,004
Σ моноеновых	0,32	[0,30; 0,36]	прямая умеренная	p < 0,001
Σ ННЖК	0,34	[0,32; 0,35]	прямая умеренная	p < 0,001
Σ НЖК	-0,42	[-0,38; -0,46]	обратная умеренная	p < 0,001
Σ ω6 кислот	0,25	[0,23; 0,27]	прямая слабая	p = 0,003
Σ ω3 кислот	-0,04	[-0,02; -0,07]	обратная слабая	p = 0,97
НЖК/ННЖК, ед.	-0,45	[-0,39; -0,52]	обратная умеренная	p < 0,001
Поли/моно, ед.	-0,1	[-0,09; -0,12]	обратная слабая	p = 0,026
НЖК/поли, ед.	-0,46	[-0,4; -0,52]	обратная умеренная	p < 0,001
ω3/ω6, ед	-0,07	[-0,04; -0,11]	обратная слабая	p = 0,45

Показатель — σ («флаксс»), характеризующий временную изменчивость перфузии, отражает среднюю модуляцию кровотока во всех частотных диапазонах. Влияние на данный показатель может быть связано с более интенсивным функционированием механизмов активного контроля

микроциркуляции, опосредованные вегетативной нервной системой и кардиогемодинамикой [22].

Таблица 60

Фактическая степень параллелизма между величиной σ и параметрами жирно-кислотного состава мембран эритроцитов

Показатель	Коэффициент корреляции Спирмена	95% ДИ	Сила связи по шкале Чеддока	Статистическая значимость
C_{14:0}, %	-0,41	[-0,30; -0,52]	обратная умеренная	p < 0,001
C_{16:0}, %	-0,35	[-0,32; 0,37]	обратная умеренная	p < 0,001
C_{18:0}, %	-0,33	[-0,30; -0,34]	обратная умеренная	p < 0,001
C_{16:1}, %	0,21	[0,19; 0,23]	прямая слабая	p = 0,02
C_{18:1}, %	0,32	[0,30; 0,34]	прямая умеренная	p < 0,001
C_{18:3ω3}, %	0,05	[0,03; 0,09]	прямая слабая	p = 0,59
C_{18:2ω6}, %	-0,33	[-0,31; -0,35]	прямая умеренная	p < 0,001
C_{18:3ω6}, %	-0,45	[-0,32; -0,56]	прямая умеренная	p < 0,001
C_{20:3ω6}, %	-0,05	[-0,04; -0,06]	прямая слабая	p = 0,57
C_{20:4ω6}, %	-0,37	[-0,32; -0,51]	прямая умеренная	p < 0,001
Σ полиеновых	0,32	[0,30; 0,34]	прямая умеренная	p < 0,001
Σ моноеновых	0,33	[0,31; 0,36]	прямая умеренная	p < 0,001
Σ ННЖК	0,42	[0,40; 0,45]	прямая умеренная	p < 0,001
Σ НЖК	-0,39	[-0,36; -0,41]	обратная умеренная	p < 0,001
Σ ω6 кислот	0,35	[0,33; 0,37]	обратная умеренная	p < 0,001
НЖК/ННЖК, ед.	-0,47	[-0,38; -0,51]	обратная умеренная	p < 0,001
Поли/моно, ед.	-0,08	[-0,07; 0,09]	обратная слабая	p = 0,34
НЖК/поли, ед.	-0,48	[-0,42; -0,54]	обратная умеренная	p < 0,001
ω3/ω6, ед	-0,05	[-0,03; -0,06]	обратная слабая	p = 0,57

Фактическая степень параллелизма между величиной Kv и параметрами
жирно-кислотного состава мембран эритроцитов

Показатель	Коэффициент корреляции Спирмена	95% ДИ	Сила связи по шкале Чеддока	Статистическая значимость
C _{14:0} , %	-0,28	[-0,20; -0,39]	обратная слабая	p = 0,001
C _{16:0} , %	-0,12	[-0,11; -0,13]	обратная слабая	p = 0,17
C _{18:0} , %	-0,37	[-0,34; -0,38]	обратная умеренная	p < 0,001
C _{16:1} , %	0,13	[0,11; 0,14]	прямая слабая	p = 0,13
C _{18:1} , %	0,4	[0,38; 0,43]	прямая умеренная	p = 0,02
C _{18:3ω3} , %	0,08	[0,05; 0,10]	прямая слабая	p = 0,37
C _{18:2ω6} , %	-0,21	[-0,19; -0,22]	прямая слабая	p = 0,02
C _{18:3ω6} , %	-0,24	[-0,17; -0,30]	прямая слабая	p = 0,006
C _{20:3ω6} , %	-0,04	[-0,03; -0,05]	прямая слабая	p = 0,65
C _{20:4ω6} , %	-0,24	[-0,21; -0,33]	прямая слабая	p = 0,005
Σ полиеновых	0,21	[0,19; 0,22]	прямая слабая	p = 0,01
Σ моноеновых	0,22	[0,21; 0,24]	прямая слабая	p = 0,01
Σ ННЖК	0,32	[0,31; 0,35]	прямая умеренная	p < 0,001
Σ НЖК	-0,19	[-0,17; -0,20]	обратная слабая	p = 0,03
Σ ω6 кислот	0,24	[0,22; 0,26]	обратная слаба	p = 0,005
НЖК/ННЖК, ед.	-0,29	[-0,24; -0,32]	обратная слабая	p = 0,001
Поли/моно, ед.	-0,05	[-0,04; -0,06]	обратная слабая	p = 0,59
НЖК/поли, ед.	-0,26	[-0,22; -0,29]	обратная слабая	p = 0,02
ω3/ω6, ед	-0,02	[-0,01; -0,03]	обратная слабая	p = 0,98

Таким образом, вероятно, одним из механизмов нарушения базового кровотока в микрососудистом русле, у больных СД-1, осложненным ДКА, является жирно-кислотный дисбаланс, сопровождающийся процессами ремоделирования миокарда и нарушением его диастолической функции, что лежит в основе снижения тканевой перфузии.

Также в нашем исследовании выявлена положительная корреляционная взаимосвязь между повышением микрососудистого тонуса (МС) и НЖК, и обратная корреляционная связь данного показателя с большинством ННЖК (табл. 62).

Таблица 62

Фактическая степень параллелизма между величиной МС и параметрами жирно-кислотного состава мембран эритроцитов

Показатель	Коэффициент корреляции Спирмена	95% ДИ	Сила связи по шкале Чеддока	Статистическая значимость
C _{14:0} , %	0,14	[0,11;0,26]	прямая слабая	p = 0,1
C _{16:0} , %	0,3	[0,27; 0,32]	прямая умеренная	p < 0,001
C _{18:0} , %	0,22	[0,20; 0,23]	прямая слабая	p = 0,01
C _{16:1} , %	-0,16	[-0,14; -0,17]	обратная слабая	p = 0,07
C _{18:1} , %	-0,22	[-0,21; -0,24]	обратная слабая	p = 0,01
C _{18:3ω3} , %	-0,02	[-0,01; -0,03]	обратная слабая	p = 0,82
C _{18:2ω6} , %	0,25	[0,23; 0,26]	обратная слабая	p = 0,003
C _{18:3ω6} , %	0,2	[0,14; 0,25]	прямая слабая	p = 0,02
C _{20:3ω6} , %	0,05	[0,04; 0,06]	обратная слабая	p = 0,53
C _{20:4ω6} , %	0,23	[0,19; 0,31]	прямая слабая	p = 0,009
Σ полиеновых	-0,27	[-0,25; -0,29]	обратная слабая	p = 0,002
Σ моноеновых	-0,24	[-0,23; -0,26]	обратная слабая	p = 0,005
Σ ННЖК	-0,32	[-0,31; -0,34]	обратная слабая	p < 0,001
Σ НЖК	-0,32	[-0,29; -0,33]	обратная слабая	p < 0,001
Σ ω6 кислот	0,31	[0,29; 0,33]	прямая умеренная	p < 0,001
НЖК/ННЖК, ед.	0,36	[0,29; 0,39]	прямая умеренная	p < 0,001
Поли/моно, ед.	0,05	[0,04; 0,06]	прямая слабая	p = 0,57
НЖК/поли, ед.	0,37	[0,32; 0,42]	прямая умеренная	p < 0,001
ω3/ω6, ед	-0,06	[-0,03; -0,07]	обратная слабая	p = 0,51

Большое количество взаимосвязей выявлено между параметром R_c , характеризующего сосудистое сопротивление и показателями фракционного состава жирных кислот (табл. 63).

Таблица 63

Фактическая степень параллелизма между величиной R_c и параметрами жирно-кислотного состава мембран эритроцитов

Показатель	Коэффициент корреляции Спирмена	95% ДИ	Сила связи по шкале Чеддока	Статистическая значимость
$C_{14:0}$, %	0,39	[0,29; 0,50]	прямая умеренная	$p < 0,001$
$C_{16:0}$, %	0,23	[0,21; 0,24]	прямая слабая	$p = 0,007$
$C_{18:0}$, %	0,27	[0,23; 0,29]	прямая слабая	$p = 0,002$
$C_{16:1}$, %	-0,22	[-0,21; -0,24]	обратная слабая	$p = 0,17$
$C_{18:1}$, %	-0,41	[-0,36; -0,45]	обратная умеренная	$p < 0,001$
$C_{18:3\omega3}$, %	0,19	[0,12; 0,34]	обратная слабая	$p = 0,03$
$C_{18:2\omega6}$, %	-0,22	[-0,20; -0,24]	обратная слабая	$p = 0,01$
$C_{18:3\omega6}$, %	-0,41	[-0,33; -0,47]	прямая умеренная	$p < 0,001$
$C_{20:3\omega6}$, %	-0,07	[0,04; 0,11]	обратная слабая	$p = 0,41$
$C_{20:4\omega6}$, %	-0,22	[-0,16; -0,25]	прямая слабая	$p = 0,01$
Σ полиеновых	-0,19	[-0,18; -0,21]	обратная слабая	$p = 0,03$
Σ моноеновых	-0,40	[-0,38; -0,45]	обратная умеренная	$p < 0,001$
Σ ННЖК	-0,44	[-0,41; -0,45]	обратная умеренная	$p < 0,001$
Σ НЖК	0,31	[0,28; 0,34]	обратная умеренная	$p < 0,001$
Σ $\omega6$ кислот	0,17	[0,15; 0,16]	прямая слабая	$p = 0,045$
Σ $\omega3$ кислот	-0,19	[-0,12; -0,34]	прямая слабая	$p = 0,03$
НЖК/ННЖК, ед.	0,42	[0,37; 0,49]	прямая умеренная	$p < 0,001$
Поли/моно, ед.	0,17	[0,15; 0,20]	прямая слабая	$p = 0,04$
НЖК/поли, ед.	0,35	[0,31; 0,39]	прямая умеренная	$p < 0,001$
$\omega3/\omega6$, ед	-0,15	[0,08; 0,24]	обратная слабая	$p = 0,09$

Аналогичная тенденция прослеживается и в данном случае.

Следующим этапом корреляционного анализа явилось изучение взаимосвязей с величинами, полученными при проведении вейвлет-анализа исследования кожного кровотока. Интересным аспектом нашего исследования

стало установление максимального количества связей с представителем насыщенных жирных кислот – миристиновой кислотой ($C_{14:0}$), и, ненасыщенных жирных кислот - γ -линоленовая ($C_{18:3\omega6}$).

Так, уровень миристиновой кислоты ($C_{14:0}$) был связан обратной умеренной связью с величиной эндотелиальных осцилляций (Аэ) ($\rho = -0,42$; $p < 0,001$), вкладом эндотелиальных частот в общий спектр (Аэ, %) ($\rho = -0,34$; $p < 0,001$), вкладом нейрогенных частот в общий спектр (Ан, %) ($\rho = -0,25$; $p = 0,003$), и, прямой – с вкладом дыхательных частот в общий спектр (Ад, %) ($\rho = 0,322$; $p = 0,001$), вкладом кардиальных частот в общий спектр (Ас, %) ($R = -0,37$; $p < 0,001$). Обращает внимание, что общая мощность спектра (М общ.) положительно коррелировала с величиной миристиновой кислоты ($C_{14:0}$) ($\rho = 0,37$; $p < 0,001$), и, отрицательно с индексом флаксмоций (ИФМ), характеризующего соотношения механизмов активной и пассивной модуляции тканевого кровотока ($\rho = -0,32$; $p < 0,001$).

Уровень ненасыщенной жирной кислоты - γ -линоленовой ($C_{18:3\omega6}$) в нашем исследовании имел большое количество взаимосвязей (табл. 64).

Таблица 64

Ф

Показатель	Коэффициент корреляции Спирмена	а 95% ДИ к	Сила связи по шкале Чеддока	Статистическая значимость
Аэ, п.ф.	0,38	[0,25; 0,62]	прямая умеренная	$p < 0,001$
Аэ,%	0,32	[0,16; 0,63]	прямая умеренная	$p < 0,001$
Ан,%	0,28	[0,15; 0,37]	прямая слабая	$p = 0,001$
Ад,%	0,35	[0,18; 0,68]	прямая слабая	$p < 0,001$
Ас,%	0,64	[0,47; 0,82]	прямая сильная	$p = 0,001$
М общ.	0,35	[0,30; 0,50]	прямая умеренная	$p < 0,001$
ИФМ	-0,27	[-0,17; -0,35]	обратная слабая	$p = 0,002$

с

Резюмируя вышеизложенное, надо отметить, что нарушение жирно-кислотного состава и механизмы нарушения кровотока в микрососудистом русле, у больных СД-1, осложненным ДКА взаимосвязаны различными патогенетическими связями.

ГЛАВА 9

т

е

Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз диабетическом кетоацидозе

9.1. Агрегация тромбоцитов у больных сахарным диабетом 1 типа при диабетическом кетоацидозе

Изучение сосудисто-тромбоцитарного гемостаза проведено у 135 пациентов СД-1, осложнённым кетоацидозом соответственно в 1-е, 5-е и 10-е сутки заболевания; 69 больных СД-1 без кетоацидоза и 30 здоровых лиц (контрольная группа).

Уровень тромбоцитов у больных СД-1 в среднем был нормальным и не отличался от показателей группы сравнения $256,52 \pm 37,24$ и $272,21 \pm 31,16$.

При изучении способности кровяных пластинок к образованию агрегатов в крови у пациентов с СД-1, осложненным кетоацидозом, в 1-е сутки госпитализации отмечено усиление спонтанной агрегации тромбоцитов по сравнению с группой здоровых лиц. Выявленные изменения сохранялись на 5-е и 10-е сутки лечения (таблица 68). Обращает на себя внимание, что максимально выраженные сдвиги в значениях зарегистрированы на 5-е сутки лечения. Так, средний радиус агрегатов (СРА) был в 1,6 раз, а максимальное значение степени светопропускания в 2,8 раз выше в эти сроки по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$).

Добавление индуктора агрегации тромбоцитов АДФ в малых и высоких дозах (2,5 мкг/мл и 10 мкг/мл) у данной когорты пациентов в течение всего периода наблюдения демонстрировало снижение агрегационной способности кровяных пластинок в сравнении со здоровыми лицами (табл. 65).

Следующий этап работы был посвящен изучению агрегационной способности тромбоцитов у пациентов с СД-1 в зависимости от стадии заболевания. Установлена тенденция к повышению параметров спонтанной агрегации при сравнении групп внутри СД-1. Средний радиус агрегатов был на

59,4% ($p=0,013$), а максимальное значение степени светопропускания на 43% ($p=0,033$) выше на 5-е сутки у пациентов с СД-1, осложненным ДКА по сравнению с больными СД-1 без ДКА. Тогда как на 10-е сутки лечения выявлено снижение агрегационной активности тромбоцитов у больных СД-1 в стадию декомпенсации (табл. 68).

При добавлении АДФ в концентрации 10 мкг/мл у пациентов с СД-1, осложненным кетоацидозом, в течение всего периода наблюдения агрегация кровяных пластинок была значительно усилена по отношению к таковой больных 2-й группы. Однако при использовании АДФ в малой концентрации (2,5 мкг/мл) уже отмечалась гипоагрегация тромбоцитов у пациентов с СД-1, осложненным кетоацидозом, по сравнению с показателями больных без кетоацидоза.

Агрегационная функция тромбоцитов у больных сахарным диабетом 1 типа, осложненным диабетическим кетоацидозом,
 медиана [Q1; Q3]

Лиганд	Вид кривой	Показатель	Здоровые (n=30)	СД-1, без ДКА (n=69)	СД-1, осложненный ДКА			p
					1 сутки (n=135)	5 сутки (n=135)	10 сутки (n=135)	
			1	2	3	4	5	
Спонт. агрегация	СРА	Макс. зн., ед.	0,99 (0,91;1,2)	1,01 (0,86;1,54)	1,25 (1,03;1,47)	1,61 (1,11;1,94)	1,11 (0,94;1,54)	p ₁₋₃ <0,001 p ₁₋₄ <0,001 p ₁₋₅ =0,001 p ₂₋₃ =0,019 p ₂₋₄ =0,013
		Макс. накл., ед./мин.	0,38 (0,3;0,67)	0,91 (0,35;1,2)	0,38 (0,26;0,69)	1,26 (0,65;2,41)	0,55 (0,27;0,94)	p ₁₋₂ =0,023 p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₃ =0,001 p ₂₋₄ <0,001 p ₂₋₅ <0,001
	Ст. св.	Макс. зн., %	1,26 (0,71;1,52)	2,46 (1,24;3,44)	2,83 (2,31;3,51)	3,52 (2,49;5,16)	2,45 (1,12;5,21)	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₁₋₄ <0,001 p ₁₋₅ <0,001 p ₂₋₄ =0,033
		Макс. накл., %/мин.	0,64 (0,47;0,74)	2,02 (1,59;2,46)	3,19 (2,26;3,85)	2,88 (1,82;4,85)	2,64 (2,02;3,4)	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₁₋₄ <0,001 p ₁₋₅ <0,001 p ₂₋₃ <0,001 p ₂₋₄ <0,001 p ₂₋₅ <0,001

Продолжение таблицы 65

Лиганд	Вид кривой	Показатель	Здоровые (n=30)	СД-1, без ДКА (n=69)	СД-1, осложненный ДКА			p
					1 сутки (n=135)	5 сутки (n=135)	10 сутки (n=135)	
			1	2	3	4	5	
АДФ 2,5 мкг/мл	СРА	Макс. зн., ед.	9,44 (8,26;9,87)	6,23 (3,75;7,11)	4,88 (2,44;6,5)	5,13 (3,5;6,14)	5,31 (3,88;6,25)	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₁₋₅ <0,001 p ₂₋₃ =0,016 p ₂₋₅ =0,025
		Макс. накл., ед./мин.	31,2 (29;33,1)	20,2 (15,6;21,96)	9,33 (4,53;18,85)	9,98 (6,98;21,8)	17,8 (13,65;21,52)	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₁₋₅ <0,001 p ₂₋₃ <0,001 p ₂₋₄ <0,001 p ₂₋₅ =0,042
	Ст. св.	Макс. зн., %	57,4 (46,6;61,1)	69,8 (49,7;87,4)	60,7 (28,8;74,4)	41,9 (18,79;95,8)	65,9 (42;82,5)	p ₁₋₂ =0,029 p ₁₋₅ =0,037 p ₂₋₃ <0,001 p ₂₋₄ <0,001 p ₂₋₅ =0,03
		Макс. накл., %/мин.	55,8 (49,7;65,3)	67,2 (56,2;76,1)	36,2 (20,1;59,37)	39,5 (28,5;54,5)	52,4 (39,85;73,5)	p ₁₋₂ =0,038 p ₁₋₃ <0,001 p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₃ <0,001 p ₂₋₄ <0,001 p ₂₋₅ <0,001

Лиганд	Вид кривой	Показатель	Здоровые (n=30)	СД-1, без ДКА (n=69)	СД-1, осложненный ДКА			p
					1 сутки (n=135)	5 сутки (n=135)	10 сутки (n=135)	
			1	2	3	4	5	
АДФ 10 мкг/мл	СРА	Макс. зн., ед.	9,7 (7,27;11,3)	4,64 (4,77;12,6)	7,18 (4,09;9,06)	5,39 (4,3;7,41)	5,13 (4,05;6,6)	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₁₋₅ <0,001 p ₂₋₃ =0,002 p ₂₋₄ =0,003
		Макс. накл., ед./мин.	28,2 (23,5;36,3)	8,89 (4,77;12,6)	16,38 (10,5;23,3)	13,4 (8,11;22,8)	12,3 (6,98;15,5)	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₁₋₅ <0,001 p ₂₋₃ <0,001 p ₂₋₄ <0,001 p ₂₋₅ <0,001
	Ст. св.	Макс. зн., %	48,1 (40,7;59,1)	28,6 (23,7;35,4)	35,54 (29,59;47,56)	42,6 (32,5;62,7)	31,5 (23,7;42,7)	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ =0,003 p ₁₋₅ <0,001 p ₂₋₃ =0,001 p ₂₋₄ <0,001

Примечание: спонт. агрегация – спонтанная агрегация; СРА – средний размер агрегатов; ст.св. – степень светопропускания; макс. зн. – максимальное значение; Макс. накл. – максимальный наклон; p – статистическая значимость различий между показателями группы сравнения.

При изучении способности кровяных пластинок к образованию агрегатов в крови у больных СД-1 в динамике в зависимости от тяжести ДКА выявлено, что показатели спонтанной агрегации тромбоцитов в 1-е сутки статистически значимо отличались лишь у пациентов СД-1, осложненным ДКА умеренно-тяжелой степени. Установлено повышение значения среднего радиуса агрегатограмм на 44,6% у данной когорты пациентов по сравнению с таковым значением больных СД-1 без ДКА ($p=0,001$), а максимального значения степени светопропускания на 31,3% ($p=0,023$) (табл. 66). При этом показатели спонтанной агрегации тромбоцитов у больных СД-1, осложненным ДКА легкой степени не отличались от показателей группы пациентов СД-1 без ДКА, но были статистически значимо выше таковых контрольной группы. Максимальное значение среднего радиуса агрегатограммы у пациентов СД-1 не зависимо от степени тяжести ДКА зарегистрированы на 5-е сутки госпитализации. Динамическое исследование максимального значения степени светопропускания демонстрирует, что наибольшая величина у пациентов СД-1, осложненным ДКА легкой степени регистрируется на 5-е сутки, а у больных СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени в 1-е сутки госпитализации.

При добавлении коллагена и АДФ в малых дозах (2,5 мкг/мл) степень и скорость агрегации кровяных пластинок снижались в сравнении с контролем и пациентами СД-1 без ДКА в обеих группах больных СД-1, осложненным ДКА. В динамике заболевания отмечается повышение значения среднего радиуса агрегатограмм к 10-м суткам лечения у больных СД-1, осложненным ДКА легкой степени. В то время как у когорты пациентов СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени – на 5-е сутки лечения.

Таблица 66

Агрегационная функция тромбоцитов у больных сахарным диабетом 1 типа, осложненным диабетическим кетоацидозом (Ме (25-й; 75-й))

Лиганд	Вид кривой	Показатель	Здоровые (n=32)	СД-1, без ДКА (n=66)	СД-1, осложненный ДКА легкой степени			СД-1, осложненный ДКА умеренной и тяжелой степени		
					1 сутки (n=132)	5 сутки (n=132)	10 сутки (n=132)	1 сутки (n=132)	5 сутки (n=132)	10 сутки (n=132)
			1	2	3	4	5	6	7	8
Спонт. агрегация	СРА	Макс. зн., ед.	0,99 (0,91; 1,2)	1,01 (0,86; 1,54)	1,2 (1,03; 0,3) p ₁₋₃ = 0,023	1,34 (1,03; 1,94) p ₁₋₄ < 0,001 p ₂₋₄ = 0,002 p ₃₋₄ = 0,003	1,2 (1,11; 1,68) p ₂₋₅ = 0,001	1,46 (1,02; 1,99) p ₁₋₆ < 0,001 p ₂₋₆ = 0,001 p ₃₋₆ = 0,001	1,71 (1,58; 1,94) p ₁₋₇ < 0,001 p ₂₋₇ < 0,001 p ₄₋₇ < 0,001 p ₆₋₇ = 0,036	1,1 (0,94; 1,49) p ₅₋₈ = 0,015 p ₆₋₈ = 0,004 p ₇₋₈ < 0,001
		Макс. накл., ед./мин.	0,38 (0,3; 0,67)	0,91 (0,35; 1,2) p ₁₋₂ = 0,022	0,33 (0,19; 0,53) p ₂₋₃ < 0,001	1,21 (0,39; 2,11) p ₁₋₄ < 0,001 p ₂₋₄ = 0,018 p ₃₋₄ < 0,001	0,29 (0,17; 0,81) p ₂₋₅ = 0,003 p ₃₋₅ = 0,006 p ₄₋₅ < 0,001	0,55 (0,35; 0,77) p ₃₋₆ = 0,004	1,75 (0,8; 2,54) p ₁₋₇ < 0,001 p ₂₋₇ < 0,001 p ₄₋₇ = 0,032 p ₆₋₇ < 0,001	0,29 (0,21; 0,72) p ₂₋₈ = 0,004 p ₇₋₈ < 0,001 p ₆₋₈ = 0,002
	Ст. св.	Макс. зн., %	0	2,46 (1,24; 3,44) p ₁₋₂ < 0,001	2,73 (2,16; 3,51) p ₁₋₃ < 0,001	4,3 (2,72; 5,03) p ₁₋₄ < 0,001 p ₂₋₄ < 0,001 p ₃₋₄ < 0,001	2,91 (1,3; 5,62) p ₂₋₅ = 0,023 p ₄₋₅ = 0,002	3,23 (2,41; 3,51) p ₁₋₆ < 0,001 p ₂₋₆ = 0,023	2,51 (1,96; 5,87) p ₁₋₇ < 0,001 p ₂₋₇ = 0,025 p ₆₋₇ = 0,036	1,67 (0,99; 5,79) p ₁₋₈ < 0,001 p ₆₋₈ = 0,002
		Макс. накл., %/мин.	0,64 (0,47; 0,74)	2,02 (1,59; 2,46) p ₁₋₂ < 0,001	2,3 (1,35; 2,78) p ₁₋₃ < 0,001	2,88 (1,88; 3,57) p ₁₋₄ < 0,001 p ₂₋₄ < 0,001 p ₃₋₄ = 0,036	2,83 (2,3; 3,32) p ₂₋₄ < 0,001 p ₃₋₅ = 0,002	3,85 (3,79; 4,17) p ₁₋₆ < 0,001 p ₂₋₆ < 0,001 p ₃₋₆ < 0,001	2,99 (1,82; 5,23) p ₁₋₇ < 0,001 p ₂₋₇ < 0,001	3,45 (2,64; 4,56) p ₁₋₈ < 0,001 p ₂₋₈ < 0,001 p ₅₋₈ = 0,04 p ₆₋₈ = 0,002

Лиганд	Вид кривой	Показатель	Здоровые (n=32)	СД-1, без ДКА (n=66)	СД-1, осложненный ДКА легкой степени			СД-1, осложненный ДКА умеренной и тяжелой степени		
					1 сутки (n=132)	5 сутки (n=132)	10 сутки (n=132)	1 сутки (n=132)	5 сутки (n=132)	10 сутки (n=132)
			1	2	3	4	5	6	7	8
АДФ 2,5 мкг/мл	СРА	Макс. зн., ед.	9,44 (8,26;9,87)	6,23 (3,75;7,11) p ₁₋₂ <0,001	4,52 (2,54;6,5) p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001	4,83 (3,5;5,43) p ₁₋₄ <0,001	5,26 (4,07;6,48) p ₁₋₅ <0,001 p ₂₋₅ =0,042	4,91 (2,25;5,56) p ₁₋₆ <0,001 p ₂₋₆ =0,018	5,86 (4,53;6,76) p ₁₋₇ <0,001 p ₄₋₇ =0,004 p ₆₋₇ =0,011	4,56 (4,45;5,52) p ₁₋₈ <0,001 p ₂₋₈ =0,003 p ₇₋₈ =0,011
		Макс. накл., ед./мин.	31,2 (29;33,1)	20,2 (15,6;21,96) p ₁₋₂ <0,001	11,31 (4,98;20,9) p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001	9,26 (6,98;15,4) p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₄ <0,001	18,1 (10,5;21,4) p ₃₋₅ =0,005 p ₄₋₅ <0,001	9,33 (4,53;12,4) p ₁₋₆ <0,001 p ₂₋₆ <0,001	14,05 (6,92;25,5) p ₁₋₇ <0,001 p ₂₋₇ =0,039	14,9 (11,95;23,52) p ₁₋₈ <0,001 p ₂₋₈ =0,037
		Ст. св.	Макс. зн., %	57,4 (46,6;61,1)	69,8 (49,7;87,4) p ₁₋₂ =0,029	54,26 (29,5;75,8) p ₂₋₄ <0,001	27,5 (19,6;59,) p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ =0,021	65,92 (41,04;76,53) p ₃₋₅ =0,034 p ₄₋₅ <0,001	62,3 (38,64;67,9) p ₂₋₆ =0,007	63,03 (12,3;110,9) p ₄₋₇ =0,022
		Макс. накл., %/мин.	55,8 (49,7;65,3)	67,2 (56,2;76,1) p ₁₋₂ =0,037	35,9 (20,1;69,3) p ₁₋₃ =0,001 p ₂₋₄ <0,001	44,6 (32,2;54,5) p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₄ <0,001	47,85 (35,97;67,8) p ₂₋₅ <0,001 p ₃₋₅ =0,034	36,2 (19,7;56,85) p ₁₋₆ <0,001 p ₂₋₆ <0,001	31,95 (23,58;55,24) p ₁₋₇ <0,001 p ₂₋₇ <0,001	49,91 (23,2;94,47) p ₂₋₈ =0,029 p ₆₋₈ <0,001 p ₇₋₈ <0,001

Продолжение таблицы 66

Лиганд	Вид кривой	Показатель	Здоровые (n=32)	СД-1, без ДКА (n=66)	СД-1, осложненный ДКА легкой степени			СД-1, осложненный ДКА умеренной и тяжелой степени		
					1 сутки (n=132)	5 сутки (n=132)	10 сутки (n=132)	1 сутки (n=132)	5 сутки (n=132)	10 сутки (n=132)
			1	2	3	4	5	6	7	8
АДФ 10 мкг/мл	СРА	Макс. зн., ед.	9,7 (7,27;11,3)	4,64 (4,77;12,6) p ₁₋₂ <0,001	7,18 (3,56;8,7) p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001	4,6 (3,36;8,96) p ₁₋₄ <0,001	5,15 (3,99;7,56) p ₃₋₅ =0,047	6,26 (4,09;10,8) p ₁₋₆ =0,008 p ₂₋₆ <0,043	6,41 (5,74;7,93) p ₂₋₇ <0,001 p ₄₋₇ =0,018	5,15 (4,22;9,38) p ₁₋₈ <0,001 p ₆₋₈ =0,038 p ₇₋₈ =0,018
		Макс. накл., ед./мин.	28,2 (23,5;36,3)	8,89 (4,77;12,6) p ₁₋₂ <0,001	16,67 (13;22,67) p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001	9,73 (5,21;11,2) p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₄ =0,012	12,3 (6,02;16,2) p ₂₋₅ =0,007 p ₃₋₅ =0,004	11,6 (10;23,3) p ₁₋₆ <0,001 p ₂₋₆ =0,002 p ₃₋₆ =0,043	16,1 (9,49;22,8) p ₁₋₇ <0,001 p ₂₋₇ <0,001	14,45 (10,9;26,1) p ₁₋₈ <0,001 p ₂₋₈ <0,001
	Ст. св.	Макс. зн., %	48,1 (40,7;59,1)	28,6 (23,7;35,4) p ₁₋₂ <0,001	32,66 (24,4;46,6) p ₁₋₃ <0,001	43 (32,1;63,85) p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₄ <0,001	35,85 (25,8;68,8) p ₂₋₅ =0,013	44,08 (30,5;66,3) p ₁₋₆ =0,043 p ₂₋₆ <0,001	42,6 (37,9;51,9) p ₁₋₇ <0,001 p ₂₋₇ <0,001	31,5 (16,9;35,9) p ₁₋₈ <0,001 p ₅₋₈ =0,042 p ₆₋₈ <0,001 p ₇₋₈ <0,001
		Макс. накл., %/мин.	80,7 (73,2;29)	36,89 (26,7;49,0) p ₁₋₂ <0,001	66,8 (36,7;83,5) p ₁₋₃ =0,043 p ₂₋₃ <0,001	71,1 (44,9;79,6) p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₄ <0,001	51,7 (34,35;77,7) p ₂₋₅ =0,013 p ₃₋₅ =0,038 p ₄₋₅ =0,045	45,6 (28;82,95) p ₁₋₆ =0,005 p ₂₋₆ =0,006	58,4 (41,9;72,5) p ₁₋₇ <0,001 p ₂₋₇ <0,001 p ₄₋₇ =0,041	66,3 (52,12;80,8) p ₁₋₈ =0,001 p ₂₋₈ <0,001 p ₅₋₈ =0,046 p ₆₋₈ <0,001 p ₇₋₈ =0,036

Примечание: спонт. агрегация – спонтанная агрегация; СРА – средний размер агрегатов; ст.св. – степень светопропускания; макс. зн. – максимальное значение; Макс. накл. – максимальный наклон; p – статистическая значимость различий между показателями группы сравнения.

При использовании в качестве индуктора агрегации тромбоцитов АДФ в больших дозах (10 мкг/мл) степень и скорость агрегации кровяных пластинок снижались в сравнении с контролем в обеих группах больных СД-1, осложненным ДКА была снижены, но превышали аналогичные показатели больных СД-1 без ДКА. Так, максимальное значение среднего радиуса агрегатограмм было выше на 54,7% ($p < 0,001$) в 1-е сутки и на 38,1% ($p < 0,001$) на 5-е сутки у пациентов СД-1 осложненным ДКА легкой и умеренно-тяжелой степени соответственно по сравнению с таковым значением больных СД-1 без ДКА. В динамике заболевания отмечается снижения значения среднего радиуса агрегатограмм к 10-м суткам лечения у больных СД-1, осложненным ДКА не зависимо от тяжести ДКА. На 10-е сутки госпитализации не отмечено разницы этого показателя между пациентами СД-1. Анализа величины максимального значения степени светопропускания демонстрирует максимальные величины на 5-е сутки лечения пациентов СД-1, осложненным ДКА легкой степени и в 1-е сутки у больных СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени.

Таким образом, нами установлено, что у больных СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени по сравнению с пациентами СД-1, осложненным ДКА легкой степени резко повышена спонтанная агрегация тромбоцитов. Если судить по среднему радиусу агрегатов, то спонтанная агрегация у больных СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени осуществляется более интенсивно. В то же время у них, по сравнению с больными СД-1, осложненным ДКА легкой степени, величины, характеризующие степень светопропускания, оказались сниженными. При использовании в качестве индуктора агрегации тромбоцитов АДФ в малых дозах при СД-1 у больных СД-1 независимо от степени тяжести ДКА была сниженной, что объясняется наличием в кровотоке большого числа конгломератов из кровяных пластинок. В то же время при добавлении в кровь АДФ в больших дозах (10 мкг/мл), агрегация тромбоцитов у данной когорты

пациентов оставалась сниженной в сравнении с здоровыми лицами, но была повышена в сравнении с больными СД-1 без ДКА.

9.2. Закономерности корреляционных взаимосвязей между показателями микроциркуляции и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при диабетическом кеттоацидозе

Анализ корреляционных взаимодействий установил наличие обратной связи некоторых показателей, характеризующих спонтанную агрегацию тромбоцитов и большинства параметров микроциркуляции, как базальной, так и амплитудно-частотной. Наибольшее количество взаимосвязей выявлено между величиной степени наклона светопропускания спонтанной агрегации и показателями микроциркуляции (табл. 67).

Таблица 67

Фактическая степень параллелизма между величиной степени наклона светопропускания спонтанной агрегации и показателями микроциркуляции

Показатель	Коэффициент корреляции Спирмена	95% ДИ	Сила связи по шкале Чеддока	Статистическая значимость
М, п.ф.	-0,37	[-0,27; -0,44]	обратная умеренная	$p < 0,001$
σ , п.ф.	-0,44	[-0,25; -0,71]	обратная умеренная	$p < 0,001$
Кv, п.ф.	-0,34	[-0,23; -0,46]	обратная умеренная	$p < 0,001$
НТ, п.ф.	-0,32	[-0,20; -0,45]	обратная умеренная	$p < 0,001$
МС, п.ф.	-0,23	[-0,12; -0,31]	обратная умеренная	$p = 0,007$
Аэ, п.ф.	-0,38	[-0,25; -0,62]	обратная умеренная	$p < 0,001$
Аэ, %	-0,29	[-0,14; -0,55]	обратная слабая	$p = 0,001$
Ан, %	-0,29	[-0,16; -0,38]	обратная слабая	$p < 0,001$
Ат, п.ф.	-0,31	[-0,23; -0,44]	обратная умеренная	$p < 0,001$
Ад, п.ф.	0,37	[0,32; 0,53]	прямая умеренная	$p = 0,048$
Ад, %	0,21	[0,11; 0,41]	прямая слабая	$p = 0,01$
Ас, п.ф.	0,22	[0,20; 0,31]	прямая слабая	$p = 0,01$
Рс, п.ф.	0,22	[0,15; 0,35]	прямая слабая	$p < 0,001$
ИФМ, п.ф.	0,22	[0,14; 0,28]	прямая слабая	$p = 0,01$

Как представлено в таблице 67, все показатели базального кровотока (M, σ и Kv) и амплитуды частотных колебаний, осуществляющих активный контроль регуляции микроциркуляции (Aэ; Aэ, %; An, %; Am) имели обратную зависимость от скорости степени светопропускания, вызванной спонтанной агрегацией тромбоцитов. В то время как пассивные механизмы регуляции МЦР: дыхательный (Ad; Ad, %) и пульсовой (Ac) компоненты регуляции, а также ИФМ и Rc были прямо связаны с изучаемым параметром – наклоном степени светопропускания.

При анализе взаимосвязи показателей кривой средней радиуса агрегатов еще один показатель спонтанной агрегации тромбоцитов — СРА наклон, характеризующий скорость спонтанной агрегации тромбоцитов по кривой среднего радиуса агрегатов, продемонстрировал максимальное количество взаимосвязей (табл. 68), что в принципе подтверждает представленные выше данные.

Таблица 68

Фактическая степень параллелизма между наклоном среднего радиуса агрегатов (СРА) спонтанной агрегации и показателями микроциркуляции

Показатель	Коэффициент корреляции Спирмена	95% ДИ	Сила связи по шкале Чеддока	Статистическая значимость
ПМ, п.ф.	-0,25	[-0,19; -0,30]	обратная умеренная	p = 0,004
σ , п.ф.	-0,28	[-0,16; -0,45]	обратная умеренная	p = 0,001
Kv, п.ф.	-0,18	[-0,12; -0,25]	обратная слабая	p = 0,04
МС	-0,21	[-0,11; -0,28]	обратная слабая	p = 0,01
Aэ, %	-0,37	[-0,18; -0,70]	обратная умеренная	p = 0,04
Rc	0,28	[0,18; 0,46]	прямая слабая	p = 0,04

Кроме того, показатель НТ отрицательно коррелировал с значением среднего радиуса агрегатов спонтанной агрегации ($\rho = -0,22$; p = 0,01).

Обращает на себя внимание наличие прямой корреляционной взаимосвязи между значением степени светопропускания (Ст.св.3),

индуцированной 10 мг АДФ и вкладом дыхательного диапазона осцилляций микрокровотока (Ад, %) ($\rho = 0,3$; $p = 0,049$) только у пациентов СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени.

Таким образом, выявленные корреляционные взаимодействия указывают на патогенетическое значение изменений гемостаза в формировании нарушений микроциркуляции на фоне метаболического кетоацидоза у больных СД-1, осложненным ДКА.

ГЛАВА 10

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОМ КЕТОАЦИДОЗЕ

Построение прогностической модели осуществлялось методом бинарной логистической регрессии [118, 188, 219]. Перед нами стояла задача создать 2 прогностические модели у больных СД-1, осложненным ДКА:

- 1) модель вероятности развития ДД ЛЖ;
- 3) модель оценки риска желудочковых тахиаритмий.

Зависимыми переменными являлись конечные точки. Первичная конечная точка включала случаи выявления ДД ЛЖ при ЭхоКГ исследовании и выявленные желудочковые нарушения ритма по данным суточного мониторирования ЭКГ у больных СД-1, осложненным ДКА.

Для определения круга зависимых переменных, а также их редукции, проведен разведочный анализ [118]. Исследуемые параметры — ЭхоКГ и микроциркуляции, жирно-кислотный состав липидов сыворотки. Для определения того, какие из перечисленных зависимых переменных и в какой степени могут влиять на прогноз, использовался анализ таблиц сопряженности, оценка критерия χ^2 .

10.1 Прогнозирование диастолической дисфункции левого желудочка при диабетическом кетоацидозе

С целью проведения бинарной логистической регрессии выполнено преобразование наиболее значимых количественных параметров микроциркуляции в номинальные данные (табл. 69).

Среднеквадратическое отклонение (σ) от показателя микроциркуляции М, равное 1,5 п.ф. и более, в группе пациентов СД-1, осложненным ДКА встречается в 63,7% (86/135) ($\chi^2 = 9,8$, $df = 1$, $p = 0,002$). Вероятность развития ДД ЛЖ у больных сахарным диабетом на фоне ДКА при значении σ

составляющем 1,5 п.ф. и более, возрастает практически в 1,6 раза (OR = 1,6; 95% CI 1,1-2,2). Уровень значимости данной взаимосвязи соответствует $p < 0,05$, так как 95% ДИ OR не включает в себя единицу.

Таблица 69

Алгоритм преобразования наиболее значимых количественных переменных микроциркуляции в номинальные данные

Показатель	Алгоритм преобразования	
	0	1
Аэ, п.ф.	менее 0,6	0,6 и более
Ад, п.ф.	менее 0,3	0,3 и более
σ, п.ф.	менее 1,5	1,5 и более
М общ., п.ф.	менее 8,3	8,3 и более
Рс, п.ф.	менее 0,7	0,7 и более

Амплитуда эндотелиальных осцилляций (Аэ), равный 0,6 п.ф. и более, в группе пациентов СД-1, осложненным ДКА встречается в 57% (77/135) ($\chi^2 = 8,41$, $df = 1$, $p = 0,004$). Вероятность развития ДД ЛЖ у больных сахарным диабетом на фоне ДКА при значении Аэ, составляющем 0,6 пг/мл и более, возрастает практически в 1,6 раза (OR = 1,6; 95% CI 1,1-2,3). Уровень значимости данной взаимосвязи соответствует $p < 0,05$, так как 95% ДИ OR не включает в себя единицу.

Амплитуда дыхательных осцилляций (Ад), равный 0,3 п.ф. и более, в группе пациентов СД-1, осложненным ДКА встречается в 71,1% (96/135) ($\chi^2 = 6,96$, $df = 1$, $p = 0,008$). Вероятность развития ДД ЛЖ у больных сахарным диабетом на фоне ДКА при значении Ад, составляющем 0,3 пг/мл и более, возрастает практически в 3,1 раза (OR = 3,1; 95% CI 1,3-7,5). Уровень значимости данной взаимосвязи соответствует $p < 0,05$, так как 95% ДИ OR не включает в себя единицу.

Общая мощность спектра (М общ.), равная 2,0 п.ф. и более, в группе пациентов СД-1, осложненным ДКА встречается в 80% (108/135) ($\chi^2 = 4,54$, $df = 1$, $p = 0,03$). Вероятность развития ДД ЛЖ у больных сахарным диабетом на фоне ДКА при значении М общ., составляющем 2,0 п.ф. и более, возрастает в 1,2 раза (OR = 1,2; 95% CI 1,0-1,5). Уровень значимости данной взаимосвязи соответствует $p < 0,05$, так как 95% ДИ OR не включает в себя единицу.

Внутрисосудистое сопротивление (Rc), равный 0,7 п.ф. и более, в группе пациентов СД-1, осложненным ДКА встречается в 55,6% (75/135) ($\chi^2 = 5,64$, $df = 1$, $p = 0,02$). Вероятность развития ДД ЛЖ у больных сахарным диабетом на фоне ДКА при значении Rc, составляющем 0,7 п.ф. и более, возрастает практически в 2,4 раза (OR = 2,4; 95% CI 1,2-5,0). Уровень значимости данной взаимосвязи соответствует $p < 0,05$, так как 95% ДИ OR не включает в себя единицу.

Учитывая отсутствие статистической значимости между остальными параметрами микроциркуляции в исследуемой группе, решено отказаться от включения данных показателей в уравнение логистической регрессии.

На основании бинарной логистической регрессии, было получено уравнение вида:

$$K_M = \frac{100\%}{1 + e^{0,7(Aэ - Aд + \sigma + M) - 0,02Rc - 0,16}}$$

где K_M – вероятность развития ДД ЛЖ; 0,16 – константа (регрессионный коэффициент b_0); 0,02 и 0,7 – нестандартизованные коэффициенты b ; М – показатель микроциркуляции, при значениях равных 8,3 п.ф. и более, принимающий значение «1», в противном случае – «0»; σ – среднее квадратичное отклонение амплитуды колебаний кровотока от М, при значениях равных 1,5 п.ф. и более, принимающий значение «1», в противном случае – «0»; Аэ амплитуда эндотелиальных осцилляций, при значениях равных 0,6 п.ф. и более, принимающий значение «1», в противном случае – «0»; Ад – амплитуда дыхательных осцилляций, при значениях равных 0,3 п.ф. и более, принимающий значение «1», в противном случае – «0»; Rc-

внутрисосудистое сопротивление, при значениях равных 0,7 и более, принимающий значение «1», в противном случае – «0»; e - основание натурального логарифма ($e \sim 2,72$). Вероятность более 50% считали высокой.

На основании анализа уравнения логистической регрессии определена значимость показателей в структуре прогностической модели (табл. 70).

Таблица 70

Значимость показателей в структуре прогностической модели

Модель	B	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	Степень свободы	Значимость	Exp (B)
Константа	0,16	0,72	0,05	1	0,83	1,17
М общ.	-0,69	0,43	2,55	1	0,11	0,50
σ	-0,73	0,46	2,51	1	0,11	0,48
A_3	-0,71	0,41	2,92	1	0,09	0,49
A_d	0,74	0,50	2,21	1	0,14	2,09
R_c	0,02	0,46	0,001	1	0,97	1,02

Чувствительность разработанной прогностической модели составляет 0,51, специфичность – 0,81. Площадь под ROC-кривой составляет 0,66 (95% CI 0,56-0,75). Стандартная ошибка составляет 0,05 (рис. 14)

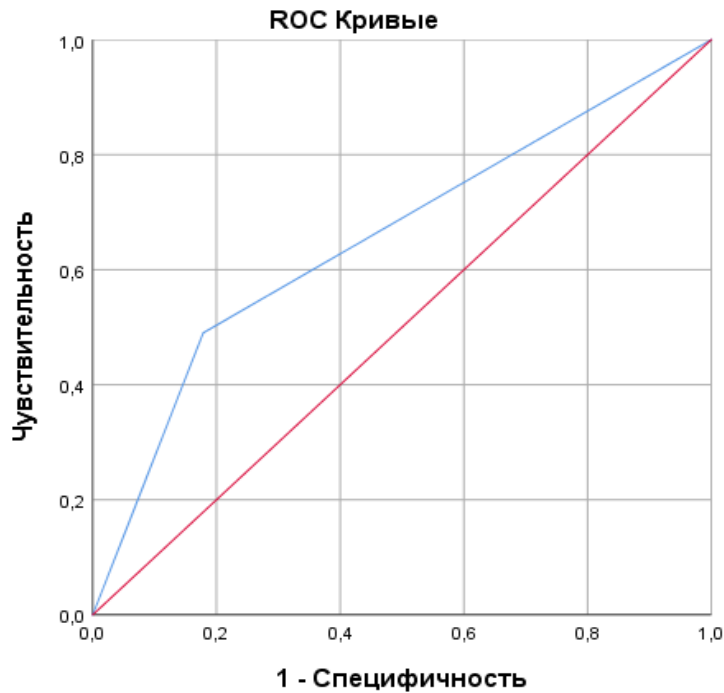


Рис. 14. Площадь под ROC-кривой

Несмотря на гипотетически функциональную связь между параметрами микроциркуляции и фактом развития ДД ЛЖ у больных СД-1, осложненным ДКА, полученная модель позволяет исключить развитие ДД ЛЖ в течение периода госпитализации в 81% случаев.

С целью проведения бинарной логистической регрессии выполнено преобразование наиболее значимых количественных параметров жирно-кислотного состава мембран эритроцитов в номинальные данные (табл. 71).

Учитывая отсутствие статистической значимости между остальными показателями состава жирных кислот в исследуемой группе, решено отказаться от включения данных показателей в уравнение логистической регрессии.

Уровень линолевой кислоты ($C_{18:2\omega6}$), равный менее 25,9%, в группе пациентов СД-1, осложненным ДКА встречается в 49,6% (67/135) ($\chi^2 = 5,02$, $df = 1$, $p = 0,03$). Вероятность развития ДД ЛЖ у больных СД на фоне ДКА при значении $C_{18:2\omega6}$ составляющем менее 25,9%, возрастает в 1,5 раза (OR = 1,5; 95% CI 1,0-2,3). Уровень значимости данной взаимосвязи соответствует $p < 0,05$, так как 95% ДИ OR не включает в себя единицу.

Алгоритм преобразования наиболее значимых количественных параметров жирно-кислотного состава мембран эритроцитов в номинальные данные

Показатель	Алгоритм преобразования	
	0	1
C _{18:2ω6} , %	25,9 и более	менее 25,9
C _{20:4ω6} , %	3,3 и более	менее 3,3
НЖК, %	менее 39,5	39,5 и более
Н/НН, ед	0,65 и более	менее 0,65

Уровень линолевой кислоты (C_{18:2ω6}), равный менее 25,9%, в группе пациентов СД-1, осложненным ДКА встречается в 49,6% (67/135) ($\chi^2 = 5,02$, $df = 1$, $p = 0,03$). Вероятность развития ДД ЛЖ у больных СД на фоне ДКА при значении C_{18:2ω6} составляющем менее 25,9%, возрастает в 1,5 раза (OR = 1,5; 95% CI 1,0-2,3). Уровень значимости данной взаимосвязи соответствует $p < 0,05$, так как 95% ДИ OR не включает в себя единицу.

Уровень арахидоновой кислоты (C_{20:4ω6}), равный менее 3,3%, в группе пациентов СД-1, осложненным ДКА встречается в 45,2% (61/135) ($\chi^2 = 12,8$, $df = 1$, $p < 0,001$). Вероятность развития ДД ЛЖ у больных сахарным диабетом на фоне ДКА при значении C_{18:2ω6} составляющем менее 3,3%, возрастает в 2,2 раза (OR = 2,2; 95% CI 1,4-3,7). Уровень значимости данной взаимосвязи соответствует $p < 0,05$, так как 95% ДИ OR не включает в себя единицу.

Общее количество НЖК равное 39,5% и более, в группе пациентов СД-1, осложненным ДКА встречается в 66,7% (90/135) ($\chi^2 = 5,10$, $df = 1$, $p = 0,02$). Вероятность развития ДД ЛЖ у больных сахарным диабетом на фоне ДКА при значении НЖК составляющем более 39,5%, возрастает в 2,5 раза (OR = 2,5;

95% CI 1,1-5,57). Уровень значимости данной взаимосвязи соответствует $p < 0,05$, так как 95% ДИ OR не включает в себя единицу.

Коэффициент Н/НН (отношение суммы НЖК к сумме ННЖК) равный менее 0,65 ед., в группе пациентов СД-1, осложненным ДКА встречается в 66,7% (90/135) ($\chi^2 = 1,08$, $df = 1$, $p = 0,003$). Вероятность развития ДД ЛЖ у больных сахарным диабетом на фоне ДКА при значении Н/НН составляющем менее 0,65 ед., возрастает в 3,5 раза (OR = 3,5; 95% CI 1,5-8,1). Уровень значимости данной взаимосвязи соответствует $p < 0,05$, так как 95% ДИ OR не включает в себя единицу.

На основании бинарной логистической регрессии, было получено уравнение вида:

$$K_{\text{НЖК}} = \frac{100\%}{1 + e^{0,16 + 0,6C_{18:2\omega6} + 1,1C_{20:4\omega6} + 1,2\text{НЖК} - 1,7\text{Н/НН}'}}$$

где K_m – вероятность развития нарушения ДД ЛЖ; 0,16 – константа (регрессионный коэффициент b_0); 1,1; 1,2 и 1,7 – нестандартизованные коэффициенты b ; $C_{18:2\omega6}$ – уровень линолевой кислоты, при значениях менее 25,9%, принимающий значение «1», в противном случае – «0»; $C_{20:4\omega6}$ – уровень арахидоновой кислоты, при значениях менее 3,3%, принимающий значение «1», в противном случае – «0»; НЖК – сумма насыщенных жирных кислот при значениях равных 39,5% и более, принимающий значение «1», в противном случае – «0»; Н/НН – коэффициент, характеризующий отношение сумм НЖК к ННЖК при значениях менее 0,65, принимающий значение «1», в противном случае – «0»; e – основание натурального логарифма (e). Вероятность более 50% считали высокой.

На основании анализа уравнения логистической регрессии определена значимость показателей в структуре прогностической модели (табл. 72).

Значимость показателей в структуре прогностической модели

Модель	B	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	Степень свободы	Значимость	Exp (B)
Константа	-0,159	0,552	0,083	1	0,773	0,853
C _{18:2ω6}	-0,600	0,399	2,258	1	0,133	0,549
C _{20:4ω6}	-1,100	0,427	6,633	1	0,010	0,333
НЖК	-1,200	1,181	1,032	1	0,310	0,301
Н/НН	1,729	1,220	2,009	1	0,156	5,637

Чувствительность разработанной прогностической модели составляет 0,51, специфичность – 0,81. Площадь под ROC-кривой составляет 0,66 (95% CI 0,56-0,75). Стандартная ошибка составляет 0,05 (рис. 15)

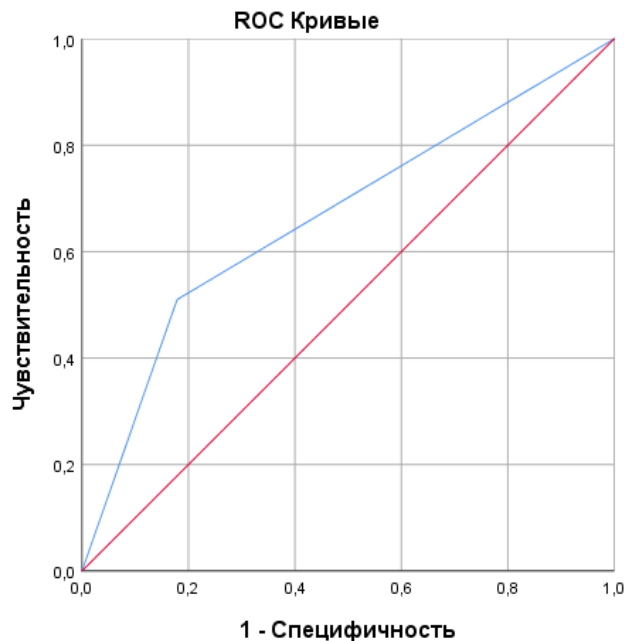


Рис. 15. Площадь под ROC-кривой

10.2. Прогнозирование желудочковых нарушений ритма при диабетическом кетоацидозе

Для определения независимых предикторов развития желудочковых нарушений ритма у больных СД-1, осложненным ДКА проведен дискриминантный анализ. Данный метод позволил быстро и качественно

классифицировать общую совокупность исследуемых параметров и синтезировать адекватную линейную математическую модель. Учет вариабельности всех клинических и параклинических показателей позволил отразить удельный вес влияния каждого показателя на постановку диагноза.

В ходе проведения анализа желудочковых нарушений ритма при диабетическом кетоацидозе у пациентов СД-1 было выделено четыре дискриминантных переменных, позволяющих производить дискриминацию исследованных групп. К ним относятся: ЛП длина (мм), σ (п.ф.), SDNNi (мс) и $C_{14:0}$ (%) (табл.73).

Таблица 73

Критерии равенства групповых средних

Предиктор	λ	F	Статистическая значимость
$C_{14:0}$, %	0,735	47,319	$p < 0,001$
ЛП длина, мм	0,655	34,206	$p < 0,001$
σ , п.ф.	0,622	26,122	$p < 0,001$
SDNNi, мс	0,598	25,130	$p < 0,001$

Примечание: λ – лямбда Уилкса, F – критерий существенности, p – статистическая значимость.

Тест, проведенный с помощью критерия «Лямбда Уилкса» (отличаются ли между собой средние показатели дискриминантных функций во всех группах) показал достоверный результат ($p < 0,001$). Величина F-критерия существенности модели составила более 6,65 при $p < 0,001$, что свидетельствует о высокой прогностической значимости данной математической модели.

Линейная функция классификации для категории «наличие желудочковых нарушений ритма»:

$$d_1 = 1,3 \times \text{ЛП длина} + 0,18 \times \sigma + 0,15 \times \text{SDNNi} + 8,9 \times C_{14:0} - 76$$

Линейная функция классификации для категории «отсутствие желудочковых нарушений ритма»:

$$d_2 = 1,5 \times \text{ЛП длина} + \sigma + 0,18 \times \text{SDNNi} + 11,7 \times C_{14:0} - 89.$$

В каждую модель вносятся значения дискриминантных переменных конкретного пациента и вычисляется ее количественное значение. В какой

модели будет получен наибольший результат к той категории и должен быть отнесен пациент.

Первая дискриминантная функция (d_1) позволяет определить вероятность желудочковых нарушений ритма у пациентов СД-1, осложненным ДКА, с чувствительностью и специфичностью 0,75. Вторая дискриминантная функция (d_2) обладает несколько меньшей чувствительностью - 0,68, но большей специфичностью – 0,82 (рис. 16).

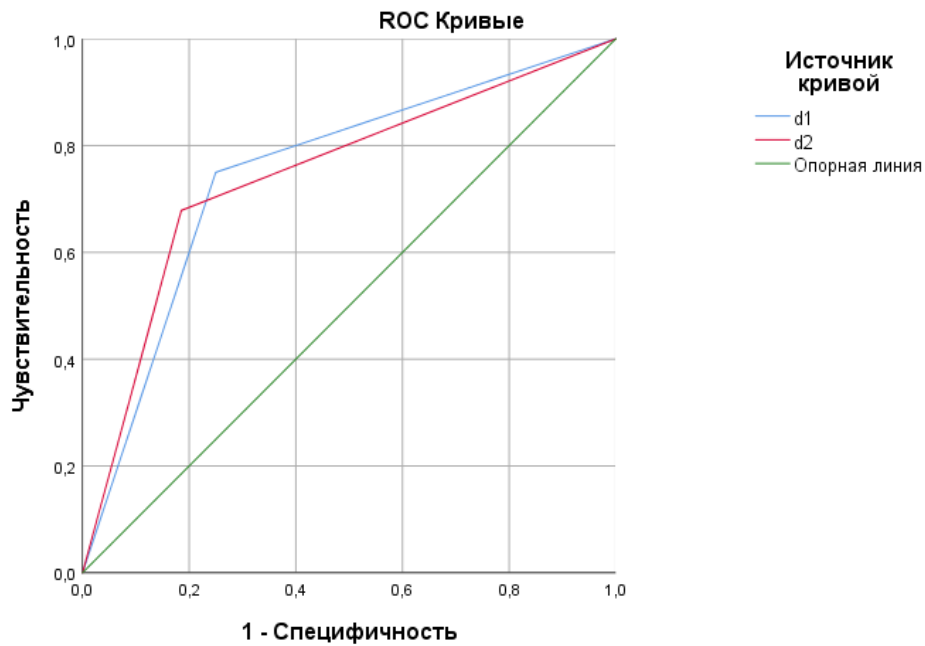


Рис. 16. Площадь под ROC-кривой

Между тем, площадь под ROC-кривой и для первой, и для второй функции практически равна, что позволяет использовать каждую функцию изолированно: при значении дискриминантной функции более 0 следует отнести исследуемый случай к группе пациентов с высокой вероятностью развития желудочковых нарушений ритма, в противном случае – к низкой.

В целом параллельно используемые описанные дискриминантные функции позволяют классифицировать правильно 82,4% исходно сгруппированных наблюдений.

Учитывая тот факт, что одной из основных причин злокачественных аритмий научным сообществом признается наличие структурной патологии

сердца, являющейся следствием в том числе нарушения микроциркуляции и симпатотонии, нами было выполнено принудительное включение в дискриминантный анализ таких показателей, как R_c (внутрисосудистое сопротивление), ММЛЖ (г) и LF/HF [24, 282, 221, 373, 449]. Это позволило сформировать функцию, позволяющую отнести исследуемого пациента к группе с желудочковыми нарушениями ритма:

$$d_3 = 1,6 \times \text{ЛП длина} + 2,9 \times \sigma + 8 \times C_{14:0} + 0,07 \times \text{ММЛЖ} + 2,7 \times R_c + 5,8 \times \text{LF/HF} - 60.$$

Таблица 74

Критерии равенства групповых средних

Предиктор	λ	F	Статистическая значимость
$C_{14:0}, \%$	0,731	49,414	$p < 0,001$
ЛП длина, мм	0,879	18,437	$p < 0,001$
σ , п.ф.	0,864	21,166	$p < 0,001$
R_c	0,930	10,102	$p = 0,002$
ММЛЖ, г	0,927	10,488	$p = 0,002$
LF/HF	0,963	5,202	$p = 0,024$

Примечание: λ – лямбда Уилкса, F – критерий существенности, p – статистическая значимость.

Использование данной дискриминантной функции позволяет увеличить эффективность классификации практически на 3%.

Чувствительность разработанной прогностической модели составляет 0,79, специфичность – 0,78. Площадь под ROC-кривой составляет 0,78 (95% CI 0,68-0,88). Стандартная ошибка составляет 0,05, $p < 0,001$ (рис. 18).

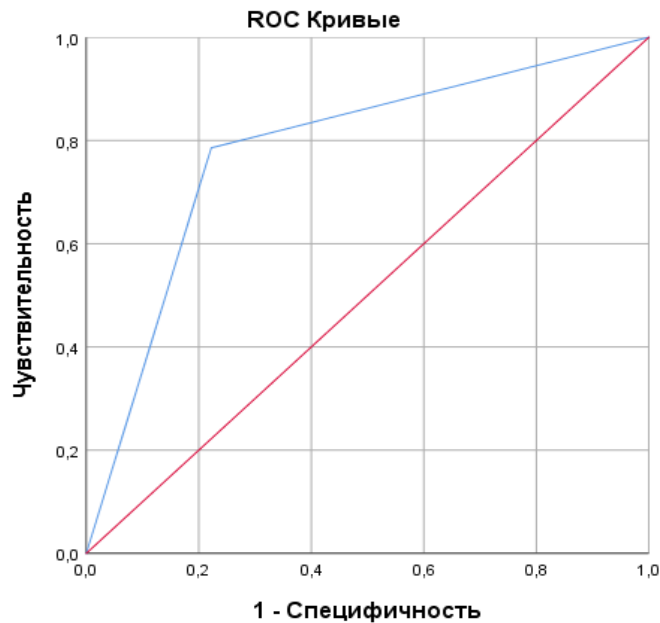


Рис. 17. Площадь под ROC-кривой

Таким образом, на основании выявленных предикторов, нами были разработаны 2 программы для ЭВМ:

1. «Программа для оценки риска развития желудочковых тахикардий» (свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ № 2020667736 от 29.12.2020). Программа предназначена для определения риска желудочковых тахикардий при диабетическом кетоацидозе у больных СД-1. Набор действий создается в специальном режиме работы пользовательского окна, в котором пользователь получает доступ к вводу данных показателей микроциркуляции крови (σ - среднее квадратичное отклонение амплитуды колебаний кровотока от среднего арифметического значение показателя микроциркуляции; R_c - внутрисосудистое сопротивление), variability ритма сердца (LF/HF - показатель баланса симпатической и парасимпатической активности), содержания насыщенной жирной кислоты ($C_{14:0}$ - миристиновая кислота); показателей эхокардиографии (ММЛЖ - масса миокарда левого желудочка; ЛП - длина левого предсердия). Вывод о вероятности развития желудочковых тахикардий также осуществляется в проекции пользовательского окна:

при высоком риске загорается красное окно, при низком риске - зеленое окно.

Программа для определения риска развития желудочковых тахикардий при ДКА

Введите значения:		Оценить	
C14:0	1,8 %	Результат	
Длина ЛП	30 мм	Имеется низкий риск развития желудочковых тахикардий	
б	4,17 п.ф.		
Rc	0,44 мм	Выход	
ММ ЛЖ	166 г		
LF/HF	3,24		
Очистить			
Условные сокращения			
C14:0 - миристиновая кислота; Длина ЛП - длина левого предсердия; б - среднее квадратичное отклонение амплитуды; Rc - внутрисосудистое сопротивление;			

Рис.18 Пример оценки низкого риска желудочковых тахикардий у больных СД-1, осложненным ДКА.

Программа для определения риска развития желудочковых тахикардий при ДКА

Введите значения:		Оценить	
C14:0	2,26 %	Результат	
Длина ЛП	41 мм	Имеется высокий риск развития желудочковых тахикардий	
б	1,17 п.ф.		
Rc	1,39 мм	Выход	
ММ ЛЖ	167 г		
LF/HF	3,08		
Очистить			
Условные сокращения			
C14:0 - миристиновая кислота; Длина ЛП - длина левого предсердия; б - среднее квадратичное отклонение амплитуды; Rc - внутрисосудистое сопротивление;			

Рис. 19 Пример оценки высокого риска желудочковых тахикардий у больных СД-1, осложненным ДКА.

Программа носит прикладной характер, обеспечивает возможность определения риска желудочковых тахикардий у больных СД-1, осложненным кетоацидозом, что позволяет выделить пациентов, угрожаемых в отношении внезапной аритмической смерти, и оптимизировать тактику их ведения и лечения на этапе диабетического кетоацидоза.

Тип реализующей ЭВМ: IBM PC - совместимый ПК. Вид и версия операционной системы: все операционные системы линейки Windows.

Язык программирования: объектно-ориентированный язык программирования Object Pascal (Borland Delphi).

Объем программы для ЭВМ: 544 КБ.

2. «Программа для оценки риска развития диабетической кардиомиопатии» (свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ № 2021610659 от 18.01.2021 г).

Программа предназначена для определения риска развития диабетической кардиомиопатии в первые сутки диабетического кетоацидоза у больных сахарным диабетом 1 типа. Набор действий создается в специальном режиме работы пользовательского окна, в котором пользователь получает доступ к вводу данных показателей микроциркуляции крови ($A_{\text{э}}$ — амплитуда эндотелиальных осцилляций; $A_{\text{д}}$ — амплитуда дыхательных осцилляций; σ — среднее квадратичное отклонение амплитуды колебаний кровотока от среднего арифметического значения показателя микроциркуляции; M — показатель микроциркуляции; $R_{\text{с}}$ — внутрисосудистое сопротивление), содержания жирных кислот ($C_{18:2\omega6}$ — линолевая кислота; $C_{20:4\omega6}$ — арахидоновая кислота; НЖК — сумма насыщенных жирных кислот; Н/НН — отношение суммы насыщенных к ненасыщенным жирным кислотам). Вывод о вероятности развития диабетической кардиомиопатии также осуществляется в проекции пользовательского окна: при высоком риске загорается красное окно, при низком риске — зеленое окно.

Программа для определения риска развития диабетической кардиомиопатии на фоне ДКА ... X


Введите значения:		Оценить	
Аэ	0,16 п.ф.	Результат	
Ад	0,24 п.ф.	Высокий риск развития диабетической кардиомиопатии	
б	1,13 п.ф.	Очистить	
М	6,75 п.ф.		
Рс	0,97 п.ф.		
C18:2W6	2,39 %	Выход	
C20:4W6	2,93 %		
НЖК	44,81 %		
Н/НН	0,81		

Условные сокращения

Аэ - амплитуда эндотелиальных осцилляций
 Ад - амплитуда дыхательных осцилляций;
 б - среднее квадратичное отклонение амплитуды
 М - показатель микроциркуляции;

Рис.20. Пример оценки высокого риска развития ДКМП у больных СД-1, осложненным ДКА

Программа для определения риска развития диабетической кардиомиопатии на фоне ДКА ... X

Введите значения:		Оценить	
Аэ	менее 0,6 п.ф.	Результат	
Ад	менее 0,3 п.ф.	Низкий риск развития диабетической кардиомиопатии	
б	менее 1,5 п.ф.	Очистить	
М	менее 8,3 п.ф.		
Рс	менее 0,7 п.ф.		
C18:2W6	25,9 и более %	Выход	
C20:4W6	менее 3,3 %		
НЖК	менее 39,5 %		
Н/НН	менее 0,65		

Условные сокращения

Аэ - амплитуда эндотелиальных осцилляций
 Ад - амплитуда дыхательных осцилляций;
 б - среднее квадратичное отклонение амплитуды
 М - показатель микроциркуляции;

Рис.21. Пример оценки низкого риска развития ДКМП у больных СД-1, осложненным ДКА

Программа носит прикладной характер, обеспечивает возможность определения риска развития диабетической кардиомиопатии в первые сутки диабетического кетоацидоза у больных сахарным диабетом 1 типа, что позволяет выделить пациентов, угрожаемых в отношении формирования сердечной недостаточности, и оптимизировать тактику их ведения и лечения на этапе диабетического кетоацидоза.

Тип реализующей ЭВМ: IBM PC - совместимый ПК.

Язык программирования: объектно-ориентированный язык программирования Object Pascal (Borland Delphi).

Вид и версия операционной системы: все операционные системы линейки Windows.

Объем программы: 544 Кб.

ГЛАВА 11

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Следствием осложнения СД-1 — диабетического кетоацидоза является острая декомпенсация всех видов обмена веществ в организме, проявляющаяся резкой гипергликемией и повышением уровня кетоновых тел в крови и появлением кетоновых тел в моче, а также развитием метаболического ацидоза [65]. Именно, с метаболической точки зрения главными признаками ДКА являются следующие состояния: накопление органических кислот, β -оксибутирата и ацетоацетата; увеличение концентрации ацетона в сыворотке крови; резкое увеличение концентрации сахара в крови. Кетоновые тела являются дополнительным источником энергии при голоде и стрессе, в т.ч. для кардиомиоцитов [114].

Известно, что патогенез миокардиальных нарушений включает несколько основных механизмов: повреждение кардиомиоцитов, микроциркуляторные и нейровегетативные нарушения [89].

Результаты многих исследований демонстрируют влияние ремоделирования сердца на развитие и прогрессирование сердечной недостаточности и возникновение аритмий, что определяет сердечно-сосудистую смертность [221, 241]. Морфологической основой ремоделирования ЛЖ являются изменения, которые происходят на всех структурной уровнях организации сердца, в т.ч. молекулярном, клеточном. Это является причиной развития интерстициальных изменений миокарда, проявляющиеся в изменениях формы, размера и функциональных возможностей сердца как следствие воздействия патологического фактора [13, 16, 84, 170, 19, 70, 221, 351].

В большом количестве исследований продемонстрированы систоло-диастолические взаимоотношения при сердечной недостаточности [71, 72, 152, 221, 373, 449], при этом нарушению диастолической функции левого желудочка отводится даже большая роль, чем систолической [152, 98, 373, 449]. Именно диастолические свойства миокарда определяют функциональный резерв сердца [221].

По современным представлениям, ремоделирование миокарда является универсальной компенсаторно-приспособительной реакцией, структурно-функциональной адаптацией сердца в ответ на повышенную гемодинамическую нагрузку и нейрогуморальную активацию [241, 260, 340, 341, 425].

Для возникновения злокачественных желудочковых тахикардий также признается наличие структурной патологии сердца [24, 282, 221, 373, 449].

В нашем исследовании выявлено, что при диабетическом кетоацидозе, по мере утяжеления степени ДКА нарушение диастолической функции ЛЖ регистрируются чаще. При проведении стандартного эхокардиографического исследования нарушения диастолического наполнения были выявлены у 51 (37,7%) пациентов СД-1 с ДКА. Чаще ДДЛЖ выявлялась при ДКА умеренной и тяжелой степени — 28 человек (65,1%) в отличие от пациентов с СД-1, осложненным легким ДКА — 23 (25,8%).

В настоящее время существуют разноречивые представления о связи ДД ЛЖ и компенсации углеводного обмена [345]. По данным одних авторов, на изменение диастолической функции ЛЖ при СД оказывают влияние не только стаж заболевания, но и степень компенсации процесса [218]. Несмотря на то, что на сегодняшний момент роль компенсации процесса в развитии ДД ЛЖ остается неоднозначной и требует дальнейших исследований, нами получены более частую встречаемость ДД ЛЖ у больных СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени, что вероятно указывает на роль метаболических нарушений системного и локального характера (в миокарде),

а также гипергликемии в развитии дисфункции миокарда, влияющих на его ригидность.

По мнению From A.M. (2010), пациенты СД с диастолической дисфункцией ЛЖ имели более высокий риск развития ХСН в последующие 5 лет, чем пациенты без диастолической дисфункции (36,9% против 16,8%, $p < 0,001$) [336].

По данным литературы, частота выявления «изолированной» ДД при СД находится в диапазоне от 23 до 75% [1]. Следствием выявления ДД ЛЖ является увеличение левого предсердия, что повышает вероятность развития аритмий [117, 142]. Эти данные подтверждают существовавшее мнение, что связь диабета и внезапной сердечной смерти (ВСС) лежит в аритмогенном характере сахарного диабета [142, 269]. В связи с этим, интересным представляется изучение частоты и характера аритмий при ДКА.

В нашем исследовании, нарушения ритма сердца встречались у 45% (61 чел.). При этом в 60,7% случаев нарушения ритма были представлены суправентрикулярными аритмиями, в 26,2% - желудочковой экстрасистолией и у 13,1% больных наблюдались смешанный нарушения ритма сердца: наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия. Нарушений проводимости по данным холтеровского мониторирования у больных СД-1, осложненным ДКА зарегистрировано не было. Выявление ДД ЛЖ увеличивало число пациентов СД-1, осложненным ДКА с выявленными нарушениями ритма сердца до 98% случаев, в структуре которых преобладали желудочковые аритмии 62% (из них - 8% это смешанные нарушения ритма).

Известно, что желудочковые нарушения ритма (ЖНР) с одной стороны являются одним из факторов, способным провоцировать ВСС, с другой - являются непосредственной причиной развития и прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) [57, 117].

Учитывая полученные данные, и тот факт, что основным патогенетическим механизмом в развитии нарушений ритма при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы является мощная активация

симпато-адреналовой системы [413, 414], нами были изучены основные спектральные, временные и геометрические показатели variability ритма сердца (BPC) при диабетическом кетоацидозе, в том числе в зависимости от тяжести ДКА.

Полученные данные свидетельствуют о дисбалансе в функционировании двух отделов вегетативной нервной системы при ДКА с преобладанием симпатической активности и снижением защитных вагусных влияний на сердечный ритм. Анализ параметров BPC по коротким участкам демонстрирует наиболее существенное снижение спектральных показателей при ДКА умеренной и тяжелой степени. При длительной регистрации ЭКГ у всех больных СД-1, осложненным ДКА отмечается снижение всех временных показателей и геометрических показателей, также более выраженные при ДКА умеренно-тяжелой степени. Зарегистрированные изменения свидетельствуют о наличии вегетативного дисбаланса, с преобладанием симпатических влияний на сердечный ритм и снижением защитного вагусного контроля сердечной деятельности, преимущественно при ДКА умеренной и тяжелой степени [38].

Исследователи однозначно утверждают, что снижение спектральных и временных параметров BPC приводит к высокому риску развития неблагоприятных исходов: увеличение функционального класса сердечной недостаточности, возникновение жизнеопасных нарушений ритма и внезапной смерти [57, 229]. При этом наибольшей прогностической значимостью по коротким участкам ЭКГ обладают спектральные показатели BPC, а по длинным – временные параметры [229].

Повышенная активность симпатического отдела ВНС у больных СД-1, осложненным ДКА способствовала повышению ЧСС. В большей степени это характерно для пациентов СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени. Средняя ЧСС (90 [79; 93] в мин.) по данным СМЭКГ в этой группе была статистически значимо выше, чем у здоровых (64,0 [60,0; 68,0] в мин.),

что может являться дополнительным механизмом ремоделирования сердца. Необходимо отметить, что средняя ЧСС при ДКА и наличии ДД ЛЖ составила — 92 [78; 94] в мин. Известно, что увеличение ЧСС сопровождается повышением потребности миокарда в кислороде, оказывает прямое токсическое действие на кардиомиоциты, ускоряет развитие апоптоза, способствует патологическому ремоделированию ЛЖ и, соответственно, развитию сердечной недостаточности [54, 158, 343], стимулировать развитие эндотелиальной дисфункции [158, 343]. Кроме того, тахикардия рассматривается как самостоятельный, независимый фактор риска сердечно-сосудистых осложнений [158, 331].

Как уже было сказано выше, желудочковые аритмии встречались значительно чаще при ДКА с ДД ЛЖ (62%), которая в свою очередь чаще выявлялась у больных СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени (65,1%) [192]. В нашем исследовании установлено, что у пациентов с желудочковыми аритмиями некоторые временные и геометрические показатели ВРС были существенно ниже, чем у больных с наджелудочковыми нарушениями ритма и без аритмий. Так показатель SDNN, используемый для оценки общей ВСР, в группе ДКА и имеющих желудочковые нарушения ритма сердца, был на 17% ниже аналогичного параметра больных СД-1, осложненным ДКА с наджелудочковыми нарушениями ритма и без нарушения ритма сердца ($p < 0,001$). SDANN, отражающий низкочастотный компонент ВРС у этой же группы пациентов был на 18,7% ($p = 0,021$) и 27,1% ($p = 0,005$), соответственно, ниже аналогичных показателей больных с наджелудочковыми нарушениями ритма и без аритмий. Обращает на себя внимание, что спектральный параметр HF, также отражающий вагусную активность, у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма сердца, данный показатель был снижен на 21,6% и 29,6% соответственно,

относительно аналогичных параметров больных с наджелудочковыми нарушениями ритма сердца и без нарушений ритма сердца ($p < 0,001$). Напротив, спектральный параметр LF, также отражающий симпатическую активность, и, коэффициент LF/HF, свидетельствующий о соотношении симпатической и вагусной активности, преобладали над таковыми значениями исследуемых групп. Так величина LF был на 1,6% выше при ДКА с желудочковыми нарушениями ритма сердца по сравнению с пациентами без таковых ($p = 0,039$), а, коэффициент LF/HF у данной исследуемых в 1,2 раза превышал данный показатель лиц контроля ($p < 0,001$) и в 1,3 раза с наджелудочковыми нарушениями ритма.

Полученные данные свидетельствуют, что в генезе желудочковых нарушений ритма у больных СД-1, осложненным ДКА возможную роль играет вегетативный дисбаланс с симпатотонией [192, 38]. Известно, что катехоламины в избыточном количестве дестабилизируют клеточные мембраны кардиомиоцитов, способствуя развитию электрической нестабильности миокарда и аритмиям [56, 183, 57, 142]. Структурно-функциональные изменения миокарда в свою очередь приводят к замедленной и фрагментированной, электрически неоднородной активации предсердий и желудочков, обуславливая тем самым развитие сердечных аритмий [269]. В то же время и аритмии при длительном существовании могут приводить к ремоделированию миокарда [57, 142, 311].

Можно предположить, что наряду с высоким уровнем симпатикотонии, уязвимость миокарда к аритмиям обусловлена и значительным снижением вагусной, что в свою очередь ослабляет защиту кардиомиоцитов от дестабилизирующего воздействия избытка катехоламинов у этой категории больных [57, 311]. Кроме того, зарегистрированные процессы ремоделирования миокарда самостоятельно проявляются формированием

электрических изменений [54, 57]. По мере утяжеления степени тяжести ДКА нами были зарегистрированы процессы ремоделирования миокарда с формированием ДД ЛЖ [192]. Известно, что довольно часто структурно-функциональные изменения миокарда в виде ДД ЛЖ, увеличения размеров толщины стенок и массы миокарда ЛЖ, дилатация полостей сердца различного генеза (инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, миокардит, кардиомиопатии) являются причиной электрической нестабильности миокарда и служат основой развития сердечных аритмий [24, 54, 57, 166, 138, 117].

Таким образом, несмотря на то, что подавляющее количество нарушений сердечного ритма в нашем исследовании не являлись угрожаемыми для жизни, их существование может вносить дополнительный вклад в развитие кардиогемодинамических расстройств при ДКА, и, соответственно, требует своевременной коррекции.

Полученные нами данные совпадают с исследованиями Просяник В.И. (2017 г.), которая отмечает наличие процессов ремоделирования миокарда у пациентов СД-1 с наличием нарушения вегетативного баланса [120].

Дальнейшим этапом нашего исследования явилась оценка параметров микроциркуляции у больных СД-1 на фоне ДКА. Нами выявлено, что у пациентов СД-1, осложненным ДКА имеются нарушения базового микроовотока, характеризующееся повышением величины перфузии (ПМ) и среднеквадратичного отклонения (σ) наряду с снижением коэффициента вариации кровотока (K_v) [77, 134]. Среднеквадратичное отклонение и коэффициент вариации дают представление о состоянии функционирования регуляторных систем микроциркуляции [17, 22, 92, 93, 91]. Достоверное увеличение данных показателей в группе больных СД-1, осложненным ДКА обусловлено снижением функционирования механизмов активного контроля микроциркуляции (эндотелиального, миогенного, нейрогенного), что может являться причиной гипоксии миокарда.

Проведенный нами вейвлет анализ подтверждает вышесказанное утверждение, и демонстрирует снижение миогенных осцилляций в группе больных СД-1, осложненным ДКА по сравнению с здоровыми лицами, снижение вклада амплитуды миогенной (A_m) волны у пациентов с СД-1, осложненным ДКА в 1-е и 10-е сутки по сравнению с группой больных с СД-1 без ДКА. Максимально эти изменения выражены в 1-сутки ДКА наряду с увеличением вклада пульсовых осцилляций (A_c). Это свидетельствует о снижении микроциркуляторного давления и, возможно, ухудшении венозного оттока, наряду с увеличением притока в МЦР артериальной крови. Необходимо отметить, что в сравнении с контрольной группой статистически значимая разница получена только в 1-е сутки госпитализации больных СД-1, осложненным ДКА. Данный показатель был ниже аналогичного контрольной группы на 34% ($p = 0,034$). Что касается, эндотелиальной составляющей тонуса сосудов, то выявлено отклонение в сторону снижения вклада эндотелиальных осцилляций в 1-е сутки госпитализации, и наоборот, преобладание – в 5-е и 10-е сутки. Максимальное значение внутрисосудистого сопротивления (R_c) было зарегистрировано в 1-е сутки госпитализации. Данный параметр превышал соответствующую величину контрольной группы на 34,3% ($p=0,003$) и больных СД-1 без ДКА на 54,1% ($p < 0,001$).

В нашем исследовании обращает на себя внимание очень большой диапазон вариации значений базального микрокровотока. В связи с чем, интересным фактом явилась выявленная зависимость выраженности микроциркуляторных расстройств с степенью тяжести ДКА. При сравнении параметров базовой микроциркуляции при ДКА легкой степени и ДКА умеренно-тяжелой степени выявлено статистически значимое снижение всех параметров у последних. Максимально выраженное снижение показателя средней перфузии (M) регистрировалось в 1-е сутки ($p<0,001$). Среднеквадратичное отклонение колебаний перфузии (σ) имело минимальное значение на 5-е сутки ($p<0,001$), а коэффициент вариации был снижен на протяжении всего периода госпитализации ($p<0,001$). Это свидетельствует о

снижении перфузии, модуляции кровотока только при ДКА умеренной и тяжелой степени. Сравнивая состояние механизмов регуляции микроциркуляции по величинам амплитуд «пассивных» и тонусформирующих звеньев модуляции кровотока, выявлено, что при утяжелении степени тяжести ДКА увеличивается вклад в общую модуляции кровотока дыхательных и пульсовых колебания и снижается вклад «активных»: эндотелиальных и миогенных колебаний. В свою очередь, это говорит о снижении микроциркуляторного давления и, возможно, ухудшении венозного оттока, наряду с увеличением притока в микроциркуляторное русло артериальной крови.

Известно, что осцилляции миогенного диапазона отображают активность миоцитов прекапиллярных сфинктеров и прекапиллярных метартериол и являются ведущим механизмом регуляции числа функционирующих кожных капилляров [90, 92, 104, 196]. Поэтому увеличение данного показателя свидетельствует об увеличении числа функционирующих капилляров, вазодилатации прекапилляров, и, как следствие, усилении нутритивного кровотока. Подтверждением этому является снижение МТ, который является последним звеном контроля микрокровотока перед капиллярным руслом нутритивного кровотока.

В то же время наблюдалась активация иного регуляторного компонента – амплитуд осцилляций эндотелиального генеза, которые в среднем в 1-е сутки ДКА легкой степени увеличивались на 37,2% ($p=0,026$) по отношению к данным этого показателя контрольной группы и на 34,8% ($p<0,001$) в сравнении с аналогичным параметром больных СД-1 без ДКА. Максимальные значения Аэ регистрировались на 10-е сутки лечения у данной когорты пациентов. Увеличение вазомоторных амплитуд является индикатором снижения периферического сопротивления [23, 90].

Вейвлет-анализ позволил установить, что амплитуда нейрогенных колебаний в переменной составляющей ЛДФ-грамм не изменялась на

протяжении всего периода госпитализации в стационаре. При этом вклад осцилляций нейрогенного генеза снизился на 53,1% ($p=0,004$), 42,5% ($p=0,029$) и 53% ($p=0,006$) соответственно в 1-е, 5-е и 10-е сутки лечения пациентов СД-1, осложненным ДКА легкой степени по сравнению с контрольной группой. Аналогичная тенденция наблюдалась и при сопоставлении с параметрами пациентов СД-1 без ДКА. Разница в этих группах составила 76,4%, 64,1% и 76% ($p<0,001$). Соответственно нейрогенный тонус микрососудов в 1-е сутки наблюдения повысился до 43,35 (27,27;60,87) п.ф. Последняя величина превышала таковую 1 и 2 групп в 1,7 и 1,4 раз соответственно ($p<0,001$). Уменьшение амплитуды нейрогенных колебаний также является индикатором увеличения сопротивления и уменьшения кровотока по артериоло-веноулярным шунтам [23, 90]. Полученные данные свидетельствуют об увеличении тонуса гладких мышц артериоло-веноулярных шунтов, и, соответственно, уменьшение тока крови по ним с перераспределением кровотока в сосуды обменного типа.

Следствием вышеперечисленного явилось и снижение показателя ПШ на 5-е сутки лечения диабетического кетоацидоза в сравнении с аналогичным показателем 1 суток исследуемой группы. Данный параметр демонстрирует вклад относительной доли шунтового кровотока в общую локальную гемодинамику. Известно, что уменьшение показателя шунтирования меньше 1 означает поступление основного объема крови, проходящего через микроциркуляторное русло, в нутритивное звено микроциркуляции [17, 90, 92, 93, 91, 206, 200].

Увеличение вклада миогенных осцилляций в ЛДФ-грамму отражает снижение тонуса прекапиллярных сфинктеров, способных регулировать приток крови в нутритивное русло [23, 200]. Таким образом ситуация, связанная с одной стороны — снижением тонуса прекапилляров, а с другой стороны — увеличением нейрогенного тонуса, является благоприятной для преимущественного потока крови через капилляры.

Увеличение амплитуды пульсовой волны при повышении перфузии (М), регистрируемые у пациентов СД-1, осложненным ДКА легкой степени на протяжении всего периода госпитализации, означает увеличение притока в микроциркуляторное русло артериальной крови.

Увеличение амплитуды дыхательной волны в 1-е и 5-е сутки лечения пациентов СД-1, осложненным ДКА легкой степени по сравнению с аналогичным параметром больных СД-1 без ДКА указывает на снижение давления в микроциркуляторном русле. В свою очередь, это приводит к ухудшению оттока крови из микроциркуляторного русла и может сопровождаться застоем крови в веноулярном звене. Резюмируя вышесказанное, можно сделать вывод, что возрастание амплитуды дыхательной волны, наряду с увеличением показателя микроциркуляции (ПМ), свидетельствует о застойных явлениях в микроциркуляторном русле. Необходимо отметить, что к 10-м суткам госпитализации данный показатель снижается, что свидетельствует об улучшении оттока крови и снижению давления в микрососудистом русле.

При расчете индекса (ИФМ), характеризующего эффективность регуляции модуляций в системе микроциркуляции, нами выявлено снижение данного показателя в среднем в 3,4 раза по сравнению с здоровыми лицами ($p < 0,001$) и в 1,5 раза ($p < 0,001$) – с величиной пациентов СД-1 без ДКА.

В нашем исследовании, общая мощность спектра флаксмоций была статически значимо увеличена на протяжении всего периода лечения ждиабетического кетоацидоза легкой степени в сравнении с этой величиной здоровых лиц и пациентов с СД-1 без ДКА.

Высокий уровень перфузии тканей при оценке базовой микроциркуляции и высокие амплитуды активных механизмов регуляции кровотока: эндотелиальных и миогенных ритмов, на фоне повышенных значений амплитуд дыхательных свидетельствует об оптимальном кровенаполнении микроциркуляторного русла и нарушении оттока со

стороны венул. Данное нарушение гемодинамики встречается в 1-5 сутки госпитализации пациентов СД-1, осложненным ДКА легкой степени.

Это позволяет считать подобный тип ЛДФ-граммы наиболее физиологически оптимальным и сбалансированным, что находит подтверждение в высоком относительно других групп значении ИФМ.

Анализ базального кровотока и частотных колебаний скорости кожного кровотока при ДКА умеренной и тяжелой степени в 1-е сутки госпитализации демонстрирует диаметрально противоположный результат. Так показатель микроциркуляции, средне-квадратическое отклонение (σ) и коэффициент вариации (K_v) были статистически значимо снижены в 1,4 раза ($p < 0,001$), в 1,7 раз ($p < 0,001$) и 1,2 раза ($p = 0,006$) соответственно по сравнению с контрольной группой, и, на 28,9% ($p < 0,001$), 46,8% ($p < 0,001$) и 43,9% ($p < 0,001$) соответственно по сравнению с аналогичным параметром пациентов СД-1 без ДКА. Это свидетельствует о снижении перфузии микроциркуляторного русла и угнетении активных вазомоторных механизмов модуляции тканевого кровотока.

Детальный анализ функционирования микроциркуляторного русла, проводимый на втором этапе обработки доплерограмм базального кровотока при исследовании структуры ритмов колебаний перфузии крови, подтверждает эту гипотезу. При анализе амплитудно-частотных характеристик ЛДФ-грамм данного типа выявлено существенное доминирование высокочастотных компонентов флуктуации тканевого кровотока. Известно, что дыхательные волны в ЛДФ-грамме обусловлены периодическими колебаниями давления в венозном отделе микроциркуляторного русла, генерируемыми дыхательными экскурсиями грудной клетки [23]. Выявленное нами увеличение амплитуды дыхательной волны указывает на затрудненный отток из венул, что может привести к застойным явлениям в данном отделе микрососудистого русла. Пульсовая

волна связана с кардиоритмами и с током крови приходит в микроциркуляторное русло со стороны артерий. Амплитуда пульсовой волны зависит от смены систолического и диастолического давления, приводящее к изменению скорости движения эритроцитов в микрососудах [23, 93]. Следовательно, изменение амплитуды пульсовой волны прямо пропорционально изменению притока крови в системе микроциркуляции.

Снижение амплитуд миогенных и эндотелиальных колебаний в ЛДФ-грамме, максимально выраженные в 1-е сутки госпитализации пациентов СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени, свидетельствует о вазоконстрикции.

В то же время наблюдалась активация иного регуляторного компонента – амплитуд осцилляций эндотелиального генеза, которые в среднем в 1-е сутки ДКА легкой степени увеличивались на 37,2% ($p=0,026$) по отношению к данным этого показателя контрольной группы и на 34,8% ($p<0,001$) в сравнении с аналогичным параметром больных СД-1 без ДКА. Максимальные значения Аэ регистрировались на 10-е сутки лечения у данной когорты пациентов.

Наблюдаемое увеличение амплитуд дыхательных и пульсовых волн относительно значений данных показателей у других групп, наряду со сниженным влиянием вазомоторного компонента, свидетельствует о высоком притоке крови со стороны артериол, связанным с вазодилатацией и затрудненным оттоком крови со стороны венул, что приводит к гиперемии тканей и застою крови в микроциркуляторном русле у этой когорты пациентов.

Индекс флаксмоций и показатель сосудистого тонуса существенно снижаются у данной когорты пациентов. Так, в 1-е сутки госпитализации исследуемые показатели были в 5,4 раз ($p<0,001$) и в 2,6 раз ($p=0,001$) ниже таковых значений контрольной группы, и, в 2,6 раз ($p=0,044$) и 2,4 раза

($p=0,001$) соответственно изучаемым показателям больных СД-1 без ДКА. Максимальные значения величины R_s были зарегистрированы в 1-е сутки госпитализации и превышали таковые показатели контрольной группы и больных СД-1 без ДКА на 133% и 234% ($p<0,001$) соответственно. Все это свидетельствует о выраженных гемодинамических расстройствах, сопровождаемых реологическими сдвигами, угнетением тканевого кровотока, сопровождаемое локальными стазами и резким нарушением проницаемости стенки микрососудов. Угнетение вазомоторного механизма и смещение доминанты регуляции микрокровоотока в высокочастотную область привело к снижению показателя ИФМ ($0,87\pm 0,03$), что достоверно меньше по сравнению с таковыми у пациентов СД-1, осложненным ДКА легкой степени.

Обращает на себя внимание наличие выявленных корреляционных взаимосвязей между параметрами микроциркуляции с структурными эхокардиографическими показателями у пациентов СД-1, осложненным ДКА не зависимо от степени тяжести ДКА. Так, наибольшее количество взаимосвязи выявлено с такими показателями, характеризующие объемные и линейные размеры миокарда ЛЖ (КСО ЛЖ, КСР ЛЖ, КДО ЛЖ, ММЛЖ, ТЗЛЖ). Оценивая взаимосвязь диастолической функции левого желудочка и параметры микроциркуляции, нами были выявлены изменения, характерные только для пациентов СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени. Так, эхокардиографический параметр E имел прямую связь с показателем микроциркуляции (M) ($\rho = 0,43$; $p = 0,004$) и индексом флаксмоций (ИФМ) ($\rho = 0,32$; $p = 0,004$) и обратную связь средней силы с величиной миогенного тонуса (MT) ($\rho = -0,39$; $p = 0,009$). Показатель A , характеризующий максимальную скорость потока атриального наполнения левого желудочка, имел обратную связь средней силы с максимальной амплитудой эндотелиальных осцилляций ($Aэ$) ($\rho = -0,38$; $p = 0,01$) и вкладом осцилляций эндотелиального диапазона в общий спектр мощности ($Aэ, \%$) ($\rho = -0,41$; $p = 0,006$). Время изоволюметрического расслабления (IVRT) имело прямую

зависимость средней силы с вкладом дыхательных амплитуд в общий мощность спектра ($\rho = 0,37$; $p = 0,01$). Это вероятно свидетельствует о существовании гемодинамической нагрузки на миокард.

Таким образом, обобщив результаты исследования микрогемодициркуляции у пациентов СД-1, осложненным ДКА, мы выявили зависимость изменений в микроциркуляторном звене от степени тяжести ДКА, и влияние данных изменений на структуру и функцию миокарда ЛЖ. При легком ДКА для микроциркуляции в целом характерно увеличение тканевой перфузии, повышение колебаний тонус-формирующих звеньев модуляции микрокровотока, за счет эндотелиальных осцилляций, наряду с преобладанием «пассивных» звеньев регуляции, о чем свидетельствует увеличение вклада пульсовой волны. При утяжелении степени тяжести ДКА выявлено снижение тканевой перфузии и уменьшение вариабельности микрогемодинамики. Регуляция сосудистого тонуса у пациентов СД-1, осложненным ДКА страдает в большей степени за счет увеличения вклада в общую модуляцию кровотока пассивных механизмов: дыхательных и пульсовых колебаний и снижения – «активных»: эндотелиальных и миогенных колебаний.

Анализ корреляционных взаимоотношений между показателями вариабельности ритма сердца и величинами базовой микроциркуляции у больных СД-1, осложненным ДКА, также демонстрирует разнонаправленные связи. Так, спектральный показатель LF связывала обратная связь умеренной силы с параметром среднего колебания кровотока (σ) ($\rho = -0,44$; $p < 0,001$), а HF – прямая связь умеренной силы с показателем средней перфузии (M) ($\rho = 0,36$; $p < 0,001$) и коэффициентом вариации (Kv) ($\rho = 0,34$; $p < 0,001$) у всех пациентов независимо от степени тяжести ДКА. Отношение LF/HF, характеризующий баланс вегетативной нервной системы был обратно связан с σ ($\rho = -0,21$; $p = 0,01$).

Таким образом, вегетативный дисбаланс с преобладанием тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы, является одним из механизмов микроциркуляторных расстройств при диабетическом кетоацидозе.

Следует сделать вывод, что по мере увеличения тяжести ДКА можно выделить две фазы изменения состояния МЦР: фазу компенсации с активной адаптацией, включающую эндотелиальные и нейрогенные механизмы и фазу декомпенсации с адаптивным механизмом, обеспечивающим эффективность кровотока через улучшение оттока крови, его шунтирование и активацию миогенного компонента регуляции.

По результатам многочисленных исследований установлено, что наиболее частыми причинами диастолической дисфункции при СД являются метаболические изменения в миокарде, миоцитолиз, интерстициальный фиброз, развитие микроангиопатий, увеличение миокардиальной жесткости [13, 183]. С патофизиологической точки зрения нарушение способности миокарда адекватно расслабляться объясняется увеличением ригидности (жесткости) миокарда, снижением его эластических свойств, обусловливается торможением окислительного фосфорилирования, снижением уровня АТФ [183]. Возможная причина снижения связана с повреждающим действием свободных жирных кислот (ЖК) и промежуточных продуктов их окисления на деятельность клеточных органелл, контролирующих транспорт ионов, особенно ионов кальция. В результате происходит кальциевая перегрузка кардиомиоцитов и нарушение процессов расслабления миокарда ЛЖ [211, 79, 183].

Известно, что токсическое действие гипергликемии обусловлено при СД накоплением в тканях продуктов неферментативного гликозилирования и образованием крайне реакционно-способных свободных радикалов, ослаблением антиоксидантной защиты и развитием окислительного стресса [53, 78, 48, 44].

Хорошо известно, что энергообеспечение миокарда связано с его субстратным метаболизмом. В норме основным источником энергии в миокарде, обеспечивающим большое количество свободных макроэргов, являются ЖК, покрывающие 60-70% потребности миокарда в энергии [387, 209, 16].

В нашем исследовании, при изучении энергетического метаболизма при диабетическом кетоацидозе выявлены нарушения в обмене адениловых нуклеотидов эритроцитов, при этом наиболее глубокие сдвиги в субстратном и энергетическом метаболизме отмечаются при ДКА умеренной и тяжелой степени и наличием ДД ЛЖ [136, 182, 187]. С учетом полученных результатов нами был сделан вывод, что при ДКА имеет место синдром нарушения утилизации жирных кислот, характеризующийся накоплением в крови НЭЖК при одновременном снижении уровня глицерола, а также снижением содержания в эритроцитах АТФ и повышением АМФ [76, 96, 97]. Это подтверждается полученными нами данными. Так, уровень АТФ при ДКА снижался на 61,2% по сравнению с контролем, и на 50% по сравнению с аналогичным показателем группы больных СД-1 без ДКА. Однонаправленные, не менее выраженные изменения выявлены и по содержанию в эритроцитах АДФ. Напротив, показатели АМФ в эритроцитах крови больных СД-1, осложненным ДКА повышались. Коэффициент ЭЗЕ, являющийся интегральным показателем обмена адениловых нуклеотидов и способный оценить соотношение энергосинтезирующей и энергоутилизующей систем клеток [54], снижался у больных СД-1, осложненным ДКА в 2,4 раза по сравнению как с здоровыми лицами, так и больных СД-1 без ДКА. Снижение данной величины указывает, с одной стороны на возможности энергетической системы поддерживать необходимый уровень синтеза макроэргов, а с другой – на активность распада

АТФ и АДФ в результате их усиленного расхода на энергетические потребности [148]. Таким же информативным показателем изменения в системе макроэргов является «фосфатный потенциал», характеризующий соотношение АДФхАМФ/АТФ [36]. При ДКА этот показатель увеличивался практически в 2 раза по сравнению с лицами контрольной группы и пациентами СД-1 без ДКА. Такое повышение фосфатного потенциала указывает на интенсивность синтеза макроэргов в эритроцитах, являясь компенсаторным механизмом усиленного синтеза АТФ [36].

ЖК являются основным субстратом тканевого дыхания в нормально функционирующем миокарде, при этом окисление жирных кислот идет только аэробным путем. При различных условиях происходит ингибирование утилизации жирных кислот кардиомиоцитами, что приводит к увеличению их содержания как в тканях, так и в сыворотке крови [54]. Избыток свободных ЖК в организме всегда отражается на метаболизме клеток сердца и может приводить к нарушению генерации энергии и, возможно, к формированию дистрофии миокарда [54, 455]. Действие ЖК формирует состояние, которое можно назвать метаболическим стресс-синдромом, основу которого составляет токсическое действие НЭЖК на клеточные структуры [199, 455]. Избыток жирных кислот повышает потребление миокардом кислорода, приводит к разобщению окислительного фосфорилирования, торможению митохондриальных ферментов и снижению скорости энергообеспечения мышечного сокращения [455, 54]. Нами было установлено существенное повышение уровня НЭЖК в крови больных СД-1, осложненным ДКА, достигая максимальных значений у пациентов СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени, а также наличием ДД ЛЖ. Содержание глицерола в крови, напротив, уменьшалось во всех перечисленных выше группах ($p < 0,001$). Уровень глицерола в крови у больных СД-1, осложненным

ДКА в 1,7 раз меньше такового значения здоровых лиц ($p < 0,001$) и в 1,2 раза пациентов СД-1 без ДКА ($p = 0,012$).

Таким образом, ДКА приводит к энергетическому дефициту в миокарде. Индикатором степени повреждения энергетического обмена клеток можно считать уровень адениловых нуклеотидов и, в первую очередь, АТФ, отражающий завершающий этап накопления энергии тканью [209, 16].

Для уточнения характера взаимосвязей между показателями субстратного, энергетического метаболизма и кардиогемодинамическими параметрами был проведен корреляционный анализ. Большинство взаимосвязей зарегистрировано в группе пациентов СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степенью тяжести. Так между поперечным размером ЛП и уровнем АМФ была зарегистрирована прямая связь средней силы ($\rho = 0,38$; $p = 0,01$); концентрация АДФ и КДР ЛЖ связаны обратной корреляционной связью средней силы ($R = -0,41$; $p = 0,006$); КСР ЛЖ и АТФ демонстрирует обратную связь средней силы ($\rho = -0,38$; $p = 0,01$) и коэффициентом АТФ/АДФ ($\rho = -0,32$; $p = 0,04$); прямая связь между показателем ИММЛЖ и уровнем АДФ ($\rho = -0,32$; $p = 0,04$). Данный факт, вероятно, указывает на зависимость степени тяжести ДКА и структурных изменений миокарда.

В нашем исследовании было выявлено большое количество разнонаправленных связей с эхокардиографическими параметрами, характеризующие диастолическую функцию ЛЖ. Нами установлена зависимость показателей энергетического и субстратного метаболизма с эхокардиографическими показателями диастолической функции ЛЖ также преимущественно в группе пациентов СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени. Так показатель А, характеризующий максимальную скорость потока атриального наполнения левого желудочка, имел обратную связь средней силы с концентрацией НЭЖК ($\rho = -0,35$; $p = 0,02$); Е/А демонстрирует обратную связь средней силы с коэффициентом с АДФ*АМФ/АТФ ($\rho = -0,34$; $p = 0,004$) и прямую связь средней силы с коэффициентом АТФ/АДФ ($\rho = 0,31$; $p = 0,01$).

Корреляционный анализ между показателями субстратного, энергетического метаболизма и параметрами микроциркуляции также демонстрирует у всех пациентов СД-1, осложненным ДКА, независимо от степени тяжести ДКА выявленные разнонаправленные корреляционные взаимосвязи, что также указывает на возможную роль выявленных метаболических нарушений в формировании расстройств микрокровоотока у данной когорты пациентов.

Таким образом, при ДКА у больных СД-1 развиваются выраженные метаболические нарушения, которые вероятно и являются причиной формирования острой метаболической кардиопатии. В основе развития последней всегда лежит несоответствие между расходом энергии функционирующих структур миокарда, с одной стороны, и их восстановлением — с другой.

Кроме того, повышение НЭЖК коррелирует с частотой развития желудочковых аритмий и внезапной смерти [214, 395, 441]. Pilz S. В своей работе утверждает, что повышенные концентрации НЭЖК в плазме являются независимым фактором риска внезапной смерти [314]. В крупномасштабном исследовании Paris Prospective Study I было установлено, что высокие уровни НЭЖК в плазме являются независимым фактором риска внезапной смерти среди мужчин среднего возраста, не имеющих сердечно-сосудистых заболеваний [282].

Вероятно, активация липолиза под действием катехоламинов у больных СД-1, осложненным ДКА умеренно-тяжелой степенью тяжести, анализ ВРС которых демонстрирует преобладание в спектральном спектре параметра LF, отражающего симпатическую активность, а также коэффициента LF/HF, свидетельствующий о соотношении симпатической и вагусной активности, а также снижение утилизации НЭЖК, приводит к повышению их концентрации в плазме [214, 395, 441]. Ведь именно в этой группе пациентов СД-1,

осложненным ДКА регистрировались значительно чаще желудочковые нарушения ритма сердца и ДД ЛЖ.

Интересным представляется изучение отдельных фракций жирных кислот липидов сыворотки, так как в настоящее время существует мнение, что при многих заболеваниях имеются нарушения в их составе, что может сопровождаться ухудшением прогноза больных [42, 54, 214].

В нашем исследовании, у больных СД-1, осложненным ДКА выявлены существенные сдвиги в фракционном составе жирно-кислотного спектра липидов сыворотки, характеризующиеся увеличением пула НЖК, максимально выраженного в 1-е сутки госпитализации (за счет миристиновой ($C_{14:0}$), пальмитиновой ($C_{16:0}$) и стеариновой кислот ($C_{18:0}$)), а также уменьшение содержания ННЖК (в 1-е сутки – за счет арахидоновой ($C_{20:4\omega6}$), в 5-е и 10-е сутки – за счет α -линоленовой кислоты ($C_{18:3\omega3}$). Наиболее выраженные сдвиги по всем исследуемым НЖК определялись в группе пациентов СД-1, осложненного ДКА умеренной и тяжелой степени. При этом обращает на себя внимание максимальные изменения содержания миристиновой кислоты ($C_{14:0}$) у больных СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени, содержание которой было на 91,1% выше чем в группе у пациентов с СД-1, осложненного ДКА легкой степени ($p < 0,001$). Максимально выраженные изменения в пуле ННЖК, общее количество которых было снижено у пациентов СД-1 на фоне ДКА, выявлены относительно концентрации γ -линоленовой ($C_{18:3\omega6}$) и дигомо- γ -линоленовой кислоты ($C_{20:3\omega6}$). Их концентрация в группах больных СД-1, осложненного ДКА напротив возрастала [131, 186].

Известно, что арахидоновая кислота ($C_{20:4\omega6}$) после отщепления от фосфолипидов в плазматической мембране клеток под влиянием фермента – фосфолипазы A_2 , окисляется циклооксигеназным, липооксигеназным и эпиксигеназным путями, конечным продуктом которых эйкозаноиды (простагландины, тромбоксаны, лейкотриены, различных гидроксикислоты, эпоксиды и некоторые другие продукты) [106]. С одной стороны,

простаглицлин является сильнейшим эндогенным ингибитором агрегации и адгезии тромбоцитов, обладает вазодилатирующей и гипотензивной активностью, и, с другой стороны, синтезируемый тромбоксан A_2 способствует агрегации и суживает сосуды. В зависимости от путей ферментативной биотрансформации арахидоновой кислоты могут образовываться не только простагландины (в т.ч. простаглицлины и тромбоксаны — при участии соответствующих синтетаз), но и лейкотриены (продукты окисления по 5-липооксигеназному механизму), играющие важную роль в развитии воспаления [199]. По мнению Panigrahy et al. (2010), продукты эпоксигеназы семейства CYP2C окисляют арахидоновую кислоту с образованием эпоксиэйкозатриеновых кислот (ЭЭТЕК), которые оказывают сосудорасширяющее действие [292]. Needleman et al. (1986) установили, что 5,6-ЭЭТЕК в клетках поджелудочной железы стимулирует секрецию инсулина и глюкагона [244].

Снижение удельного веса арахидоната на фоне ДКА возможно, происходит и вследствие снижения активности фермента Д5-десатуразы, ответственного за конверсию дигомо- ω -линоленовой кислоты в арахидоновую кислоту [199]. Дефицит арахидоната у данной когорты пациентов может усиливать дистрофические процессы в миокарде, так как эта кислота выполняет важную роль в регуляции лиганд-рецепторных взаимодействий, активности ионных каналов и активности регуляторных ферментов - гуанилат-циклазы, аденилатциклазы и протеинкиназы С [27, 29].

В нашем исследовании, у пациентов СД-1, осложненным кетоацидозом, в течение всего периода наблюдения отмечалось увеличение суммарного содержания НЖК и уменьшение суммарного содержания ННЖК, наиболее выраженное в 1-е сутки госпитализации. Так сумма НЖК у больных СД-1, осложненным ДКА в 1-е сутки была на 28,2% и 16,1% выше аналогичных величин группы здоровых лиц и пациентов СД-1 без ДКА ($p < 0,001$). Сумма ННЖК уменьшалась на 15,6% и 11% соответственно по

сравнению с вышеперчисленными группами. При подсчете коэффициента НЖК/ННЖК выявлено его значительное повышение в 1-е сутки кетоацидоза на 53,1% по сравнению с этим же показателем здоровых лиц и на 31,6% в сравнении с группой больных СД-1 без ДКА ($p < 0,001$). В динамике отмечается снижение данного коэффициента: умеренное повышение на 21,3% на 5-е сутки ($p < 0,001$) и на 22,6% к 10-м суткам ($p = 0,001$) лечения по сравнению с пациентами СД-1, осложненным ДКА в 1-е сутки.

Обращает на себя внимание выявленный выраженный дефицит α -линоленовой кислоты у больных СД-1 уже в период купирования кетоацидоза. Являясь единственной ненасыщенной кислотой, которая синтезируется эндогенно, она, по сути, выполняет функцию природного антиоксиданта [199]. Поэтому, можно предположить, что низкий уровень олеиновой кислоты в крови отражает интенсификацию процессов ПОЛ, которые, в свою очередь, приводят к дисфункции эндотелия. Таким образом, при ДКА отмечаются существенные изменения в жирно-кислотном спектре липидов сыворотки крови, которые могут оказать негативное влияние на функцию эндотелиальных клеток и тромбоцитов.

Дефицит полиненасыщенных жирных кислот можно объяснить предпочтительным их использованием миокардом в процессах энергообразования [54]. Кроме того, сниженное содержание полиненасыщенных жирных кислот может быть связано с их использованием в качестве субстратов перекисного окисления липидов, которое, как известно, усиливается у больных СД-1 [46, 114].

Основной функцией длиноцепочечных ненасыщенных жирных кислот является участие в формировании фосфолипидов клеточных мембран и синтез эйкозаноидов (биологически активных веществ - тканевых гормонов): простагландинов, простациклинов, лейкотриенов и тромбоксанов [397].

Huang JM считает, что ЖК, высвобождаемые из мембранных фосфолипидов, могут быть вовлечены в увеличение внутриклеточного кальция, и, являясь причиной аритмий, нарушения проводимости и повреждение миокарда из-за цитотоксической перегрузки кальцием [353].

Уменьшение содержания арахидоновой кислоты ($C_{20:4\omega6}$) в эритроцитах указывает на нарушение в эйкозаноидном цикле и увеличение синтеза оксилипинов с выраженными вазоконстрикторными (тромбоксан A_2) и провоспалительными (лейкотриен B_4) свойствами [74].

Уменьшение доли ω -3 ПНЖК в миокарде может способствовать его структурному и электрическому ремоделированию, а также развитию жизнеугрожающих нарушений ритма, лежащих в основе внезапной сердечной смерти (ВСС) [117, 301, 396]. Дефицит ω -3 ПНЖК в мембранах клеток при сердечно-сосудистых заболеваниях описан многими авторами [100, 138, 469, 459, 376, 308, 246, 301, 424].

Особый интерес представляют эффекты ω -3 ПНЖК на аритмические события. Включение ω -3 ПНЖК в мембраны клеток снижает их электрическую возбудимость и, следовательно, риск сердечных аритмий. Данный эффект не зависит от основного патогенетического механизма возникновения нарушений ритма сердца [246, 308]. Результаты многих экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что ω -3 ПНЖК обладают прямыми антиаритмическими свойствами, подавляя индуцированное растяжением сокращение рефрактерного периода [301]. Schrepf R. и др. (2004 г.) в своем исследовании продемонстрировали что внутривенная инфузия 3,8 г лекарственного препарата ω -3 ПНЖК приводила к полному прерыванию желудочковой тахикардии, вызванной программной стимуляцией у 5 из 7 пациентов [357]. Интересные результаты зарегистрированы в исследовании Christensen J.H. с соавт., где было показано, что имплантация кардиовертера-дефибриллятора более часто применялась у пациентов с низкими сывороточными концентрациями ω -3 ПНЖК [469].

Одновременно ω -3 ПНЖК способны оказывать влияние на структурное ремоделирование миокарда предсердий, т.е. оказывают действие на аритмогенный субстрат заболевания, в частности при фибрилляции предсердий [469].

Некоторые авторы считают, что уменьшение омега-3 ПНЖК у пациентов с ХСН может быть обусловлено низкой активностью дельта-5 десатуразы, участвующей в превращении линоленовой кислоты в эйкозапентаеновую. Определенную роль в снижении уровня омега-3 ПНЖК у больных ХСН авторы отводят также развитию инсулинорезистентности и активации симпатoadреналовой системы [14].

В нашем исследовании, отмечено снижение суммарного содержания ω -3 ЖК, а коэффициент, характеризующий соотношение ω -3 к ω -6 полиненасыщенным жирным кислотам в липидах крови, был статистически значимо снижен у больных СД-1, осложненным ДКА независимо от степени тяжести ДКА по сравнению с пациентами СД-1 без ДКА и здоровыми лицами. Снижение коэффициента ω 3/ ω 6 зарегистрировано за счет преимущественного снижения концентрации ω -3 жирных кислот и относительного возрастания доли γ -линоленовой ($C_{18:3\omega6}$) и дигомо- γ -линоленовой кислоты ($C_{20:3\omega6}$) жирных кислот. Особенно выражены данные изменения у пациентов СД-1, осложненным ДКА и имеющих ДД ЛЖ, что требует активной профилактики ВСС [207].

При проведении корреляционного анализа установлено большое количество разнонаправленных связей между различными эхокардиографическими параметрами (структурными и функциональными) и жирно-кислотным составом липидов сыворотки, в большей степени у пациентов СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени.

Основное токсическое влияние на β -клетки СЖК оказывают на уровне эндоплазматического ретикулума, где их интенсивная этерификация приводит к нарушению процессов «созревания» и секреции вновь синтезированных белков. Важным является тот факт, что токсический эффект высоких

концентраций СЖК проявляется только в условиях гипергликемии, когда затруднено β -окисление жирных кислот в митохондриях, что и приводит к внутриклеточному накоплению их метаболитов — длинноцепочечных ацил-КоА, нарушающих нормальные биохимические процессы [333]. Таким образом при ДКА в β -клетке поджелудочной железы могут одновременно или последовательно активироваться сразу несколько проапоптотических путей: воздействие активных форм кислорода и азота, выделяемых макрофагами, дендритными клетками и собственно β -клетками [399]; стресс эндоплазматического ретикулума (ЭР-стресс) [50], митохондриальный путь активации каспаз [50].

Во время острой инсулиновой недостаточности происходит массивный липолиз и в сыворотке крови может значительно повышаться содержание СЖК [189, 198, 43, 110].

В своей работе Микаелян Н.П. и др., продемонстрировали, что СД-1 у пациентов сопровождается дислипидемией атерогенного характера, активацией процессов липидной пероксидации, проявляющейся повышением содержания как первичных, так и вторичных продуктов перекисного окисления липидов, а также нарушениями в системе антиоксидантной защиты, наряду с повышением суммарного содержания НЖК в основном за счет миристиновой кислоты ($C_{14:0}$), снижением суммарного содержания ННЖК, преимущественно за счет α -линоленовой кислоты ($C_{18:3\omega3}$), что наиболее выражено у больных с осложнениями СД [137].

Возможно, выявленный нами дефицит определенных классов ПНЖК объясняется их использованием в качестве субстрата процессов ПОЛ, активность которых интенсифицирована у больных СД-1 [53, 78, 48, 44].

Исходя из того, что основным субстратом ПОЛ являются ПНЖК, можно ожидать увеличения жесткости мембран, а, следовательно, и нарушения проницаемости и функций данной клетки. Увеличение жесткости связано с изменением соотношения содержания ННЖК и НЖК в сторону повышения уровня последних, так как прямые углеводородные цепи легче

взаимодействуют между собой. Все эти изменения состава липидов являются следствием активации процессов ПОЛ и становятся причиной нарушения структуры и функций кардиомиоцитов [111].

Выраженные изменения фракционного состава ЖК выявлены и у пациентов СД-1, осложненным ДКА с наличием ДД ЛЖ.

Однако токсичность НЭЖК затрагивает не только β -клетки. Согласно литературным данным, увеличение содержания НЭЖК в плазме вызывает апоптоз эндотелиальных клеток сосудов [458].

Следующим этапом нашей работы явилось выявление маркеров эндотелиальной дисфункции у больных СД-1, осложненным ДКА.

Васина Л. В., Власов Т. Д., Петрищев Н. Н, выделяют 4 типовые формы дисфункции эндотелия: 1) вазомоторная; 2) гемостатическая; 3) адгезионная; 4) ангиогенная. Причем, авторы считают, что дисфункция эндотелия может проявляться как в виде недостаточной функции (гипофункции), так и в форме гиперфункции [39].

В своих работах Stevens M.I. (1995) было отмечено, что высокая восприимчивость сосудов к воздействию гипергликемии при СД, обусловленная тем фактом, что эндотелиальные клетки сосудов являются инсулиннезависимыми [436]. Таким образом, в условиях гипергликемии глюкоза может беспрепятственно проникать в эндотелий сосудов, вызывая их дисфункцию [438, 305].

Известно, что эндотелиальные клетки являются источником синтеза и экспозиции на своей поверхности молекул, способных обеспечивать тромборезистентные свойства эндотелия [39]. Одним из ключевых звеньев регуляции функционирования эндотелия является молекула оксида азота (NO), регулирующая активность и последовательность «запуска» всех остальных биологически активных медиаторов, продуцируемых эндотелием [7]. В настоящее время высокая концентрация метаболитов оксида азота выявлена при различных заболеваниях, таких как ХОБЛ, бронхиальной астме

[33], артериальной гипертензии [54, 149], сахарном диабете [127, 119], ИБС [34, 35, 176], ОНМК [68], некоторых острых экзогенных отравлениях (уксусной кислотой) [3].

Результаты проведенного нами исследования показывают, что у больных с СД-1, осложненным ДКА на протяжении всего периода наблюдения отмечалось усиление нитроксидпродуцирующей функции эндотелия. Однако следует отметить, что наибольшая концентрация изучаемых показателей выявлена у пациентов с СД-1, осложненным ДКА легкой степени. Вероятно, у больных с ДКА умеренной и тяжелой степени имеет место истощение секреторного потенциала эндотелия, связанная с активацией ПОЛ. Максимальная активность нитроксидпродуцирующей функции эндотелия зарегистрирована у больных СД-1, осложненным ДКА на 10-е сутки исследования [139].

Повышение уровня NO вероятно связано с избыточным синтезом индуцибельной NO-синтазы (iNOS), которая способна синтезироваться при патологических состояниях, продуцируя оксид азота в течение длительного времени в количествах [67, 33, 399]. Также известен ряд цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-1Р, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО), способных индуцировать высокие уровни активности iNOS, что способствует значительному увеличению синтеза оксида азота [108, 86, 179]. В этих условиях повышенная секреция NO — это отрицательное явление для организма человека, в основе которого лежит реакция образования его образуется пероксинитрит (ONOO^-), который является сильным индуктором апоптоза [235]. Апоптоз приводит к гибели эндотелиальных клеток, утрате антикоагулянтных свойств эндотелия и формирует развитие эндотелиальной дисфункции [210, 128].

В клетках, подвергнутых действию высоких концентраций NO, нарушается энергетический обмен [76]. Пероксинитрит проходит через внешнюю и внутреннюю мембраны клеток, окисляя их. Известно, что в присутствии пероксинитрита или продуктов его распада образуются тиольные

радикалы глутатиона, в результате чего последний из антиоксиданта превращается в прооксидант, инициируя перекисное окисление липидов [159].

Одновременно с этим, по данным C.Rask-Madsen, G.L. King (2005), под воздействием гипергликемии в эндотелиоцитах активируется протеинкиназа C, способствующая увеличению выработки сосудосуживающих факторов, в том числе ЭТ-1 [410].

В нашем исследовании, обращает на себя внимание, тот факт, что уровень ЭТ-1 был повышен на протяжении всего периода лечения ДКА по сравнению с контролем, и 1, 5 сутки лечения – по сравнению с аналогичным показателем пациентов СД-1 без ДКА. Так же необходимо отметить, что при сравнивая данный показатель между пациентами СД-1, осложненным ДКА в зависимости от степени его тяжести, установлено, что на протяжении всего периода наблюдения содержание ЭТ-1 у пациентов с СД-1, осложненным ДКА легкой степени было сопоставимо с таковым у больных с СД-1 без ДКА. Тогда как у пациентов с СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени уровень ЭТ-1 был выше, чем у пациентов с СД-1, осложненным легким ДКА, пациентов СД-1 без ДКА. Максимальное значение ЭТ-1 зарегистрировано на 5-е сутки лечения. К 10-м суткам госпитализации у пациентов с СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени уровень исследуемого ЭТ-1 был равен токовой величине больных СД-1 без ДКА.

Полученные нами данные сопоставимы с доступными нам литературными. Так, ранее проводимые исследования оценки функционального состояния эндотелия Суриковой С.В. (2007), выявило увеличение показателя ЭТ-1 в крови детей СД-1 без диабетических осложнений [193, 194]. Выявленные изменения, возможно связаны с тем, что в результате «окислительного стресса», наблюдаемого при СД-1 [46, 114], происходит повышение продукции ЭТ-1 [156].

Существуют достаточно противоречивые сведения об изменении активности фактора фон Виллебранда у пациентов СД-1 [28]. Так в работе

Сибирева О.Ф. (2015), а у пациентов с СД-1 отмечено снижение данного показателя по сравнению с здоровыми лицами [28].

В нашем исследовании выявлено повышение данного показателя. Так, наибольшие показатели активности фактора Виллебранда регистрировались у пациентов с СД-1, осложненным ДКА в 1-е и 10-е сутки заболевания, а также у больных СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени.

Большинство исследователей сходится во мнении, что основная часть находящегося в крови фактора Виллебранда имеет эндотелиальное происхождение [217, 94, 95]. В свою очередь, регуляторная секреция фактора Виллебранда из тромбоцитарных α -гранул возникает при активации тромбоцитов под воздействием различных индукторов (АДФ, адреналин, коллаген, вазопрессин, тромбин, серотонин, простагландин E1, тромбоксан A2 и др.), и в том числе самого фактора Виллебранда, плазменного происхождения. Быстрая его секреция осуществляется освобождением данного медиатора из так называемого пула его хранения - телец Вейбла-Палада, расположенных внутри эндотелиоцитов. Триггерами такой секреции являются факторы гемостаза, такие как супероксид-анионы, эндотоксин и др. [95].

Параллельно с нарастанием метаболических сдвигов в организме на фоне ДКА у больных СД-1 отмечено снижение этого уровня этого сывороточного маркера дисфункции эндотелия к 5 суткам. Вероятно, при повреждении эндотелия большое количество фактора фон Виллебранда связывается с компонентами субэндотелия, а поскольку плотность и чувствительность гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов уменьшаются, понижается и активность фактора фон Виллебранда. Кроме того, из-за постоянного воздействия сильных агонистов в тромбоцитах уменьшается количество α -гранул или нарушается реакция их высвобождения, поэтому уровень фактора фон Виллебранда снижается.

Учитывая тот факт, что в нашем исследовании у 40,5 % пациентов с ДКА СД-1 выявлен впервые, можно предположить, что изменение функционального состояния эндотелия начинается уже на начальных этапах заболевания, до клинической манифестации микроангиопатий.

Изучение количества ДЭЦ у пациентов СД-1, осложненным ДКА, продемонстрировало увеличение их количества в течение всего времени наблюдения до максимальных значений к 10-м суткам лечения по сравнению с здоровыми лицами и пациентами СД-1 без ДКА. Более выраженные изменения зарегистрированы в группах пациентов СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени, в сравнении с больными СД-1, осложненным ДКА легкой степени и у больных СД-1, осложненным ДКА с ДД ЛЖ в сравнении с когортой больных, не имеющих нарушение расслабления ЛЖ. Необходимо отметить, что обращает на себя внимание не столько наличие статистически значимых различий между исследуемыми зависимыми группами, сколько увеличение содержания ДЭЦ на всех этапах лечения у больных СД-1, осложненным ДКА.

Полученные данные свидетельствуют об усилении десквамативных процессов эндотелия у больных СД-1, осложненным ДКА и напрямую зависят от тяжести ДКА. Это можно объяснить следующим: во-первых, при ДКА идет активация симпато-адреналовой системы, что было показано в нашей работе, а как известно, катехоламины оказывают существенное влияние на развитие эндотелиальной дисфункции [69]. Кроме того, в нашем исследовании выявлена отрицательная взаимосвязь слабой силы между маркерами вагусной активности ВРС (HF) ($\rho = -0,26$; $p = 0,03$) и прямая — с показателями ВРС, характеризующие симпатическую активность (LF/HF и LF) ($\rho = 0,49$; $p = 0,04$ и $\rho = 0,32$; $p = 0,02$ соответственно). Во-вторых, развивающийся метаболический ацидоз вызывает нарушение структурной целостности эндотелиальных клеток и органелл [156, 202, 9]. Еще одной причиной является

повышенное содержание НЭЖК и продуктов липопероксидации, что также повреждающее действие на эндотелий сосудов [198].

Известно, что перекисное окисление липидов (ПОЛ) является одним из основных механизмов нарушения функции мембран, в том числе у пациентов СД-1 [151]. Продукты ПОЛ относятся к токсичным метаболитам, которые оказывают повреждающее действие на липопротеиды, белки, ферменты и нуклеиновые кислоты [76]. Усиление процессов пероксидации приводит к глубоким нарушениям спектра липидов и эндотелия, увеличению жесткости, структурной и функциональной дестабилизации, нарушению их проницаемости и появлению в мембранах своеобразных пор [35]. Имеющийся дефицит инсулина при СД-1 снижает утилизацию липоперекисей [53]. Кроме этого, негативное влияние активации процессов ПОЛ проявляется в инактивации мембранно-связанных ферментов, в том числе цитохрома P-450, участвующего в биотрансформации ксенобиотиков (кетоновых тел при СД) [46]. Рядом исследователей описано влияния активации ПОЛ, наряду с цитокинами, на процесс генетически запрограммированной гибели клеток - апоптоз [267, 344].

Однако повышение количества ДЭЦ может быть обусловлено не только действием пероксинитритов и повышение уровня цитокинов, но и сама по себе гипергликемия оказывает повреждающее действие на эндотелий [48]. Эндотелиоциты, подвергшиеся апоптозу и попавшие в циркуляцию, обладают проадгезивными и прокоагулянтными свойствами, способствуют развитию тромбоза и воспаления [128].

Перевалова Е.Б. в своей работе, оценивая нитроксидпродуцирующую функцию эндотелия у пациентов с декомпенсированным СД-1 выявила разнонаправленные изменения содержания метаболитов оксида азота в динамике заболевания. Разница прослеживалась у пациентов в зависимости от стажа СД-1. Так, в 1-е сутки госпитализации у больных с впервые

диагностированным заболеванием, осложненным ДКА, отмечалось усиление продукции метаболитов оксида азота, как нитратов, так и нитритов. В то же время у пациентов с ранее установленным диагнозом в эти сроки выявлено снижение синтеза нитрит-ионов, а также суммарных метаболитов оксида азота. К 5-м суткам лечения у всех больных СД-1, независимо от стажа заболевания, отмечалось повышение образования нитратов. К 10-м сутки лечения у пациентов с впервые выявленным СД-1, осложненным кетоацидозом, зафиксировано, напротив, снижение продукции суммарных метаболитов оксида азота; а у больных 2-й группы сохранялось повышенным образование нитритов в крови [156].

Полученные в нашей работе угнетение нитроксидпродуцирующей функции у пациентов СД-1, осложненным кетоацидозом умеренной и тяжелой степени, вероятно, вызваны следующим. На фоне выраженных метаболических расстройств, приводящих к дисфункции эндотелия, последний начинает в больших количествах синтезировать эндотелин-1. В ответ на это компенсаторно активируется нитроксидпродуцирующая функция с повышенной выработкой метаболитов оксида азота. Есть данные, что и сами кетоновые тела непосредственно могут влиять на синтез оксида азота [114].

Диабетический кетоацидоз сопровождается изменением функционального состояния эндотелия, которое характеризуется активацией и повреждением эндотелиальных клеток [28, 67]. Доказательством повреждения эндотелия служит повышение содержания десквамированных эндотелиоцитов в периферической крови, усиление нитроксидпродуцирующей функции эндотелия, увеличение активности фактора Виллебранда и концентрации эндотелина-1. Наиболее глубокие расстройства функции эндотелия наблюдаются у пациентов СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степенью.

Таким образом, на фоне диабетического кетоацидоза (снижения рН) происходит избыточное образование кетоновых тел, таких как — ацетоуксусная кислота (ацетоацетат) и β -оксималяную кислоту, которые диссоциируют с освобождением очень активных ионов H^+ . Избыток протонов (водородных ионов) в крови, наряду с истощением буферной системы, приводит к повреждению ферментов дыхательной цепи, результатом чего является нарушение энергетического и субстратного метаболизма (снижение АТФ и АДФ; увеличение АМФ; повышение «фосфатного потенциала»). Кетоацидоз оказывает непосредственное цитотоксическое действие, результатом которого является «разрыхление» структуры мембраны клеток, изменений их физико-химических свойств и проницаемости [10, 9]. Кроме того, при повреждении эндотелиальных клеток вследствие кетоацидоза происходит повышенное образование белков теплового шока (heat shock protein — Hsp) [215, 290, 374]. Все вышеперечисленное приводит к формированию эндотелиальной дисфункции с увеличением высвобождения эндотелина-1, фактора Виллебранда и нарушение нитроксидпродуцирующей функции эндотелия с одной стороны, и набухание эндотелиоцитов с другой стороны, что все является причиной повышения десквамации эндотелия.

Белок теплового шока (Hsp90) способен связывать эндотелиальную синтазу оксида азота и гуанилатциклазу, которые в свою очередь участвуют в расслаблении сосудов [337]. В системе передачи сигнала при помощи оксида азота далее протеинкиназа G фосфорилирует малый белок теплового шока, hsp20, который принимает участие в расслаблении гладких мышц [422], следствием чего вероятно является повышение внутрисосудистого сопротивления, определенного методом ЛДФ-метрии за счет снижения вклада активных вазомоций (в том числе миогенных осцилляций). Помимо этого известно, что белок теплового шока hsp20 предотвращает агрегацию тромбоцитов, предотвращает апоптоз [391].

Один из путей ответа на «клеточный стресс» на фоне изменения pH крови, является формирование DAMPs (damage-associated molecular patterns), молекулярных фрагментов, ассоциированных с повреждениями [164]. DAMPs обладают провоспалительными, цитотоксическими эффектами, способны вызывать пролиферацию клеток, увеличивают концентрацию цитокинов. Появление DAMPs формирует региональную реакцию нарушения микрокровотока, связанную с активацией системы свертывания крови [164].

Изучая адгезионную функцию эндотелия, нами были получены следующие данные: усиление спонтанной агрегации тромбоцитов у пациентов СД-1, осложненным ДКА на протяжении всего периода госпитализации по сравнению с группой здоровых лиц, при этом максимально выраженные сдвиги в значениях зарегистрированы на 5-е сутки лечения. Так, средний радиус агрегатов (CРА) был в 1,6 раз, а максимальное значение степени светопропускания в 2,8 раз выше в эти сроки по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). При изучении способности кровяных пластинок к образованию агрегатов в крови у больных СД-1 в динамике в зависимости от тяжести ДКА выявлено, что показатели спонтанной агрегации тромбоцитов в 1-е сутки статистически значимо отличались лишь у пациентов СД-1, осложненным ДКА умеренно-тяжелой степени. Установлено повышение значения среднего радиуса агрегатограмм на 44,6% у данной когорты пациентов по сравнению с таковым значением больных СД-1 без ДКА ($p = 0,001$), а максимального значения степени светопропускания на 31,3% ($p = 0,023$). При этом показатели спонтанной агрегации тромбоцитов у больных СД-1, осложненным ДКА легкой степени не отличались от показателей группы пациентов СД-1 без ДКА, но были статистически значимо выше таковых контрольной группы. Динамическое исследование максимального значения степени светопропускания демонстрирует, что наибольшая величина у пациентов СД-1, осложненным ДКА легкой степени регистрируется на 5-е сутки, а у больных СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени в 1-е сутки госпитализации.

Нами установлено, что у больных СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени по сравнению с пациентами СД-1, осложненным ДКА легкой степени резко повышена спонтанная агрегация тромбоцитов. Если судить по среднему радиусу агрегатов, то спонтанная агрегация у больных СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени осуществляется более интенсивно. В то же время у них, по сравнению с больными СД-1, осложненным ДКА легкой степени, величины, характеризующие степень светопропускания, оказались сниженными. При использовании в качестве индуктора агрегации тромбоцитов АДФ в малых дозах при СД-1 у больных СД-1 независимо от степени тяжести ДКА была сниженной, что объясняется наличием в кровотоке большого числа конгломератов из кровяных пластинок. В то же время при добавлении в кровь АДФ в больших дозах (10 мкг/мл), агрегация тромбоцитов у данной когорты пациентов оставалась сниженной в сравнении с здоровыми лицами, но была повышена в сравнении с больными СД-1 без ДКА [131].

Полученные нами результаты подтверждают данные других исследователей [2], отмечавших повышение агрегации тромбоцитов под влиянием низких концентраций АДФ, арахидоновой кислоты у больных СД при наличии микро- и макроангиопатий и отсутствие нарушений функции кровяных пластинок у больных без осложнений [8].

В литературе имеется достаточно много противоречивых работ, демонстрирующих агрегационную функцию тромбоцитов у больных СД [2, 173]. Так, Кузник Б.И. в своих исследованиях продемонстрировал данные, свидетельствующие о том, что при СД-1 АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов снижена. При этом автор связывает уменьшение АДФ индуцированной агрегации тромбоцитов у больных СД-1 с повышенной их спонтанной агрегацией [2].

Вышеперечисленные данные подтверждены в работах Родниной О.С. [173].

Нелаева Ю.В. также установила снижение АДФ - индуцированной агрегации на 23% по сравнению с показателями здоровых лиц, наряду с снижением абсолютного количества тромбоцитов. При этом автор отмечает, что интенсивность тромбоцитарно-коагуляционных изменений наиболее выражена у больных СД-1 типа с диабетической нефропатией на стадии микроальбуминурии [140].

В то же время Краснопевцева И.П. (2013 г.) установлено ускорение АДФ-индуцированной агрегации у пациентов СД-1 в среднем на 15 % в сравнении с показателями у здоровых людей [103].

Необходимо отметить, что сдвиг рН в кислую сторону оказывает выраженное влияние на агрегацию тромбоцитов. В опытах *in vitro*, проведенными Альфонсовой Е.В. и Кузником Б.И. показано, что выраженные изменения агрегации наблюдались, при сдвиге рН пробы 7,28 и ниже, при этом появляется спонтанная агрегация тромбоцитов, происходит снижение концентрации фибриногена и нарастание РМФК. Увеличение глубины и продолжительности ацидоза приводит к развитию вторичной гипокоагуляции, при этом удлиняются основные параметры и снижается амплитуда тромбоэластограммы [9].

Метаболические сдвиги, возникающие в организме на фоне ацидоза, являются причиной снижения электрокинетического потенциала тромбоцитов, что увеличивает их взаимное склеивание и нарушение микрокровотока вследствие образования агрегатов [9]. Диабетический кетоацидоз, вероятно, поэтому же механизму способствует адгезии тромбоцитов к поверхности эндотелия.

Таким образом, гиперкоагуляция, которая сопровождает кислую среду крови, характеризуется увеличением активности плазменных факторов, более быстрой полимеризацией фибрина, нарушением процессов дезагрегации, понижением электрокинетического потенциала тромбоцитов, что лежит в

основе развития диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови [10].

Механизм формирования внутрисосудистого тромбообразования является одним из важнейших звеньев патологических процессов, лежащих в основе нарушения микроциркуляции.

В настоящее время широко изучаются межклеточные взаимодействия, в основе которых лежат механизмы сигнализации, опосредуемые цитокинами, адгезивными молекулами и различными компонентами сосудистой стенки.

Перевалова Е.Б., Кузник Б.И. в своих исследованиях изучали лимфоцитарно-тромбоцитарную адгезию тромбоцитов у пациентов с СД-1 [156, 107]. Витковский Ю.А. продемонстрировал увеличение показателей ЛТА у больных СД-1 без осложнений, и наоборот, снижение количества коагратов при наличии хронических диабетических осложнений [45]. Перевалова Е.Б., доказала, что при СД-1, осложненном кетоацидозом, установлены разнонаправленные изменения лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии: при впервые выявленном заболевании отмечалось угнетение лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии в течение всего периода наблюдения; тогда как у больных с ранее установленным диагнозом при кетоацидозе в 1-е сутки госпитализации количество лимфоцитарно-тромбоцитарных комплексов было повышено. Усиление ЛТА у больных с ранее диагностированным заболеванием, независимо от выраженности микроангиопатий, вероятно, связано с недостаточным количеством оксида азота, способным остановить этот процесс [156].

В нашей работе не проводилось изучения ЛТА в крови больных СД-1.

Известно, что тромбоциты, в ответ на действие различных индукторов агрегации, изменяют форму и образуют псевдоподии, запуская процесс возврата клеток в исходное состояние. Однако восстановления

первоначального состояния, характерного для интактных тромбоцитов, не происходит. В тромбоцитах исчезают псевдоподии, сохраняется целостный цитоскелет, но остается нарушенной система микротрубочек и клетки приобретают сферическую форму. В новом состоянии тромбоциты проявляют повышенную агрегационную способность к действию индукторов. Кинетика превращения дисковидных тромбоцитов в сферические не зависит от концентрации АДФ и не коррелирует с восстановлением их формы [169].

Кроме того, необходимо отметить, что дефицит инсулина у пациентов СД-1 сопровождается снижением уровня тканевого потребления глюкозы и стимулированием ее образования за счет процессов гликогенолиза и глюконеогенеза [97, 144, 29]. Высокий уровень гипергликемии считается основным патогенетическим фактором утяжеления состояния больных СД. Концентрация глюкозы быстро превышает уровень почечного порога для глюкозы (менее 10 ммоль/л) и лежит в основе развития осмотического диуреза и полиурии, что в свою очередь является причиной дегидратации [27, 29]. Как следствие этого формируется нарушение реологических свойств крови с увеличением вязкости и, соответственно, повышения ее свертывающей способности.

Таким образом, у больных СД-1, осложненным ДКА, имеются статистически значимые изменения в системе сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, характеризующиеся повышением функциональной активности тромбоцитов, что имеет значение в процессах ремоделирования миокарда и формирования диастолической дисфункции сердца.

Анализ корреляционных взаимодействий между параметрами, характеризующих спонтанную агрегацию тромбоцитов, свидетельствующие о повышении функциональной активности тромбоцитов, и большинства параметров микроциркуляции, как базальной, так и амплитудно-частотной, установил наличие взаимосвязи различного направления и силы, что вероятно имеет значение в формировании нарушения микроциркуляции у данной

когорты пациентов и в свою очередь определяет гемодинамическую нагрузку на миокард, участвуя в процессах ремоделирования и формирования диастолической дисфункции сердца.

По современным представлениям, ремоделирование миокарда является универсальной компенсаторно-приспособительной реакцией, структурно-функциональной адаптацией сердца в ответ на повышенную гемодинамическую нагрузку и нейрогуморальную активацию [261].

Одно из первых проявлений патологического ремоделирования миокарда – это появление диастолической дисфункции миокарда. В своем исследовании мы не получили зависимость между показателями микроциркуляции и доплеровскими эхокардиографическими параметрами, характеризующие ДД ЛЖ (Е, А, Е/А, Dte, IVRT). Между тем выявлена зависимость между структурными показателями, характеризующие диастолические размеры и объемы левого желудочка. Так, выявлена отрицательная связь слабой силы между максимальной амплитудой эндотелиальных осцилляций (Аэ) и КДР ЛЖ ($\rho = -0,27$; $p = 0,01$), а также КДО ЛЖ ($\rho = -0,27$; $p = 0,008$). Вклад активных звеньев модуляции, таких как нейрогенные осцилляции (Ан, %) отрицательно коррелировал с КДР ЛЖ и КДО ЛЖ ($\rho = -0,21$; $p = 0,04$). Вышеперечисленная зависимость была характерна только для больных СД-1, осложненным ДКА легкой степени. Для пациентов СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени характерно наличие отрицательной связи средней силы вклада эндотелиальных осцилляций (Аэ, %) с КДР ЛЖ ($\rho = -0,36$; $p = 0,02$). В общем, сравнивая состояние механизмов регуляции микроциркуляции по величинам амплитуд «пассивных» и тонус-формирующих звеньев модуляции кровотока, выявлено, что при утяжелении степени тяжести ДКА увеличивается вклад в общую модуляцию кровотока дыхательных и пульсовых колебания и снижается вклад «активных»: эндотелиальных, нейрогенных и миогенных колебаний.

Статистически значимое увеличение показателей среднего квадратичного отклонения (σ) и коэффициент вариации (Kv) в группе больных

СД-1, осложненным ДКА легкой степени, обусловлено некоторым снижением функционирования механизмов активного контроля (суммарного показателя) микроциркуляции (эндотелиального, миогенного, нейрогенного).

Данные изменения могут приводить к ишемии и выраженной гипоксии. Это согласуется с результатами исследований Тонеевой А.Ю. (2005 г.), которая продемонстрировала результаты исследования микрогемодициркуляции у детей с различной давностью заболевания. На ранних стадиях СД для микроциркуляции в целом характерно увеличение тканевой перфузии, усиление роли активных и снижение вклада в регуляцию микроциркуляции пассивных механизмов. В последующие периоды с увеличением длительности патологического процесса отмечено угнетение обоих звеньев регуляции, приводящее к снижению резервных возможностей капиллярного кровотока [202].

У больных СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени выявлено снижение тканевой перфузии, максимально выраженное в 1-е сутки заболевания и уменьшение вариабельности микрогемодинамики. Это свидетельствует о снижении микроциркуляторного давления и, возможно, ухудшении венозного оттока, наряду с увеличением притока в микроциркуляторное русло артериальной крови. Таким образом, наблюдаемое увеличение амплитуд дыхательных и пульсовых волн наряду со сниженным влиянием вазомоторного компонента, свидетельствует о высоком притоке крови со стороны артериол, связанным с вазодилатацией и затрудненным оттоком стороны венул, что приводит к гиперемии. Угнетение вазомоторного механизма и смещение доминанты регуляции микрокровотока в высокочастотную область привело к повышению показателя, характеризующего внутрисосудистое сопротивление (R_c). Данный показатель был статистически значимо повышен на протяжении всего периода у больных

СД-1, осложненным ДКА госпитализации по сравнению с контрольной группой и пациентами СД-1 без ДКА.

Известно, что кровоток в микроциркуляторном русле кожи подвержен колебаниям различной природы, которые отражают текущее функциональное состояние систем его регуляции [90, 92, 93, 91, 125]. Осцилляции кровотока с характерными для каждого диапазона частотами обусловлены влиянием соответствующих регуляторных систем, а именно: работой сердца, механической активностью легких и присасывающим действием дыхательной системы, активностью гладкомышечных клеток стенок сосудов, нейрогенным контролем и метаболическими процессами, в частности, функционированием эндотелия сосудов [113, 11].

В нашем исследовании мы получили результаты, характеризующие наличие дисфункции эндотелия, ремоделирования миокарда левого желудочка с формированием диастолической дисфункции левого желудочка, на фоне изменения жирно-кислотного состава мембран эритроцитов и нарушения энергетического метаболизма миокарда. Все вышеперечисленное позволяет прогнозировать развитие ранней диабетической миокардиодистрофии у больных СД-1 на фоне ДКА.

Orchard С.Н. (1990) в своей работе показал, что метаболический ацидоз приводит к снижению сократительной способности миокарда [397]. Также, метаболический ацидоз способен индуцировать аритмии re-entry и фибрилляцию желудочков [397, 392] и приводить к ослаблению влияния катехоламинов на сердце [237] и изменению реологии крови [368].

Полученные нами результаты, а именно: большая частота встречаемости желудочковых нарушений ритма, которая зависит от тяжести ДКА и наличия ДД ЛЖ, дисбаланс в вегетативной нервной системы с преобладанием симпатического тонуса, а также нарушение процессов микроциркуляции (на фоне эндотелиальной дисфункции и увеличения степени активности и

скорости агрегации тромбоцитов), вероятно вносит свой вклад в прогнозирование развития внезапной смерти у данной когорты пациентов.

Резюмируя вышесказанное, необходимо отметить, что патогенез поражения сердечно-сосудистой системы при диабетическом кетоацидозе — это многогранный процесс, включающий расстройства микроциркуляции, нарушение эндотелиальной функции, сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, повышение уровня НЭЖК с развитием синдрома нарушения утилизации жирных кислот, изменения в системе АТФ-АДФ-АМФ, нарушение состава высших жирных кислот липидов сыворотки.

Таким образом, патогенез сердечно-сосудистых нарушений при ДКА может быть представлен в следующем виде, представленной в виде концептуальной схемы патогенеза поражения сердечно-сосудистой системы при диабетическом кетоацидозе (рис. 22). ДКА приводит к избыточному образованию кетоновых тел (таких как — ацетоуксусная кислота (ацетоацетат) и β -оксимасляная кислота), которые диссоциируют с освобождением активных ионов H^+ . Избыток водородных ионов в крови, наряду с истощением буферной системы, приводит к повреждению ферментов дыхательной цепи, результатом чего является нарушение энергетического и субстратного метаболизма (снижение АТФ и АДФ; увеличение АМФ; повышение «фосфатного потенциала»). Кетоацидоз оказывает непосредственное цитотоксическое действие, результатом которого является «разрыхление» структуры мембраны клеток, изменений их физико-химических свойств и проницаемости. Все вышеперечисленное приводит к формированию с одной стороны эндотелиальной дисфункции с увеличением высвобождения эндотелина-1, ДЭЦ, фактора Виллебранда и нарушению нитроксидпродуцирующей функции эндотелия с одной стороны, и набуханию эндотелиоцитов с другой стороны. Все является причиной повышения десквамации эндотелия. Кроме того, к основным факторам, стимулирующим

секреторную активность эндотелия, относится изменение скорости кровотока под влиянием циркулирующих нейrogормонов (катехоламины).

Помимо изученных параметров, необходимо отметить, что ЭД является причиной повышения уровня коллагена, который обладает сильным агрегирующими свойствами и способствует агрегации тромбоцитов. В эту активацию вовлекается единая система фактора Хагемана (система коагуляции, фибринолиз, система комплимента, калликреин-кининовая система), активация которой приводит к повышению внутрисосудистого сопротивления, усугублению эндотелиальной дисфункции и нарушению микроциркуляции.

В результате выраженной симпатикотонии (вследствие выброса контринсулярных гормонов) в крови развивается синдром нарушения утилизации жирных кислот в миокарде с дисбалансом адениловых нуклеотидов в эритроцитах крови и дефицитом энергетического запаса миокарда; происходит разбалансировка состава высших жирных кислот, преимущественно за счет дефицита полиненасыщенных жирных кислот. Гиперсимпатотония способствует развитию эндотелиальной дисфункции с формированием сердечных аритмий, непосредственно способствует структурно-функциональным изменениям миокарда, и, является причиной повышения внутрисосудистого сопротивления.

Концептуальная схема патогенеза поражения сердечно-сосудистой системы при диабетическом кетоацидозе

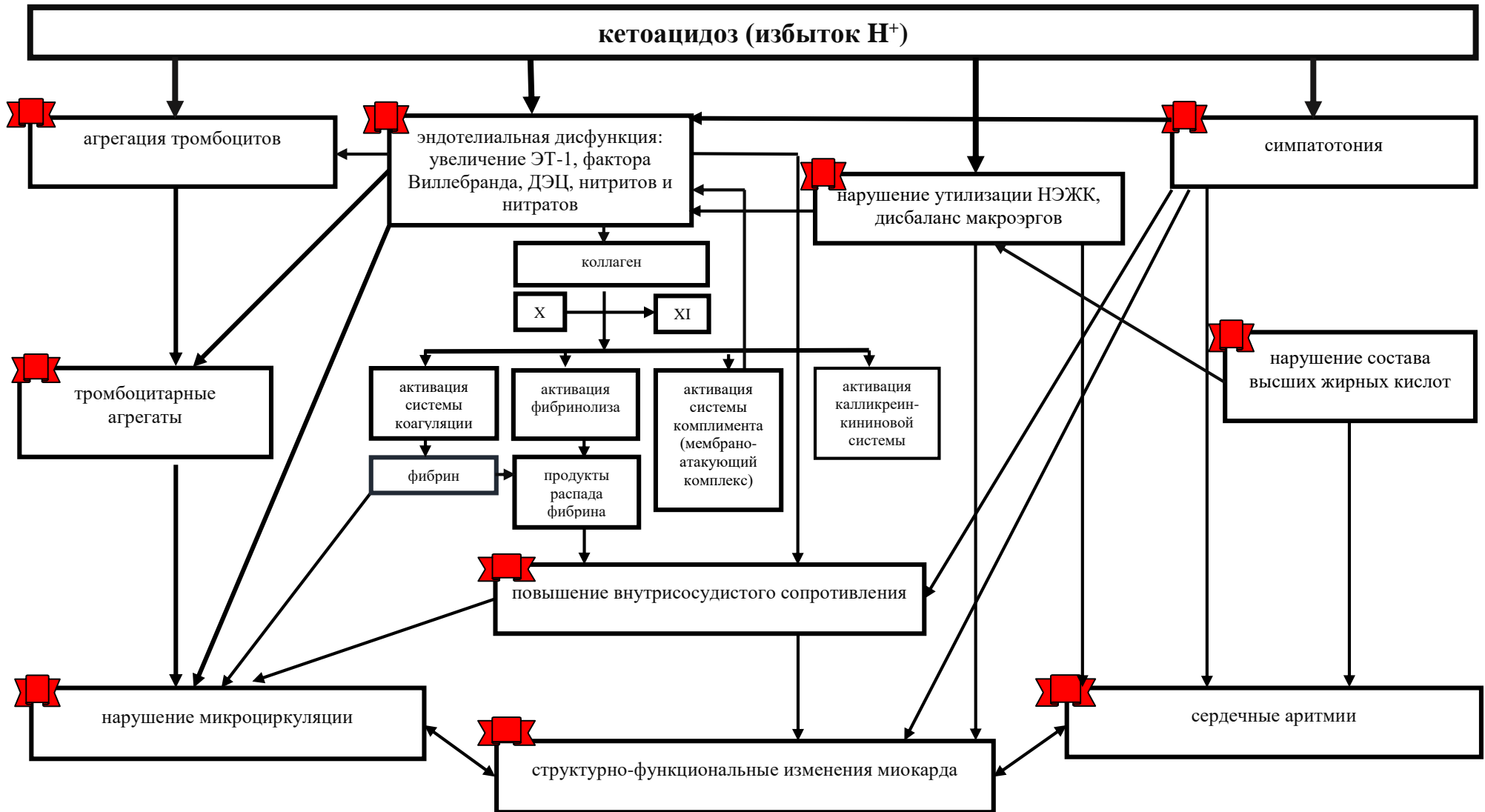


Рис. 22. Концептуальная схема патогенеза поражения сердечно-сосудистой системы при диабетическом кетоацидозе

ВЫВОДЫ

1. При диабетическом кетоацидозе установлены нарушения диастолической функции левого желудочка (ДД ЛЖ), частота выявляемости которой зависит от степени тяжести ДКА: 65,1% при умеренном и тяжелом ДКА, 25,8% - при легкой степени.
2. Диабетический кетоацидоз сопровождается вегетативным дисбалансом, характеризующийся снижением основных показателей variability ритма сердца с преобладанием симпатических влияний на сердечный ритм и снижением защитного вагусного контроля сердечной деятельности, наиболее выраженный при кетоацидозе умеренной и тяжелой степени.
3. При диабетическом кетоацидозе в 45% случаев регистрируются различные нарушения ритма сердца: у 60,7% случаев — суправентрикулярные аритмии, у 26,2% - желудочковые аритмии, у 13,1% — смешанные нарушения ритма сердца. Частота и характер нарушений ритма сердца зависит от степени тяжести ДКА и связаны с функциональными изменениями миокарда и вегетативным дисбалансом с симпатотонией, проявляющимся снижением основных параметров variability ритма сердца; при наличии диабетического кетоацидоза с наличием диастолической дисфункции левого желудочка, нарушения ритма сердца регистрировались в 93% случаев, за счет желудочковой экстрасистолии (48,9%).
4. При диабетическом кетоацидозе выявлены нарушения микроциркуляции, зависящие от степени тяжести: при кетоацидозе легкой степени тяжести наблюдаются увеличение средней модуляции кровотока преимущественно за счет пассивных механизмов регуляции кровотока и увеличения эндотелий-зависимого компонента, напротив, при кетоацидозе умеренной и тяжелой степени выявлены уменьшение амплитуд активных тонус-формирующих факторов в эндотелиальном и миогенном диапазонах и увеличение амплитуд дыхательных и пульсовых ритмов. Данные

изменения взаимосвязаны с функциональными показателями диастолической функции левого желудочка.

5. При кетоацидозе выявлена эндотелиальная дисфункция, характеризующаяся разнонаправленными изменениями нитроксидпродуцирующей функции эндотелия, увеличением содержания в сыворотке крови эндотелина-1, активности vWF, циркулирующих эндотелиоцитов, усугубляющаяся по мере увеличения степени тяжести ДКА.
6. На фоне диабетического кетоацидоза зарегистрированы существенные нарушения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, характеризующиеся повышением преимущественно спонтанной агрегации тромбоцитов, усугубляющейся по мере прогрессирования кетоацидоза.
7. При диабетическом кетоацидозе установлено увеличение уровня НЭЖК в сыворотке крови и дисбаланс в системе адениловых нуклеотидов со снижением уровня АТФ и АДФ и возрастанием АМФ. Повышение уровня НЭЖК с развитием синдрома нарушения их утилизации и изменения в системе АТФ-АДФ-АМФ являются одними из патогенетических звеньев формирования диастолической дисфункции левого желудочка и желудочковых аритмий.
8. Нарушения жирно-кислотного состава липидов сыворотки при диабетическом кетоацидозе характеризуется увеличением относительного содержания насыщенных жирных кислот (преимущественно за счет миристиновой кислоты) и снижением количества ненасыщенных жирных кислот; при этом снижение пула ненасыщенных жирных кислот происходит преимущественно за счет арахидоновой, линолевой, α -линоленовой и олеиновой кислот. Наиболее выраженные сдвиги в качественном составе высших жирных кислот выявлены при кетоацидозе умеренной и тяжелой степени, а также при наличии диастолической дисфункции левого желудочка.

9. Предикторами прогностической модели риска развития острой метаболической кардиопатии при диабетическом кетоацидозе являются следующие факторы: среднеквадратическое отклонение (σ) от показателя микроциркуляции M , амплитуда эндотелиальных осцилляций ($A_{\text{э}}$), амплитуда дыхательных осцилляций ($A_{\text{д}}$), общая мощность спектра ($M_{\text{общ.}}$), внутрисосудистое сопротивление ($R_{\text{с}}$), уровень линолевой кислоты ($C_{18:2\omega6}$), уровень арахидоновой кислоты ($C_{20:4\omega6}$), общее количество НЖК и коэффициент Н/НН (отношение суммы НЖК к сумме ННЖК).
10. Предикторами прогностической модели риска развития желудочковых нарушений ритма при диабетическом кетоацидозе являются следующие факторы: уровень миристиновой кислоты ($C_{14:0}$), длина левого предсердия и ММЛЖ, определяемые ЭхоКГ методом, среднеквадратическое отклонение (σ) от показателя микроциркуляции M , и $R_{\text{с}}$ (внутрисосудистое сопротивление) и LF/HF.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для диагностики кардиогемодинамических нарушений при СД-1, осложненным ДКА показано проведение эхокардиографии с целью оценки диастолической функции левого желудочка.
2. Всем больным СД-1, осложненным ДКА необходимо проведение холтеровского мониторирования ЭКГ с изучением параметров variability ритма сердца и структуры сердечных аритмий.
3. Для оценки нарушений микроциркуляции больным СД-1 типа с кетоацидозом необходимо проведение лазерной доплеровской флоуметрии в динамике (на 1-е, 5-е и 10-е сутки лечения).
4. Наиболее информативными предикторами развития желудочковых нарушений ритма (внезапной смерти) являются: уровень миристиновой кислоты ($C_{14:0}$), длина левого предсердия и ММЛЖ, определяемые ЭхоКГ

методом, среднеквадратическое отклонение (σ) от показателя микроциркуляции M , и R_c (внутрисосудистое сопротивление) и LF/HF.

5. Наиболее информативными предикторами прогнозирования диабетической кардиомиопатии являются: среднеквадратическое отклонение (σ) от показателя микроциркуляции M , амплитуда эндотелиальных осцилляций ($A_{\text{Э}}$), амплитуда дыхательных осцилляций ($A_{\text{Д}}$), общая мощность спектра ($M_{\text{общ.}}$), внутрисосудистое сопротивление (R_c), уровень линолевой кислоты ($C_{18:2\omega6}$), уровень арахидоновой кислоты ($C_{20:4\omega6}$), общее количество НЖК и коэффициент Н/НН (отношение суммы НЖК к сумме ННЖК).

ЛИТЕРАТУРА

1. «Изолированная» диастолическая дисфункция миокарда при сахарном диабете: смена представлений / С.С. Кухаренко, М.Н. Ядрихинская, О.А. Шацкая [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2016. – № 6. – С. 10–19.
2. Агрегационная активность форменных элементов крови у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа / Б.И. Кузник, Ю.А. Витковский, М.Ю. Захарова [и др.]. – DOI 10.14341/2072-0351-5518 // Сахарный диабет. – 2012. – Т. 15 (2). – С. 49–53.
3. Агрегационная способность тромбоцитов и эндотелиальная дисфункция у больных с острым отравлением уксусной кислотой / Н.А. Соколова, А.В. Говорин, Ю.А. Витковский [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2007. – № 3. – С. 42–44.
4. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 8 выпуск / под редакцией акцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – Москва : УП ПРИНТ, 2017. – 113 с. – ISBN 978-5-91487-090-1.
5. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9 выпуск / под редакцией акцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – Москва : УП ПРИНТ, 2019. – 211 с. – ISBN 978-5-91487-136-6.
6. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 7 выпуск / под редакцией акцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. – DOI 10.14341/DM20151S1-112. – Москва, 2015. – 112 с.
7. Алехин М.Н. Эхокардиографическая оценка диастолической функции левого желудочка у пациентов с сохранной фракцией выброса / М.Н. Алехин, А.М. Гришин, О.А. Петрова. – DOI 10.18565/cardio.2017.2.40-45 // Кардиология. – 2017. – № 2. – С. 40–45.
8. Алимova И.Л. Взаимосвязь нарушений клеточного энергообмена и морфофункционального состояния миокарда при сахарном диабете 1-го

- типа у детей / И.Л. Алимова, Л.В. Козлова, И.Н. Куманькова // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2004. – № 5. – С. 30–35.
9. Альфонсова Е.В. Влияние метаболического ацидоза на состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, свертывания крови и фибринолиз / Е.В. Альфонсова, Б.И. Кузник // Современные проблемы науки и образования : электронный научный журнал. – 2014. – № 6. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=16539> (дата обращения: 29.01.2021).
10. Альфонсова Е.В. Изменение некоторых показателей системы гемостаза при лактат-ацидозе // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 5-2. – С. 240–244.
11. Анализ амплитудно-частотного спектра колебаний кровотока у детей с сахарным диабетом типа 1 / Н.В. Малюжинская, К.В. Кожевникова, О.В. Полякова, А.Н. Жидких // Вестник ВолГМУ. – 2016. – № 3 (59). – С. 58–61.
12. Аникеева Т.П. Особенности гемодинамики у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа при формировании диабетической нефропатии : специальность 14.01.08 «Педиатрия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Аникеева Татьяна Петровна. – Волгоград, 2011. – 102 с.
13. Аракелянц А.А. Поражение сердца при сахарном диабете / А.А. Аракелянц, С.Г. Горохова // Российский кардиологический журнал. – 2004. – Т. 45, № 1. – С. 80–85.
14. Арипов М.А. Изменения метаболизма жирных кислот и углеводов при острой ишемии миокарда / М.А. Арипов, Д.Х. Камардинов, С.В. Мадоян // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2005. – № 4 (5). – С. 95–98.
15. Асташкин Е.И. Липотоксические эффекты в сердце, наблюдаемые при ожирении / Е.И. Асташкин, М.Г. Глезер. – DOI 10.18705/1607-419X-

- 2009-15-3-335-341 // Артериальная гипертензия. – 2009. – № 3. – С. 335–339.
16. Асташкин Е.И. Фармакологическая регуляция обмена энергетических субстратов в кардиомиоцитах при патологических состояниях, связанных с ишемией / Е.И. Асташкин, М.Г. Глезер // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – № 5 (7). – С. 112–123.
17. Афанасьев Ю.И. Микроциркуляторное русло / Ю.И. Афанасьев, В.Л. Горячкина // Руководство по гистологии. – Санкт-Петербург : СпецЛит, 2001. – Т. 2. – С. 236–244.
18. Бабичев А.В. Роль эндотелия в механизмах гемостаза // Педиатрия. – 2013. – № 1. – С. 122–127.
19. Бакалова Ю.В. Клинические и некоторые патогенетические особенности кардиомиопатии у больных сахарный диабетом 1 типа : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Бакалова Юлия Валерьевна. – Чита, 2020. – С. 110.
20. Балаболкин М.И. Применение убихинона (коэнзима Q) в терапии сахарного диабета и его сосудистых осложнений / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова, В.М. Креминская // Сахарный диабет. – 2007. – № 4. – С. 37–42.
21. Бархатов И.В. Оценка системы микроциркуляции крови методом лазерной доплеровской флоуметрии // Клиническая медицина. – 2013. – № 11. – С. 21–25.
22. Бархатов И.В. Применение лазерной доплеровской флоуметрии для оценки нарушений системы микроциркуляции крови человека // Казанский медицинский журнал. – 2014. – № 1 (95). – С. 63–69.
23. Басте З.А. Диагностические возможности лазерной доплерографии в оценке эндотелиальной дисфункции при гипертонической болезни / З.А. Басте // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 26–28.
24. Беленков Ю.Н. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные

- лекции по кардиологии / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2006. – С. 5–16. – ISBN 5-9704-0119-6.
- 25.Беляев А.А. Кардиальная автономная кардиопатия у больных сахарным диабетом / А.А. Беляев, О.В. Котова // Медицинский совет. – 2019. – № 1. – С. 52–56.
- 26.Беренрвский В.В. Нарушения кожной микроциркуляции в нижних конечностях при сахарном диабете: патофизиологический феномен или объект для лечения? / В.В. Беренрвский, И.А. Карпова, Е.С. Алексеева // Сахарный диабет. – 2011. – № 3. – С. 49–53.
- 27.Биологическая химия / под редакцией Е.С. Северина. – Москва : МИА, 2017. – 364. – ISBN 5-89481-458-8.
- 28.Биохимические маркеры дисфункции эндотелия у пациентов с диабетической нефропатией / О.Ф. Сибирева, В.В. Калюжин, О.И. Уразова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – № 8. – С. 8–11.
- 29.Биохимия человека : в 2-х томах. Т. 1 : пер. с англ. / Р. Марри, Д. Греннер, П. Мейес [и др.]. – Москва : Мир, 1993. – 384 с. – ISBN 5-03-001774-7.
- 30.Биохимия человека : в 2-х томах. Т. 2 : пер. с англ. / Р. Марри Д. Греннер, П. Мейес [и др.]. – Москва : Мир, 1993. – 415 с. – ISBN 5-03-001775-5.
- 31.Бондар П. Н. Сердце при сахарном диабете // Проблемы эндокринологии. – 1987. – Т. 33, № 4. – С. 77–81.
- 32.Бондарь И.А. Состояние сердца и сосудов при кардиоваскулярной форме автономной нейропатии у больных сахарным диабетом 2 типа / И.А. Бондарь, А.А. Демин, О.Ю. Шабельникова. – DOI 10.14341/DM2014241-46 // Сахарный диабет. – 2014. – Т. 17, № 2. – С. 41–46.
- 33.Бочарова Н.В. Уровень метаболитов оксида азота в крови пациентов с хроническими заболеваниями органов дыхания / Н.В. Бочарова, Т.П. Новгородцева // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2017. – № 4 (71). – С. 27–31.

34. Бритов А.Н. Эндотелиальная дисфункция и роль нитратов и бетаадреноблокаторов в ее коррекции при ишемической болезни сердца // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – № 12 (2). – С. 234–238.
35. Булаева Н.И. Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс: роль в развитии кардиоваскулярной патологии / Н.И. Булаева, Е.З. Голухова // Креативная кардиология. – 2013. – № 1. – С.14–22.
36. Вавилин В.А. Факторы, определяющие динамику изменений в системе адениннуклеотидов при острой ишемии печени / В.А. Вавилин, В.Н. Соловьев // Метаболическая регуляция физиологического состояния : Всесоюзный симпозиум : тезисы докладов, 23-25 апр. 1984 г. – Пущино : НЦБИ АН СССР, 1984. – С. 42–43.
37. Валеева Ф.В. Диагностика диабетической автономной кардиальной нейропатии у больных сахарным диабетом 1 типа / Ф.В. Валеева, М.Р. Шайдуллина // Сахарный диабет. – 2009. – № 4. – С. 56–60.
38. Вариабельность ритма сердца у больных с сахарным диабетом 1 типа, осложненным кетоацидозом / Н.В. Муха, А.В. Говорин, Д.Н. Зайцев [и др.] // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2019. – № 2. – С. 57–63. – URL: <http://zabmedvestnik.ru/>(дата обращения: 15.01.2021).
39. Васина Л.В. Функциональная гетерогенность эндотелия (обзор) / Л.В. Васина, Т.Д. Власов, Н.Н. Петрищев // Артериальная гипертензия. – 2017. – Т. 23, № 2. – С. 88–102.
40. Васина Л.В. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры / Л.В. Васина, Н.Н. Петрищев, Т.Д. Власов. – DOI 10.24884/1682-6655-2017-16-1-4-15 // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – № 1 (16). – С. 4–15.
41. Васюк Ю.А. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца // Российский кардиологический журнал. Приложение 1. – 2012. – № 3 (95). – С. 1–28.

42. Вельков В. Свободные жирные кислоты – фактор риска инсулинорезистентности и ишемии: перспективы для оценки рисков и диагностики // Поликлиника. – 2008. – № 4. – С. 50–51.
43. Взаимосвязь агрегации тромбоцитов с дислипидемиями и полиненасыщенными жирными кислотами / Е.И. Соколов, В.А. Метельская, Н.В. Перова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – № 5 (5). – С. 87–93.
44. Взаимосвязь между процессом пероксидации липидов, активностью антиоксидантной системы и жирнокислотным составом крови у больных сахарным диабетом 1-го типа и при его осложнениях / Н.П. Микаелян, А.Е. Гурина, Х.З. Нгуен [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2014. – № 4. – С. 33–38.
45. Витковский Ю.А. Феномен лимфоцитарно-тромбоцитарного розеткообразования / Ю.А. Витковский, Б.И. Кузник, А.В. Солпов // Иммунология. – 1999. – № 4. – С. 35–37.
46. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы в биологических системах // Сорский образовательный журнал. – 2000. – Т. 6, № 12. – С. 13–19.
47. Влияние возраста и пола на показатели коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных сахарного диабета 2 типа / Е.И. Кондратьева, Г.А. Суханова, Л.С. Литвинова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2011. – № 8. – С. 41–43.
48. Влияние конечных продуктов глубокого гликирования на клеточные процессы / Т.С. Леонова, М.В. Вихнина, Т.В. Гришина [и др.]. – DOI 10.23670/IRJ.2018.78.12.034 // Международный научно-исследовательский журнал. – 2019. – № 12 (78), ч. 1. – С. 185–194.
49. Влияние обструкции верхних дыхательных путей на микроциркуляцию кожи у больных бронхиальной астмой / И.В. Тихонова, Н.И. Косякова, А.В. Танканаг, Н.К. Чемерис. – DOI 10.15690/vramn661 // Вестник РАМН. – 2016. – Т. 71, № 3. – С. 233–239.
50. Влияние сахарного диабета на активность метаболических ферментов и

- экспрессию SERCA2a в кардиомиоцитах и их взаимосвязь с инотропными реакциями миокарда больных ИБС / С.А. Афанасьев, Д.С. Кондратьева, Ш.Д. Ахмедов [и др.] // Клиническая практика. – 2017. – № 4 (32). – С. 56–60.
51. Воронина Л.П. Анализ уровня N-концевого предшественника натрийуретического пептида с - типа и эндотелина-1 при хронической сердечной недостаточности / Л.П. Воронина, Е.А. Полунина, И.С. Блякова // Вестник новых медицинских технологий. – 2019. – Т. 26, № 1. – С. 10–13.
52. Вотякова Н.И. Гемодинамика и механизмы ее регуляции при сахарном диабете 1-го типа у детей и подростков : специальность 14.00.09 : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Вотякова Ольга Иннокентьевна. – Москва, 2006. – С. 412.
53. Гнусина С.В. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная система у больных сахарным диабетом 1 типа разного возраста : специальность 14.00.16 : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Гнусина Светлана Васильевна. – Иркутск, 2007. – 21 с.
54. Говорин А.В. Некоронарогенные поражения миокарда / А.В. Говорин. – Новосибирск : Наука, 2010. – 231 с. – ISBN 978-5-02-019144-0.
55. Голиков П.П. Определение нитрита/нитрата (U_{NOx}) в моче / П.П. Голиков, Н.Ю. Николаева // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – № 1. – С. 3–15.
56. Грибова Н.Г. Анализ взаимосвязей и значимости показателей variability ритма сердца у пациентов с сахарным диабетом находящихся в коме / Н.Г. Грибова, Л.И. Фирсова, Ж.А. Полякова // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2016. – № 3. – С. 40–46.

57. Гришаев С.Л. Электрическая нестабильность миокарда: причина, диагностика, лечение / С.Л. Гришаев. – Санкт-Петербург : Агентство ВиТ-Принт, 2011. – 128 с. – ISBN 978-5-903722-04-4.
58. Дедов И.И. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018 г. / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.К. Викулова, М.А. Исаков, А.В. Железнякова // Сахарный диабет. — 2019. — Т.22, №2S. С. 4-61.
59. Дедов И.И. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2015 г. и перспективы развития / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.К. Викулова // Сахарный диабет. – 2015. – Т. 18, № 3. – С. 5–22.
60. Дедов И.И. Осложнения сахарного диабета: лечение, профилактика / под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. – Москва : Медицинское информационное агентство, 2017. – 744 с. – ISBN 978-5-9986-0061-6.
61. Дедов И.И. Сахарный диабет 1 типа у взрослых // под редакцией И.И. Дедова. – DOI 10.14341/DM12505 // Сахарный диабет. – 2020. – № 23 (1S). – С. 42–114.
62. Дедов И.И. Сахарный диабет 1 типа: реалии и перспективы / И.И. Дедов, М.В. Шестакова. – Москва : Медицинское информационное агентство, 2016. – 504 с.
63. Дедов, И.И. Введение в диабетологию / И.И. Дедов, В.В. Фадеев. – Москва : Берг, 1998. – С. 36–58.
64. Диабетический кетоацидоз у детей: клинико-лабораторные изменения / О.В. Матющенко, И.М. Лысенко, Е.Г. Асирян, О.Н. Мацук // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации : материалы 72-ой научной сессии сотрудников университета, 25-26 января 2017 г. / под редакцией А.Т. Щастного. – Витебск, 2017. – С. 263–265. – ISBN 978-985-466-876-5.
65. Диабетический кетоацидоз: этиопатогенез, анализ заболеваемости и поиск путей профилактики / С.В. Тишковский, Л.В. Никонова, О.В.

- Гулинская, О.Н. Мартинкевич // Журнал ГрГМУ. – 2011. – № 1 (33). – С. 82–84.
66. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови / Н.Н. Петрищев, О.А. Беркович, Т.Д. Власов [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2001. – № 1. – С. 50–52.
67. Дисфункция эндотелия при сахарном диабете 1 типа у детей и подростков и ее роль в формировании диабетической периферической полинейропатии / А.А. Афонин, М.В. Комкова, Г.А. Галкина, Н.В. Морозова // Сахарный диабет. – 2009. – № 1. – С. 29–32.
68. Домашенко М.А. Дисфункция эндотелия в остром периоде ишемического инсульта : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Домашенко Максим Алексеевич. – Москва, 2006. – 31 с.
69. Дорофиенко Н.Н. Роль сосудистого эндотелия в организме и универсальные механизмы изменения его активности (обзор литературы) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2018. – № 68. – С. 107–116.
70. Драпкина О.М. Диабет и сердце – поражение миокарда при диабетической кардиомиопатии / О.М. Драпкина, Б.Б. Гегенава // Эндокринология. Новости. Мнения. Обучение. – 2015. – № 3 (12). – С. 84–92.
71. Жерко О.М. Глобальное ремоделирование сердца при диастолической дисфункции левого желудочка / О.М. Жерко, Н.П. Олиферко // Кардиология в Беларуси. – 2019. – Т. 11, № 4. – С. 603–613.
72. Жерко О.М. Давление наполнения левого желудочка как гемодинамический механизм прогрессии хронической сердечной недостаточности / О.М. Жерко // Здоровоохранение. – 2019. – № 10. – С. 5–9.

73. Жерко О.М. Ультразвуковая диагностика повышенного в покое давления наполнения левого желудочка // *Здравоохранение*. – 2019. – № 11. – С. 5–10.
74. Жирные кислоты крови в формировании и коррекции метаболического синдрома / Т.П. Новгородцева, Ю.К. Денисенко, М.В. Антонюк [и др.]. – DOI 10.17116/terarkh201688830-34 // *Терапевтический архив*. – 2016. – № 88 (8). – С. 30–34.
75. Житова В.А. Использование капилляроскопии для диагностики нарушений периферического кровообращения / В.А. Житова, С.Н. Чернуха // *Актуальные проблемы клинической медицины: вестник украинской медицинской стоматологической академии*. – 2013. – № 4 (44). – С. 231–235.
76. Зайчик А.Ш. Основы патохимии / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов. – Санкт-Петербург : Элби, 2001. – 255 с.
77. Закономерности нарушения микроциркуляции и структурно-функциональные изменения левого желудочка у пациентов с сахарным диабетом 1 типа, осложненным кетоацидозом / Н.В. Муха, А.В. Говорин, Д.Н. Зайцев, А.П. Филев. – DOI 10.15829/1560-4071-2020-4084 // *Российский кардиологический журнал*. – 2020. – № 11. – С. 51–58.
78. Занозина О.В. Свободно-радикальное окисление при сахарном диабете 2-го типа: источники образования, составляющие, патогенетические механизмы токсичности / О.В. Занозина, Н.Н. Боровков, Т.Г. Щербатюк // *Современные технологии в медицине*. – 2010. – № 3. – С. 104–112.
79. Зефирова Г.С. Поражение сердца при сахарном диабете : лекция / Г.С. Зефирова, С.А. Мишин. – Москва : Цолиув, 1988. – 20 с.
80. Зиеп Б. Возможности методики вариабельности сердечного ритма / Б. Зиеп, Е.О. Таратухин. – DOI 10.15829/1560-4071-2011-6-102-104 // *Российский кардиологический журнал*. – 2011. – № 6. – С. 69–75.

81. Зотова Н.В. Особенности изменения в крови уровня цитокинов, растворимых форм молекул межклеточной адгезии и острофазного С-реактивного белка у пациентов с различной степенью тяжести течения и исхода сепсиса // Российский иммунологический журнал. – 2012. – Т. 6 (15), № 3. – С. 266–272.
82. Иванов Д.А. Алгоритм диагностики, профилактики и лечения диабетической кардиомиопатии у детей / Д.А. Иванов, С.Ф. Гнусаев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – № 33. – С 33–38.
83. Изменения метаболической активности моноцитов крови у детей с кетоацидозом, больных ацетонемической рвотой и сахарным диабетом / А.А. Демидов, О.А. Башкина, А.А. Демидов [и др.]. – DOI 10.17513/spno.29041 // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 4. – С. 29–35.
84. Караваев П.Г. Диабетическая кардиомиопатия: особенности сердечно-сосудистого ремоделирования / П.Г. Караваев, А.С. Веклич, Н.А. Козиолова. – DOI 10.15829/1560-4071-2019-11-42-47 // Российский кардиологический журнал. – 2019. – № 11 (24). – С. 42–47.
85. Караман Ю.К. Эндоканнабиноиды и эйкозаноиды: биосинтез, механизмы их взаимосвязи, роль в иммунных процессах / Ю.К. Караман, Е.Г. Лобанова // Медицинская иммунология. – 2013. – № 2. – С. 119–130.
86. Кетлинский С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев // Санкт-Петербург : Фаллиант, 2008. – 552 с. – ISBN 978-5-93929-171-2 (В пер.).
87. Киношенко К.Ю. Диастолическая дисфункция левого желудочка / К.Ю. Киношенко, Н.Е. Мищук // Медицина Украины. – 2017. – № 8 (214). – С. 50–58.
88. Ковалева М.А. Обзор прямых методов изучения микроциркуляции и оценки полученных данных / М.А. Ковалева, К.В. Жмеренецкий. – DOI 10.17238/issn2542-1298.2020.8.1.79 // Журнал медико-биологических исследований. – 2020. – Т. 8, № 1. – С. 79–88.

- 89.Коваленко В.Н. Некоронарогенные болезни сердца : практическое руководство / В.Н. Коваленко, Е.Г. Несукай. – Киев МОРИОН, 2001. – 480 с. – ISBN 966-7632-38-5.
- 90.Козлов В.И. Гистофизиология системы микроциркуляции // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2003. – Т. 2, № 4. – С. 79–85.
- 91.Козлов В.И. ЛДФ-метрия кожного кровотока в различных областях тела / В.И. Козлов, М.В. Морозов, О.А. Гурова // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2012. – № 1 (41). – С. 58–61.
- 92.Козлов В.И. Организация путей микроциркуляторного кровотока / В.И. Козлов // Физиология кровообращения. Физиология сосудистой системы / Б.И. Ткаченко, Г.С. Мазуркевич, А.И. Тюкавин [и др.] ; ответственный редактор Б.И. Ткаченко [и др.]. – Ленинград : Наука, 1984. – С. 178–189.
- 93.Козлов В.И. Современные клинико-морфологические аспекты изучения расстройств микроциркуляции крови // Вестник российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2011. – № 3. – С. 17–20.
- 94.Колосков А.В. Болезнь Виллебранда / А.В. Колосков // Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т. 19, № 11. – С. 43–48.
- 95.Колосков А.В. Этиология и патогенез синдрома Виллебранда / А.В. Колосков // Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т. 19, № 5. – С. 16–19.
- 96.Кольман Я. Наглядная биохимия : пер с нем. / Я. Кольман, К.-Г. Рем. – 2-е изд. – Москва : Мир, 2004. – 469 с.
- 97.Комов В.П. Биохимия / В.П. Комов, В.Н. Шведова. – Москва : Дрофа, 2004. – 640 с. – ISBN 978-5-358-04872-0.
- 98.Кондраченко М.Ю. Диастолическая функция левого желудочка у больных сахарным диабетом 1 типа // Российский семейный врач. – 2006. – № 2. – С. 18–20.

99. Коненков В.И. Ангиогенез и васкулогенез при сахарном диабете: новые концепции патогенеза и лечения сосудистых осложнений / В.И. Коненков, В.В. Климонтов // Сахарный диабет. – 2012. – № 4. – С. 17–27.
100. Конь И.Я. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в профилактике и лечении болезней детей и взрослых / И.Я. Конь, Н.М. Шилина, С.Б. Вольфсон // Лечащий врач. – 2006. – № 4. – С. 55–59.
101. Коррекция нарушений микроциркуляции у детей с сахарным диабетом 1 типа / Н.В. Николаева, Н.В. Болотова, В.Ф. Лукьянов, Е.Н. Ткачёва // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2008. – № 2. – С. 100–104.
102. Коткина Т.И. Иные представления о β -окислении жирных кислот в пероксисомах, митохондриях и кетоновые тела. Диабетическая, ацидотическая кома как острый дефицит ацетил-КоА и АТФ / Т.И. Коткина, В.Н. Титов, Р.М. Пархимович // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – № 3. – С. 14–23.
103. Краснопевцева И.П. Особенности сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза у больных сахарным диабетом первого типа / И.П. Краснопевцева, И.А. Бондарь, И.В. Пикалов // Медицина и образование в Сибири. – 2013. – № 3. – С. 11.
104. Крупаткин А.И. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови / А.И. Крупаткин, В.В. Сидоров. – Москва : Медицина, 2005. – 254 с. – ISBN 5-225-04221-X.
105. Крупаткин А.И. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: колебания, информация, нелинейность : руководство для врачей / А.И. Крупаткин, В.В. Сидоров. – 2-е изд. – Москва : URSS, 2016. – 489 с. – ISBN 978-5-9710-3329-5.
106. Крутецкая З.И. Арахидоновая кислота и ее продукты: пути образования и метаболизма в клетках / З.И. Крутецкая, О.Е. Лебедев // Цитология. – 1993. – Т. 35, № 11/12. – С. 3–27.

107. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии / Б.И. Кузник. – Чита : Экспресс-издательство, 2010. – 832 с. – ISBN 978-5-9566-0253-9.
108. Кузник Б.И. Цитокины, атеросклероз, инфаркт миокарда и атеротромбоз // Проблемы клинической медицины. – 2012. – № 1. – С. 18–26.
109. Лапитан Д.Г. Функциональные исследования системы микроциркуляции крови методом лазерной доплеровской флоуметрии в клинической медицине: проблемы и перспективы / Д.Г. Лапитан, Д.А. Рогаткин. – DOI 10.18786/2072-0505-2016-44-2-249-259 // Альманах клинической медицины. – 2016. – Т. 44 (2). – С. 249–259.
110. Липидный спектр мембран эритроцитов при сахарном диабете у детей / В.В. Новицкий, Е.Б. Кравец, М.В. Колосова [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2006. – № 52 (4). – С. 3–6.
111. Литвиненко А.Ф. Диагностика и лечение патологии сердца при сахарном диабете : методические рекомендации / А.Ф. Литвиненко, Б.А. Зелинский. – Киев, 1985 (1986). – 18 с.
112. Литвицкий П.Ф. Клиническая патофизиология : учебник / П.Ф. Литвицкий. – Москва : Практическая медицина, 2017. – 889 с. – ISBN 978-5-98811-349-2.
113. Литвицкий П.Ф. Нарушения регионарного кровотока и микроциркуляции / П.Ф. Литвицкий. – DOI 10.24884/1682-6655-2020-19-1-82-92 // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2020. – № 19 (1). – С. 82–92.
114. Лукьянчиков В.С. Кетоз и кетоацидоз. Патобиохимический и клинический аспект // Российский медицинский журнал. – 2004. – Т. 12, № 23. – С. 1301–1305.
115. Маколкин В.И. Микроциркуляция в кардиологии / В.И. Маколкин, В.И. Подзолков, В.В. Бранько. – Москва : Визарт, 2004. – 136 с.

116. Мамедгасанов Р.М. Динамика перекисного окисления липидов у больных инсулинзависимым типом сахарного диабета / Р.М. Мамедгасанов, С.А. Рахмани // Проблемы эндокринологии. – 1989. – Т. 35, № 1. – С.19–21.
117. Мареев В.Ю. Методы профилактики внезапной сердечной смерти при хронической сердечной недостаточности / В.Ю. Мареев, Ю.В. Мареев. – DOI 10.18565/cardio.2015.9.72-83 // Кардиология. – 2015. – Т. 55 (9). – С. 72–83.
118. Маркелов О.А. Алгоритм построения моделей логистической регрессии при малом объеме данных. К 20-летию НИЦ ЭТУ компьютерные и информационные технологии в науке и образовании / О.А. Маркелов, Б.И. Смирнов // Известия СПбГЭТУ «ЛЭТИ». – 2010. – Специальный выпуск. – С. 94-101.
119. Маркеры дисфункции эндотелия в оценке эффективности контроля сахарного диабета у пациентов с сосудистыми осложнениями / Е.А. Резникова, И.В. Лекарева, О.Е. Гальченко, А.Р. Бабаева // Лекарственный вестник. – 2014. – № 3 (55). – С. 34–38.
120. Маркеры эндотелиальной дисфункции и некоторые цитокины у больных сахарным диабетом 1 типа с диабетической кардиомиопатией / В.И. Просяник, О.В. Серебрякова, Д.М. Серкин [и др.] // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2017. – № 4. – С. 25–32. – URL: <http://zabmedvestnik.ru/> (дата обращения: 2.01.2021).
121. Мельникова Ю.С. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней / Ю.С. Мельникова, Т.П. Макарова // Казанский медицинский журнал. – 2015. – № 4. – С. 659–665.
122. Методы определения числа циркулирующих в крови эндотелиоцитов (методические рекомендации) / В.И. Козловский, А.П. Солодков, О.Д. Мяделец, А.В. Акулёнок. – Витебск, 2008. – С. 28.
123. Методы оценки агрегационной активности форменных элементов крови в норме и у больных ишемическим инсультом / И.Ю. Морозова,

- Н.Н. Страмбовская, П.П. Терешков, Б.И. Кузник // Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. – № 5. – С. 295–298.
124. Механизмы регуляции микроциркуляции и реологические свойства крови при нарушениях кровообращения / И.А. Тихомирова, А.В. Муравьев, Е.П. Петроченко, С.Г. Михайлова // Журнал ГрГМУ. – 2009. – № 2 (26). – С. 112–113.
125. Микроциркуляторное русло кожи при эссенциальной артериальной гипертензии / А.И. Королев, А.А. Федорович, А.Ю. Горшков, О.М. Драпкина. – DOI 10.24884/1682-6655-2020-19-2-4-10 // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2020. – № 19 (2). – С. 4–10.
126. Мирзаев К.Б. Оценка агрегации тромбоцитов в клинической практике / К.Б. Мирзаев, Д.А. Андреев, Д.А. Сычев // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – № 11 (1). – С. 85–91.
127. Михно В.А. Клинико-диагностическое значение дисфункции эндотелия при сахарном диабете 1 типа у детей : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Михно Виктория Александровна. – Хабаровск, 2012. – С. 128.
128. Мохорт Т.В. Апоптоз – роль в развитии сахарного диабета типа 1 / Т.В. Мохорт, С.Б. Мельнов, В.А. Горанов // Проблемы эндокринологии. – 2000. – Т. 46, № 2. – С. 8–13.
129. Мудров В.А. Алгоритмы регрессионного анализа данных в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2020. – № 1. – С. 177–190. – URL: <http://zabmedvestnik.ru/> (дата обращения: 15.01.2021).
130. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа количественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS // Забайкальский медицинский вестник

- : электронное научное издание. – 2020. – № 1. – С. 140–150. – URL: <http://zabmedvestnik.ru/> (дата обращения: 15.01.2021).
131. Муха Н.В. Агрегационная способность тромбоцитов у больных сахарным диабетом 1 типа, осложненным кетоацидозом // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2016. – № 4. – С. 7–10. – URL: <http://zabmedvestnik.ru/> (дата обращения: 25.12.2020).
132. Муха Н.В. Жирнокислотный состав липидов сыворотки крови у больных сахарным диабетом 1 типа при кетоацидозе / Н.В. Муха, А.В. Говорин, Е.Б. Перевалова // Российские медицинские вести. – 2009. – № 3. – С. 44–49.
133. Муха Н.В. Лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия у пациентов с сахарным диабетом 1 типа, осложненным кетоацидозом / Н.В. Муха, А.В. Говорин, Е.Б. Перевалова // Сибирский медицинский журнал. – 2016. – № 8. – С. 39–41.
134. Муха Н.В. Состояние микроциркуляции у больных сахарным диабетом 1 типа, осложненным кетоацидозом / Н.В. Муха, А.В. Говорин, Е.Б. Перевалова // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – Т. 100, № 1. – С. 67–70.
135. Нарушение функции тромбоцитов как причина геморрагического диатеза у женщин / М.В. Сапаркина, А.В. Колосков, О.И. Филиппова, А.А. Столица // Medline.ru. – 2012. – Т. 13, № 3. – С. 841–852.
136. Нарушение энергетического метаболизма у больных с сахарным диабетом 1 типа, осложненным кетоацидозом в зависимости от наличия диастолической дисфункции левого желудочка / Н.В. Муха, А.В. Говорин, Д.Н. Зайцев [и др.] // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2019. – № 1. – С. 52–57. – URL: <http://zabmedvestnik.ru/> (дата обращения: 21.12.2020).
137. Нарушения функций мембрано-рецепторного аппарата клеток крови у детей, больных сахарным диабетом I и II типа / Н.П. Микаелян,

- А.А. Терентьев, А.Е. Гурина, В.В. Смирнов // Биомедицинская химия. – 2011. – № 57 (6). – С. 642–649.
138. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) / В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев, Г.П. Арутюнов [и др.] // Журнал сердечная недостаточность. – 2013. – № 14 (7). – С. 379–472.
139. Некоторые маркеры дисфункции эндотелия у больных сахарным диабетом 1-го типа при кетоацидозе / А.В. Говорин, Е.Б. Перевалова, Н.В. Муха, И.А. Суворова [и др.] // Кардиология. – 2010. – № 12. – С. 32–34.
140. Нелаева Ю.В. Гемостатические изменения у больных сахарным диабетом 1 типа с диабетической нефропатией. Возможности коррекции альфа-липоевой кислотой : специальность 14.00.03 : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Нелаева Юлия Валерьевна. – Москва, 2005. – С. 129.
141. Нельсон Д. Основы биохимии Ленинджера : в 3 т. / Д. Нельсон, М. Кокс ; пер. с англ. Т.П. Мосоловой, Е.М. Молочкиной, В.В. Белова ; под ред. А.А. Богданова, С.Н. Кочеткова. – Москва : Бинوم. Лаборатория знаний, 2011. – ISBN 978-5-94774-365-4.
142. Немцова В.Д. Сахарный диабет и внезапная смерть: решенные и нерешенные вопросы // Свет медицины и биологии. – 2015. – № 2. – С. 207–212.
143. Никитин К.Д. Белки теплового шока: биологические функции и перспективы применения // Клиническая онкогематология. – 2008. – № 2. – С. 125–130.
144. Николаев А.Я. Биологическая химия / А.Я. Николаев. – Москва : Медицинское информационное агентство, 2007. – 496 с. – ISBN 978-5-89481-219-9.
145. Никонова Т.В. Современные аспекты патогенеза сахарного диабета 1 типа // Сахарный диабет. – 2006. – № 3. – С. 59–64.

146. Новый подход к оценке дисфункции эндотелия: определение количества циркулирующих эндотелиальных клеток методом проточной цитометрии / В.С. Феоктистова, Т.В. Вавилова, О.В. Сироткина [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2015. – Т. 60, № 4. – С. 23–27.
147. Нурахмедова И.С. Диабетическая кардиальная автономная нейропатия: современные перспективы (обзор литературы) / И.С. Нурахмедова, А.А. Нурбекова // Вестник КазНМУ. – 2019. – С. 342–348.
148. Обмен адениловых нуклеотидов и методы его исследования / В.И. Рубин, Н.Б. Захарова, Н.И. Целик [и др.]. – Саратов, 1983. – 17 с.
149. Окрут И.Е. Влияние озонотерапии на концентрацию окиси азота при артериальной гипертензии / И.Е. Окрут, К.Н. Конторщикова, Д.А. Даутова // Биорадикалы и антиоксиданты. – 2016. – № 3 (3). – С. 217–219.
150. Оруджева С.А. Оценка функциональных резервов сердечно-сосудистой системы у больных сахарным диабетом. Опасности анестезии и возможности анестезиологического обеспечения больных с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы / С.А. Оруджева, А.А. Звягин // Новости анестезиологии и реаниматологии. – 2006. – № 3. – С. 1–19.
151. Осколок Л.Н. Основные механизмы повреждения клеток : учебное пособие / Л.Н. Осколок, Г.В. Порядин. – Москва, 2016. – С. 55.
152. Особенности сегментарной диастолической дисфункции и структурно-геометрической перестройки левого желудочка у детей с сахарным диабетом 1-го типа / Л.В. Казакова, Е.И. Карпович, Е.Ф. Лукушкина [и др.] // Современные технологии медицины. – 2010. – № 1. – С. 65–67.
153. Осокина И.В. Диабетический кетоацидоз у детей / И.В. Осокина // Достижения персонализированной медицины сегодня – результат практического здравоохранения завтра : сборник тезисов VII Всероссийского конгресса эндокринологов, 2-5 марта 2016 г. / И.В.

- Осокина, Г.Ю. Стрельников. – DOI 10.14341/VIPEC. – Москва : УП Принт, 2016. – С. 351.
154. Оценка состояния капилляров верхних и нижних конечностей у больных сахарным диабетом 1 типа / Е.С. Крутиков, В.А. Житова, В.А. Цветков, Т.Ф. Полищук // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – № 3. – С. 398–401.
155. Пантелеев М.А. Тромбоциты и гемостаз / М.А. Пантелеев, А.Н. Свешникова // Онкогематология. – 2014. – № 2. – С. 65–73.
156. Перевалова Е.Б. Некоторые патогенетические механизмы нарушений микроциркуляции у больных сахарным диабетом 1 типа при кетоацидозе : специальность : 14.00.16 : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Перевалова Евгения Борисовна. – Чита, 2009. – 26 с.
157. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная система у больных сахарным диабетом 1 типа / Н.Г. Карлова, Т.П. Бардымова, Л.И. Колесникова [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. – 2005. – № 1. – С. 42–44.
158. Перепеч Н.Б. Зачем надо уменьшать частоту сердечных сокращений у больных хронической сердечной недостаточностью? // Медицинский совет. – 2013. – № 9. – С. 108–116.
159. Петровци Ю.И. Состояние про-антиоксидантной системы при сердечно-сосудистых осложнениях сахарного диабета / Ю.И. Петровци // 70 лет борьбы за жизнь : юбилейная Всероссийская научно-практическая конференция (к 70-летию Российского кардиологического научно-производственного комплекса, 55 ежегодная сессия) : тезисы, 1-2 июня 2015 г. – Москва, 2015. – С. 80.
160. Подзолков В.И. Эндотелины и их роль в генезе артериальных гипертоний / В.И. Подзолков, А.Е. Удовиченко // Терапевтический архив. – 1996. – № 5. – С. 81–84.

161. Покровская Т.Г. Роль фармакологической коррекции метаболического пути L-аргинина/NO при моделировании дефицита оксида азота // Кубанский научный медицинский вестник. – 2008. – № 4. – С. 122–125.
162. Попов К.А. Предикторы и методы диагностики нарушений автономной иннервации миокарда у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа / К.А. Попов, А.Ю. Токмакова, И.З. Бондаренко. – DOI 10.14341/8156 // Сахарный диабет. – 2017. – № 3. – С. 185–193.
163. Попов К.А. Предикторы и методы диагностики нарушений автономной иннервации миокарда у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа / К.А. Попов, А.Ю. Токмакова И.З. Бондаренко // Сахарный диабет. – 2017. – № 3. – С. 185–193.
164. Потапнев М.П. Иммунные механизмы стерильного воспаления // Иммунология. – 2015. – № 5. – С. 312–318.
165. Применение регуляторов синтеза оксида азота при геморрагическом шоке в эксперименте / Н.И. Кочетыгов, М.И. Ремизова, К.А. Гербут, Г.В. Гришина // Медицина экстремальных ситуаций. – 2011. – № 3 (37). – С. 105–110.
166. Прогностическое значение ремоделирования левого желудочка у больных артериальной гипертензией / С.В. Иванова, Ю.А. Васюк, Е.Л. Школьник [и др.]. – DOI 10.15829/1560-4071-2016-12-39-44 // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 12 (140). – С. 39–44.
167. Прохоров М.Ю. Простой колориметрический микрометод определения свободных жирных кислот / М.Ю. Прохоров, М.П. Тиунов, Д.А. Шакалис // Лабораторное дело. – 1977. – № 9. – С. 535–536.
168. Пшениснов К.В. Применение растворов сукцината в комплексной интенсивной терапии диабетического кетоацидоза у детей (случай из практики) / К.В. Пшениснов, Ю.С. Александрович // Медицинский алфавит. – 2014. – № 9. – С. 32–36.

169. Различия агрегационной активности тромбоцитов в зависимости от патологии щитовидной железы / М.В. Чепис, Е.С. Ральченко, О.А. Русакова [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. – 2016. – № 2. – С. 71–73.
170. Разработка фундаментальных аспектов формирования морфофункциональных изменений миокарда при сердечной недостаточности / С.А. Афанасьев, М.В. Егорова, Д.С. Кондратьева [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2015. – № 2. – С.44–49.
171. Результаты реализации программы «Сахарный диабет» федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями: 2007–2012 годы» / И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, Ю.И. Сунцов // Сахарный диабет. – 2013. – № 2s. – С. 2–48.
172. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца / R.M. Lang, M. Bierig, R.V. Devereux [и др.] // Приложение к Российскому кардиологическому журналу. – 2012. – № 3. – С. 1–28.
173. Роднина О.С. Агрегационная активность форменных элементов крови в норме и у больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типа : специальность 03.03.01, 14.03.03 : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Роднина Ольга Сергеевна. – Чита, 2013. – 127 с.
174. Роль механизмов «метаболической памяти» в развитии и прогрессировании сосудистых осложнений сахарного диабета / А.А. Черников, А.С. Северина, М.Ш. Шамхалова, М.В. Шестакова. – DOI 10.14341/7674 // Сахарный диабет. – 2017. – № 20 (2). – С. 126–134.
175. Роль оксида азота в процессах свободнорадикального окисления / А.Г. Соловьева, В.Л. Кузнецова, С.П. Перетягин [и др.] // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2016. – № 1 (53). – С. 228–233.

176. Самолюк М.О. Оценка эндотелиальной дисфункции и возможности ее коррекции на современном этапе у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями / М.О. Самолюк, Н.Ю. Григорьева. – DOI 10.18087/CARDIO.2524 // Кардиология. – 2019. – № 59 (3S). – С. 4–9.
177. Сергеева М.Г. Каскад арахидоновой кислоты / М.Г. Сергеева, А.Т. Варфоломеева. – Москва : Народное образование, 2006. – 256 с. – ISBN 5-87953-228-3.
178. Сердечная недостаточность / под общей редакцией Ю.П. Островского. – Минск : Беларуская навука, 2016. – 503 с. – ISBN 978-985-08-1998-7.
179. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 16–22
180. Системные изменения микроциркуляции при синдроме диабетической стопы / Н.И. Троицкая, К.Г. Шаповалов, Ю.А. Голятин, Р.И. Дамдинов // Сибирское медицинское обозрение. – 2020. – № 3 (123). – С. 92–96.
181. Смирнов В.В. Диабетическая кардиомиопатия у детей / В.В. Смирнов, Я.А. Наумов // Российский медицинский журнал. – 2014. – № 4. – С. 47–52.
182. Содержание макроэргических фосфатов в эритроцитах крови у больных с сахарным диабетом 1 типа, осложненным кетоацидозом / Н.В. Муха, А.В. Говорин, Е.Б. Перевалова, В.Б. Цырендоржиева // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2016. – № 3. – С. 89–92.– URL: <http://zabmedvestnik.ru/> (дата обращения: 1.12.2020).
183. Соколов Е.И. Диабетическое сердце / Е.И. Соколов. – Москва : Медицина, 2002. – 416 с. – ISBN 5-225-04138-8.
184. Солодков А.С. Особенности течения гипертонической болезни при различных вариантах ремоделирования левого желудочка / А.С. Солодков, К.С. Шуленин // Ученые Записки Университета им. П.Ф.

- Лесгафта. – 2011. – № 1 (71). – С. 110–116.
185. Сорокина А.Г. Современный взгляд на механизмы развития диабетической кардиомиопатии и возможности их коррекции / А.Г. Сорокина, Я.А. Орлова // Российский кардиологический журнал. – 2019. – № 11. – С. 142–147.
186. Состав жирных кислот липидов сыворотки крови у пациентов с сахарным диабетом 1 типа в стадию декомпенсации в зависимости от тяжести диабетического кетоацидоза / Н.В. Муха, А.В. Говорин, Е.Б. Перевалова, Д.Н. Зайцев // Архивъ внутренней медицины. – 2019. – № 3 (47). – С. 182–187.
187. Состояние энергетического обмена у больных с сахарным диабетом 1 типа, осложненным кетоацидозом / Н.В. Муха, А.В. Говорин, Е.Б. Перевалова, Д.Н. Зайцев // Дневник Казанской медицинской школы. – 2019. – Вып. XXIII. – С. 67–71.
188. Справочник по прикладной статистике : 2 т. Т. 2 / под редакцией Э. Ллойда, У. Ледермана, С.А. Айвазяна, Ю.Н. Тюрина. – Москва : Финансы и статистика, 1990. – 526 с. – ISBN 5-279-00245-3.
189. Старостина Е.Г. Острая декомпенсация обмена веществ при сахарном диабете (лекция) // Проблемы эндокринологии. – 1998. – № 6. – С. 32–39.
190. Стаценко М.Е. Диабетическая автономная кардиальная нейропатия у больных с сахарным диабетом 2 типа: фокус на нерешённые проблемы / М.Е. Стаценко, С.В. Туркина // Архивъ внутренней медицины. – 2013. – № 3. – С. 57–60.
191. Струков А.И. Сравнительная патология микроциркуляторного русла / А.И. Струков, А.А. Воробьева // Кардиология. – 1976. – № 11. – С. 8–17.
192. Структурно-функциональные нарушения миокарда и аритмии у больных сахарным диабетом 1 типа, осложненным кетоацидозом /

- Н.В. Муха, А.В. Говорин, Д.Н. Зайцев, А.П. Филев. – DOI 10.15829/1560-4071-2020-3891 // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 7. – С. 80–86.
193. Сурикова С.В. Особенности функционального состояния эндотелия у детей, больных сахарным диабетом 1 типа, до развития у них микрососудистых осложнений : специальность 14.00.09 : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Сурикова Светлана Валерьевна. – Тюмень, 2008. – С. 145.
194. Сурикова С.В. Оценка функционального состояния эндотелия у детей с сахарным диабетом 1-го типа / С.В. Сурикова, Л.А. Кривцова, О.А. Приходина // Казанский медицинский журнал. – 2007. – Т. 88, № 5, прил. – С. 185–187.
195. Сучков И.А. Коррекция эндотелиальной дисфункции: современное состояние проблемы (обзор литературы) // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2012. – № 4. – С. 151–157.
196. Танканаг А.В. Методы вейвлет-анализа в комплексном подходе к исследованию кожной микрогемодинамики как единицы сердечно-сосудистой системы // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – № 3 (17). – С. 33–41.
197. Титов В.Н. Глюкоза, гликотоксины и продукты гликирования. Участие в патогенезе микроангиопатий, артериолосклероза и атеросклероза / В.Н. Титов, В.Н. Ширяева // Клиническая лабораторная диагностика. – 2011. – № 11. – С. 3–13.
198. Титов В.Н. Иные представления об образовании кетоновых тел, кинетике Р-окисления жирных кислот и патогенезе кетоацидоза // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – № 3. – С. 3–9.
199. Титов В.Н. Неэтерифицированные и свободные жирные кислоты плазмы крови патогенез артериальной гипертонии и симптомы синдрома

- передания метаболического синдрома (лекция) // Клиническая лабораторная диагностика. – 2013. – № 12. – С. 27–38.
200. Титов С.Н. Оценка состояния микроциркуляции при комплексном лечении пациентов с синдромом диабетической стопы с применением влок и дискретного плазмафереза в амбулаторно-поликлинических условиях / С.Н. Титов, А.В. Муха // Хирургическая практика. – 2015. – № 1. – С. 27–37.
201. Ткачева Е.Н. Ранняя диагностика и коррекция сосудистых нарушений у детей с сахарным диабетом 1-го типа : специальность 14.01.08 : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Ткачева Екатерина Николаевна. – Саратов, 2011. – 144 с.
202. Тонеева А.Ю. Функциональное состояние эндотелия и особенности микрогемодикуляции у детей и подростков, страдающих сахарным диабетом 1 типа : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Тонеева Анастасия Юрьевна. – Иваново, 2005. – 21 с.
203. Трудные вопросы биохимии. Избранные лекции по общей и частной биохимии : учебное пособие : в 3 ч. Ч. 1 / под ред. Т.С. Федоровой, В.Ю. Сереброва. – Томск : СибГМУ, 2006. – 317 с. – ISBN 5-98591-008-3.
204. Ультрасонография общих сонных артерий у подростков с сахарным диабетом 1 типа / В.Н. Панфилова, Т.Е. Таранушенко, А.Я. Панфилов [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – № 4–2. – С. 94–97.
205. Уровень эндотелина-1 и аутоантител к нему при аутоиммунных тиреопатиях / Н.Н. Цыбиков, А.А. Зуева, Е.Б. Жигжитова, Е.В. Пруткина // Кубанский научный медицинский вестник. – 2009. – № 4. – С. 153–155.
206. Фазовая синхронизация колебаний кожного кровотока человека при асимметричном локальном нагреве / А.В. Танканаг, А.А. Гриневич,

- И.В. Тихонова [и др.]. – DOI 10.1134/S0006350917040212 // Биофизика. – 2017. – Т. 62, № 4. – С. 769–776.
207. Фракционный состав жирных кислот липидов сыворотки крови у больных сахарным диабетом 1 типа, осложненного кетоацидозом с диастолической дисфункцией левого желудочка / Н.В. Муха, А.В. Говорин, Д.Н. Зайцев, П.В. Терешков // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2019. – № 2. – С. 89–94.
208. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем. Колебания, информация, нелинейность : руководство для врачей / под редакцией А.И. Крупаткина, В.В. Сидорова. – Москва : Либроком, 2013. – 33 с. – ISBN 978-5-9710-3329-5.
209. Хазов В.С. Общетеоретические и патофизиологические аспекты этиологии и патогенеза ИБС с системных позиций / В.С. Хазов. – DOI 10.20514/2226-6704-2015-0-1-46-53 // Архивъ внутренней медицины. – 2015. – № 1. – С. 46–53.
210. Хисматуллина З.Н. Сущность, направление и роль окислительно-восстановительных реакций в биологии и медицине // Вестник Казанского технологического университета. – 2011. – № 19. – С. 35–41.
211. Холодова Е.А. Поражение сердца при сахарном диабете : лекция / Е.А. Холодова, Т.В. Мохорт // Проблемы эндокринологии. – 1986. – Т. 32, № 4. – С. 55–59.
212. Хорст А. Молекулярные основы патогенеза болезней / А. Хорст ; перевод с польского М.Г. Лепилина. – Москва : Медицина, 1982. – 456 с.
213. Хроническая обструктивная болезнь легких в сочетании с эссенциальной артериальной гипертензией: клинико-функциональные и молекулярно-генетические особенности / И.С. Шпагин, О.С. Котова, Т.И. Поспелова [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2016. – № 9 (4). – С. 56–65.

214. Цветкова М.В. Роль незатерифицированных жирных кислот в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний / М.В. Цветкова, В.Н. Хирманов, Н.Н. Зыбина // Артериальная гипертензия. – 2010. – № 1. – С. 93–103.
215. Цыбиков Н.Н. Содержание белка теплового шока-70 и аутоантител к нему у больных с открытоугольной глаукомой / Н.Н. Цыбиков, Н.А. Юдина // Сибирский медицинский журнал. – Иркутск. – 2012. – № 8. – С. 72–74.
216. Черникова Н.А. Диабетический кетоацидоз и гипергликемия в условиях многопрофильного стационара. Актуальные вопросы // Эндокринология. Новости. Мнения. Обучение. – 2014. – № 4 (9). – С. 49–50.
217. Чернова Е.В. Фактор Виллебранда // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2018. – № 4. – С. 73–80.
218. Чернышева Ю.А. Клинико-функциональная характеристика сердечно-сосудистой системы у детей с сахарным диабетом 1 типа : специальность 14.00.09 : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Чернышева Юлия Андреевна. – Томск, 2003. – 22 с.
219. Чичеватов Д.А. Модель шкалы прогнозирования бинарных переменных в медицинских исследованиях // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2007. – № 4. – С. 12–20.
220. Шайдуллина М.Р. Факторы риска развития диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии у детей и подростков, страдающих сахарным диабетом 1 типа / М.Р. Шайдуллина, Ф.В. Валеева, Э.З. Якупов // Сахарный диабет. – 2013. – № 3 (60). – С. 84–89.
221. Электрическая нестабильность миокарда при диастолической сердечной недостаточности и нарушении углеводного обмена / И.П. Татарченко, А.Г. Денисова, Н.В. Позднякова, О.И. Морозова // Известия

- ВУЗов. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2015. – № 1 (33). – С. 101–111.
222. Эндокринология. Национальное руководство / под редакцией И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 1072 с. – ISBN 978-5-9704-0677-9.
223. Эндотелиальная функция в норме и при патологии / А.В. Пизов, Н.А. Пизов, О.А. Скачкова, Н.В. Пизова. – DOI 10.21518/2079-701X-2019-6-154-159 // Медицинский совет. – 2019. – № 6. – С. 154–159.
224. Эндотелин – современный биомаркер сердечно-сосудистых заболеваний / Е.З. Голухова, А.М. Алиева, Т.Т. Какучая [и др.] // Креативная кардиология. – 2011. – № 2. – С. 97–103.
225. Эндотелины и сердечно-сосудистая патология / А.М. Алиева, Н.Н. Чиркова, Т.В. Пинчук [и др.]. – DOI 10.15829/1560-4071-2014-11-83-87 // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 11. – С. 83–87.
226. Энерт А.В. Кардиоваскулярные нарушения при сахарном диабете 1-го типа у детей и подростков (обзор литературы) / А.В. Энерт, Е.Б. Кравец, С.Н. Иванов // Сибирский медицинский журнал. – 2009. – № 4 (выпуск 2). – С. 77–84.
227. Энерт А.В. Кардиоренальные нарушения у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа диабетической нефропатии : специальность : 14.01.05, 14.01.02 : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Энерт Анастасия Витальевна. – Томск, 2010. – С. 198.
228. Энерт А.В. Морфофункциональная характеристика кардиогемодинамики у детей и подростков с сахарным диабетом первого типа / А.В. Энерт, С.Н. Иванов, Ю.Г. Самойлова // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2011. – № 1. – С. 64–70.
229. Явелов И.С. Вариабельность ритма сердца при острых коронарных синдромах: значение для оценки прогноза заболевания (часть 1) / И.С.

- Явелов, Н.А. Грацианский // Кардиология. – 1997. – Т. 37, № 2. – С. 61–70.
230. Явербаум П.М. Методика определения АТФ в эритроцитах / П.М. Явербаум, Л.И. Издебская // Лабораторное дело. – 1986. – № 1. – С. 32–34.
231. Яковлев В.М. Клинико-патогенетические аспекты диабетической кардиомиопатии («диабетического» сердца) / В.М. Яковлев, А.В. Ягода, П.В. Яковлев // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2011. – № 2. – С. 32–35.
232. Ярек-Мартынова И.Р. Сахарный диабет и эндотелиальная дисфункция / И.Р. Ярек-Мартынова, М.В. Шестакова // Сахарный диабет. – 2004. – № 2. – С. 48–52.
233. A six-fold gradient in the incidence of type 1 diabetes at the eastern border of Finland / A. Kondrashova, A. Reunanen, A. Romanov [et al.] // Ann Med. – 2005. – Vol. 37. – P. 67–72.
234. Activation of RAGE/STAT3 pathway by methylglyoxal contributes to spinal central sensitization and persistent pain induced by bortezomib / J.Y. Wei, C.C. Liu, H.D. Ouyang [et al.]. – DOI 10.1016/j.expneurol.2017.07.010 // Experimental Neurology. – 2017. – № 296. – P. 74–82.
235. Acute blood glucose fluctuation enhances rat aorta endothelial cell apoptosis, oxidative stress and pro-inflammatory cytokine expression in vivo / N. Wu, H. Shen, H. Liu [et al.]. – DOI 10.1186/s12933-016-0427-0 // Cardiovasc Diabetol. – 2016. – Vol. 15 (1). – P. 109.
236. Acute complications and drug misuse are important causes of death for children and young adults with type 1 diabetes: results from the Yorkshire Register of diabetes in children and young adults / R.G. Feltbower, H.J. Bodansky, C.C. Patterson [et al.]. – DOI 10.2337/dc07-2029 // Diabetes Care. – 2008. – Vol. 31. – P. 922–926.
237. Adroge H.J. Management of life-threatening acid-base disorders. First of two parts / H.J. Adroge, N.E. Madias. – DOI

- 10.1056/NEJM199801013380106 // Review. N Engl J Med. – 1998. – Vol. 338 (1). – P. 26–34.
238. Advanced glycation end products: An emerging biomarker for adverse outcome in patients with peripheral artery disease / L.C. de Vos, J.D. Lefrandt, R.P.F. Dullaart [et al.]. – DOI 10.1016/j.atherosclerosis.2016.10.012 // Atherosclerosis. – 2016. – № 254. – P. 305–313.
239. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes – 2018 // Diabetes Care. – 2018. – Vol. 41, suppl. 1. – P. 13–27.
240. An D. Role of changes in cardiac metabolism in development of diabetic cardiomyopathy / D. An, B. Rodrigues. – DOI 10.1152/ajpheart.00278.2006 // American Journal of Physiology – Heart and Circulatory // Physiology. – 2006. – Vol. 291. – P. H1489–H1506.
241. An integrative translational approach to study heart failure with preserved ejection fraction: a position paper from the Working Group on Myocardial Function of the European Society of Cardiology / A.P. Lourenço, A.F Leite-Moreira, J.-L. Balligand [et al.]. – DOI 10.1002/ejhf.1059 // Eur. J. Heart Fail. – 2018. – Vol. 20, № 2. – P. 216–227.
242. Andrae J. Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine / J. Andrae, R. Gallini, C. Betsholtz. – DOI 10.1101/gad.1653708 // Genes Dev. – 2008. – Vol. 22, № 10. – P. 1276–1312.
243. Angiographic severity and extent of coronary artery disease in patients with type 1 diabetes mellitus / P. Pajunen, M.R. Taskinen, M.S. Nieminen, M. Syväne. – DOI 10.1016/s0002-9149(00)01163-2 // Am J Cardiol. – 2000. – Vol. 86. – P. 1080–1085.
244. Arachidonic acid metabolism / P. Needleman, J. Turk, B.A. Jacksick [et al.] // Annu. Rev. Biochem. – 1986. – Vol. 55. – P. 69–102.
245. Aragno M. Dietary sugars and endogenous formation of advanced glycation endproducts: Emerging mechanisms of disease / M. Aragno, R. Mastrocola. – DOI 10.3390/nu9040385 // Nutrients. – 2017. – № 9. – P. 1–16.

246. Arterburn L.M. Distribution, interconversion, and dose response of ω -3 fatty acids in humans / L.M. Arterburn, E.B. Hall, H. Oken // *AmJ Clin Nutr.* – 2006. – Vol. 83, suppl. – P. 1467S76S.
247. Assessment of prevalence and complications of type II diabetes / J. Himaja, N.G. Daniel, L. Kurian // *EJBPS.* – 2017. – Vol. 4. – P. 418–428.
248. Association between HbA1c variability and risk of microvascular complications in adolescents with type 1 diabetes / S.A. Virk, K.C. Donaghue, Y.H. Cho [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2016. – Vol. 101. – P. 3257–3263.
249. Associations between socioeconomic status and major complications in type 1 diabetes: the Pittsburgh epidemiology of diabetes complication (EDC) study / A.M. Secrest, T. Costacou, B. Gutelius [et al.]. – DOI 10.1016/j.annepidem.2011.02.007 // *Ann Epidemiol.* – 2011. – Vol. 21. – P. 374–381.
250. Atkinson D.E. The energy charge of the adenylate pool as a regulatory parameter. Interaction with feedback modifiers / D.E. Atkinson. – DOI 10.1021/bi00851a033 // *Biochem. J.* – 1968. – Vol. 11. – P. 4030–4034.
251. Atkinson M.A. The pathogenesis and natural history of type 1 diabetes / M.A. Atkinson. – DOI 10.1101/cshperspect.a007641 // *Cold Spring Harb Perspect Med.* – 2012. – Vol. 2 (11). – P. a007641.
252. Barnett R. Type 1 diabetes / R. Barnett. – DOI 10.1016/S0140-6736(18)31320-5 // *Lancet.* – 2018. – Vol. 391. – P. 195.
253. Bassenge E. Antiplatelet effects of endothelium-derived relaxing factor and nitric oxide donors / E. Bassenge. – DOI 10.1093/eurheartj/12.suppl_E.12 // *Eur Heart J.* – 1991. – Vol. 12, suppl E. – P. 12–15.
254. Baynes J.W. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes / J.W. Baynes. – DOI 10.2337/diab.40.4.40 // *Diabetes.* – 1991. – Vol. 40. – P. 405–412.

255. Behrendt D. Endothelial function. From vascular biology to clinical applications / D. Behrendt, P. Ganz. – DOI 10.1016/s0002-9149(02)02963-6 // *Am. J. Cardiol.* – 2002. – Vol. 90, № 10 C. – P. 40–48.
256. Beneficial effects of antioxidants in diabetes: possible protection of pancreatic β -cells against glucose toxicity / H. Kaneto, Y. Kajimoto, J. Miyagawa [et al.] // *Diabetes.* – 1999. – Vol. 48. – P. 2398–2406.
257. Benjamin I.J. Stress (heat shock) proteins: molecular chaperones in cardiovascular biology and disease / I.J. Benjamin, D.R. McMillan // *Circulation research.* – 2013. – Vol. 83, № 2. – P. 117–132.
258. Bergenstal R.M. Glycemic variability and diabetes complications: does it matter? Simply put, there are better glycemic markers! / R.M. Bergenstal. – DOI 10.2337/dc15-0099 // *Diabetes Care.* – 2015. – Vol. 38. – P. 1615–1621.
259. Bergmeyer H.U. Methods of enzymatic analysis / H.U. Bergmeyer. – Weinheim : Verlag, Chemie, 1965. – 1963 p.
260. Boden M.T. The interactive effects of emotional clarity and cognitive reappraisal in Posttraumatic Stress Disorder / M.T. Boden, M.O. Bonn-Miller, T.B. Kashdan. – DOI 10.1016/j.janxdis.2011.11.007 // *J. Anxiety Disord.* – 2012. – Vol. 26 (1). – P. 233–238.
261. Boden M.T. The interactive effects of emotional clarity and cognitive reappraisal in Posttraumatic Stress Disorder / M.T. Boden, M.O. Bonn-Miller, T.B. Kashdan. – DOI 10.1016/j.janxdis.2011.11.007 // *J. Anxiety Disord.* – 2012. – № 26 (1). – P. 233–238.
262. Bourdon E. Glucose and free radicals impair the antioxidant properties of serum albumin / E. Bourdon, N. Loreau, D. Blache // *FASEB J.* – 1999. – Vol. 13. – P. 233–244.
263. Bras-Silva C. Myocardial effects of endothelin-1 / C. Bras-Silva, A.F. Leite-Moreira // *Pev Port Cardiol.* – 2008. – Vol. 27. – P. 925–951.
264. Braverman I.M. The cutaneous microcirculation: ultrastructure and microanatomical organization / I.M. Braverman. – DOI

- 10/3109/10739689709146797 // *Microcirculation*. – 1997. – Vol. 4 (3). – P. 329–340.
265. Bruno R.M. Advances in the non-invasive assessment of vascular dysfunction in metabolic syndrome and diabetes: Focus on endothelium, carotid mechanics and renal vessels / R.M. Bruno, K.D. Reesink, L. Ghiadoni. – DOI 10.1016/j.numecd.2016.09.004 // *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. – 2017. – Vol. 27. – P. 121–128.
266. Burden of diabetes in Australia: life expectancy and disability-free life expectancy in adults with diabetes / L. Huo, J.E. Shaw, E. Wong [et al.]. – DOI 10.1007/s00125-016-3948-x // *Diabetologia*. – 2016. – Vol. 59. – P. 1437–1445.
267. Butler A.E. β -Cell deficit and increased β -cell apoptosis in humans with type 2 diabetes / A.E. Butler, J. Janson, S. Bonner-Weir. – DOI 10.2337/diabetes.52.1.102 // *Diabetes*. – 2003. – Vol. 52. – P. 102–110.
268. Cameron F.J. Care of diabetes in children and adolescents: controversies, changes, and consensus / F.J. Cameron, D.K. Wherrett. – DOI 10.1016/S0140-6736(15)60971-0 // *Lancet*. – 2015. – Vol. 385. – P. 2096–2106.
269. Capone R.J. Events in the cardiac arrhythmia suppression trial: baseline predictors of mortality in placebo-treated patients / R.J. Capone, N. Pawitan. – DOI 10.1016/0735-1097(91)90671-u // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1991. – Vol. 18. – P. 1434–1458.
270. Cardiovascular disease and arterial calcification in insulin-dependent diabetes mellitus: interrelations and risk factor profiles: Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study-V / R.E. Maser, S.K. Wolfson, D. Ellis [et al.]. – DOI 10.1161/01.atv.11.4.958 // *Arterioscler Thromb.* – 1991. – Vol. 11. – P. 958–965.
271. Cardiovascular disease, mortality, and retinal microvascular characteristics in type 1 diabetes: Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic

- Retinopathy / B.E. Klein, R. Klein, P.E. McBride [et al.] // *Arch Intern Med.* – 2004. – Vol. 164. – P. 1917–1924.
272. Carley A.N. Fatty acid metabolism is enhanced in type 2 diabetic hearts // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular and Cell Biology of Lipids.* – 2005. – Vol. 1734. – P. 112–126.
273. Cartee A.K. Incidence of type 1 diabetes is not increasing in a population-based cohort in Olmsted County, Minnesota, USA / A.K. Cartee, L.A. Owens, B.D. Lahr [et al.] // *Mayo Clin Proc.* – 2016. – Vol. 91. – P. 1066–1073.
274. Causes and characteristics of diabetic cardiomyopathy / J. Wang, Y. Song, Q. Wang [et al.] // *Rev. Diabet Study.* – 2006. – Vol. 3. – P. 108–117.
275. Cause-specific mortality trends in a large population-based cohort with long-standing childhood-onset type 1 diabetes / A.M. Secrest, D.J. Becker, S.F. Kelsey [et al.]. – DOI [10.2337/db10-0862](https://doi.org/10.2337/db10-0862) // *Diabetes.* – 2010. – Vol. 59. – P. 3216–3222.
276. Ceriello A. Clinical review 2: The "metabolic memory": is more than just tight glucose control necessary to prevent diabetic complications? / A. Ceriello, M.A. Ihnat, J.E. Thorpe. – DOI [10.1210/jc.2008-1824](https://doi.org/10.1210/jc.2008-1824) // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2009. – Vol. 94 (2). – P. 410–415.
277. Ceriello A. Hyperglycaemia: the bridge between non-enzymatic glycation and oxidative stress in the pathogenesis of diabetic complication // *Diabetes Nutr Metab.* – 1999. – Vol. 12. – P. 42–46.
278. Characterising sudden death and dead-in-bed syndrome in Type 1 diabetes: Analysis from 2 childhood-onset Type 1 diabetes registries / A.M. Secrest, D.J. Becker, S.F. Kelsey [et al.] // *Diabet. Med.* – 2011. – Vol. 28 (3). – P. 293–300.
279. Cho Y.H. Puberty as an accelerator for diabetes complications / -Y.H. Cho, M.E. Craig, K.C. Donaghue. – DOI [10.1111/pedi.12112](https://doi.org/10.1111/pedi.12112) // *Pediatr Diabetes.* – 2014. – Vol. 15. – P. 18–26.

280. Chronic Glucose Exposure Systematically Shifts the Oscillatory Threshold of Mouse Islets: Experimental Evidence for an Early Intrinsic Mechanism of Compensation for Hyperglycemia / E. Glynn, B. Thompson, S. Vadrevu [et al.]. – DOI 10.1210/en.2015-1563 [et al.] // *Endocrinology*. – 2016. – Vol. 157. – P. 611–623.
281. Circulating endothelial cells in acute myocardial infarction and angina pectoris / J. Hladovec, I. Prerovsky, V. Stanek, J. Fabian. – DOI [10.1007/BF01476669](https://doi.org/10.1007/BF01476669) // *Klin. Wochenschr.* – 1978. – Vol. 56, № 20. – P. 1033–1036.
282. Circulating nonesterified fatty acid level as a predictive risk factor for sudden death in the population / X. Jouven, M.A. Charles, M. Desnos, P. Ducimetiere. – DOI 10.1161/hc3201.094151 // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104, № 7. – P. 756–761.
283. Clark M.G. Impaired microvascular perfusion: a consequence of vascular dysfunction and a potential cause of insulin resistance in muscle / M.G. Clark. – DOI 10.1152/ajpendo.90477.2008 // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* – 2008. – Vol. 295 (4). – P. E732-50.
284. Classifying diabetes by type 1 genetic risk shows autoimmune diabetes cases are evenly distributed above and below 30 years of age / N.J.M. Thomas, S. Jones, M. Weedon [et al.] // *Diabetologia*. – 2016. – Vol. 59, suppl 1. – S135.
285. Clinical assessment of endothelial function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review with meta-analysis / P. Ambrosino, R. Lupoli, S. Iervolino [et al.]. – DOI 10.1007/s11739-017-1690-0 // *Internal and Emergency Medicine*. – 2017. – Vol. 12 (6). – P. 877–885.
286. Coherence and coupling functions reveal microvascular impairment in treated hypertension / V. Ticcinelli, T. Stankovski, D. Latsenko [et al.]. – DOI 10.3389/fphys.2017.00749 // *Front Physiol.* – 2017. – Vol. 8. – P. 749.
287. Coleman H.A. Endothelial potassium channels, endothelium-dependent hyperpolarization and the regulation of vascular tone in health and disease /

- H.A. Coleman, T. Mare, H.C. Parkington. – DOI 10.1111/j.1440-1681.2004.04053.x // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2004. – Vol. 31, № 9. – P. 641–649.
288. Combining laser-Doppler flowmetry measurements with spectral analysis to study different microcirculatory effects in human prediabetic and diabetic subjects / H.F. Hu, H. Hsiu, C.J. Sung, C.H. Lee. – DOI 10.1007/s10103-016-2117-2 // *Lasers in Medical Sciences.* – 2017. – Vol. 32. – P. 327–334.
289. Cooke J.P. Nitric oxide and angiogenesis / J.P. Cooke, D.W. Losordo. – DOI 10.1161/01.CIR.0000014928.45119.73 // *Circulation.* – 2002. – Vol. 105 (18). – P. 2133–2135.
290. Craig E. A., Gross C. A. *Trends. Biochem. Sci.* 1991; 16: 135–40
291. Craighed D.H. Blood pressure normalization via pharmacotherapy improves cutaneous microvascular function through NO-dependent and NOindependent mechanisms / D.H. Craighed, C.J. Smith, L.M. Alexander. – DOI 10.1111.micc.12382 // *Microcirculation.* – 2017. – Vol. 24 (7). – P. 1111.
292. Cytochrome P450-derived eicosanoids: the neglected pathway in cancer / D. Panigrahy, A. Kaipainen, E.R. Greene, H. Sui. – DOI 10.1007/s10555-010-9264-x // *Cancer Metastasis Rev.* – 2010. – Vol. 29. – P. 723–735.
293. Davis K.E. Advanced Glycation End Products, Inflammation, and Chronic Metabolic Diseases: Links in a Chain? / K.E. Davis, C. Prasad, P. Vijayagopal [et al.] // *Critical Reviews in Food Science and Nutrition.* – 2016. – P. 1–32.
294. Degani G. A capture method based on the VC1 domain reveals new binding properties of the human receptor for advanced glycation end products (RAGE) / G. Degani, A.A. Altomare, M. Colzani [et al.] // *Redox Biology.* – 2017. – № 11. – P. 275–285.
295. Deluyker D. Advanced glycation end products (AGEs) and cardiovascular dysfunction: focus on high molecular weight AGEs / D.

- Deluyker, L. Evens, V. Bito. – DOI 10.1007/s00726-017-2464-8 // *Amino Acids*. – 2017. – № 49. – P. 1535–1541.
296. Detection of occult right ventricular dysfunction in young Egyptians with type 1 diabetes mellitus by two-dimensional speckle tracking echocardiography / T.A. Ahmed, Y.A. Ahmed, A.I. Arafa, R.A. Salah // *Indian Heart Journal*. – 2018. – Vol. 70. – P. 665–671.
297. Diabetes at the crossroads: relevance of disease classification to pathophysiology and treatment / R.D. Leslie, J. Palmer, N.C. Schloot, A. Lernmark. – DOI 10.1007/s00125-015-3789-z // *Diabetologia*. – 2016. – Vol. 59. – P. 13–20.
298. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive treatment of diabetes is associated with a reduced rate of peripheral arterial calcification in the Diabetes Control and Complications Trial / R.E. Carter, D.T. Lackland, P.A. Cleary [et al.] // *Diabetes Care*. – 2007. – Vol. 30. – P. 2646–2648.
299. Diabetic cardiomyopathy / M.M.Y. Lee, J.J.V. McMurray, A. Lorenzo-Almoros [et al.]. – DOI 10.1136/heartjnl-2016-310342 // *Heart*. – 2019. – Vol. 105 (4). – P. 337–345.
300. Diabetic cardiomyopathy: from pathophysiology to treatment / I. Koiistautinos, S. Skevus, A. Constantina [et al.] // *Hellenic J. Cardiol*. – 2014. – Vol. 55. – P. 411–421.
301. Dietary fish oil protects against stretchinduced vulnerability to atrial fibrillation in a rabbit model / D. Ninio, K. Murphy, P. Howe, D. Saint. – DOI 10.1111/j.1540-8167.2005.50007.x // *J. Cardiovasc. Electrophysiol*. – 2005. – Vol. 16. – P. 1189–1194.
302. Dietary gluten and the development of type 1 diabetes / J.C. Antvorskov, K. Josefsen, K. Engkilde [et al.]. – DOI 10.1007/s00125-014-3265-1 // *Diabetologia*. – 2014. – Vol. 57 (9). – P. 1770–1780.

303. DIMeglio L.A. Type 1 diabetes / L.A. DIMeglio, C. Evans-Molina, R.A. Oram. – DOI 10.1016/S0140-6736(18)31320-5 // Lancet. – 2018. – Vol. 391 (10138). – P. 2449–2462.
304. Downs C.A. RAGE-induced changes in the proteome of alveolar epithelial cells / C.A. Downs, N.M. Johnson, G. Tsapralis [et al.]. – DOI 10.1016/j.jprot.2018.02.010 // Journal of Proteomics. – 2018. – № 177. – P. 11–20.
305. Dysfunction and Therapeutic Potential of Endothelial Progenitor Cells in Diabetes Mellitus / L. Hu, S.C. Dai, X. Luan [et al.]. – DOI 10.14740/jocmr3581w // J Clin Med Res. – 2018. – Vol. 10 (10). – P. 752–757.
306. Epidemiology of type 1 diabetes / D.M. Maahs, N.A. West, J.M. Lawrence, E.J. Mayer-Davis. – DOI 10.1016/j.ecl.2010.05.011 // Endocrinol Metab Clin North Am. – 2010. – Vol. 39. – P. 481–497.
307. Early microvascular dysfunction in healthy normal-weight males with heredity for type 2 diabetes / G. Jorneskog, M. Kalani, J. Kuhl [et al.]. – DOI 10.2337/diacare.28.6.1495 // Diabetes Care. – 2005. – Vol. 28 (6). – P. 1495–1497.
308. Early modifications of fatty acid composition in plasma phospholipids, platelets and mononucleates of healthy volunteers after low doses of ω -3 polyunsaturated fatty acids / D. Di Stasi, R. Bernasconi, R. Marchioli [et al.]. – DOI 10.1007/s00228-004-0758-8 // Eur J Clin Pharmacol. – 2004. – Vol. 60. – P. 183–190.
309. Effects of prior intensive insulin therapy on cardiac autonomic nervous system function in type 1 diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study (DCCT/EDIC) / R. Pop-Busui, P.A. Low, B.H. Waberski [et al.]. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.837369 // Circulation. – 2009. – Vol. 119 (22). – P. 2886–2893.

310. Egred M. Diabetic keto-acidosis and hyperkalaemia induced pseudo-myocardial infarction / M. Egred, W.L. Morrison. – DOI 10.1136/hrt.2004.056663 // Heart. – 2005. – Vol. 91 (9). – P. 1180.
311. Electrical remodeling of the atria in congestive heart failure: electrophysiological and electroanatomic mapping in humans / P. Sanders, J.B. Morton, N.C. Davidson [et al.]. – DOI 10.1161/01.CIR.0000090688.49283.67 // Circulation. – 2003. – Vol. 108. – P. 1461–1468.
312. Elevated plasma fatty acid concentrations prolong cardiac repolarization in healthy subjects / R. Marfella, L. De Angelis, F. Nappo [et al.]. – DOI 10.1093/ajcn/73.1.27 // Am. J. Clin. Nutr. – 2001. – Vol. 73, № 1. – P. 27–30.
313. Elevated plasma free fatty acid concentrations stimulate the cardiac autonomic nervous system in healthy subjects / G. Paolisso, D. Manzella, M.R. Rizzo [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2000. – Vol. 72, № 3. – P. 723–730.
314. Elevated plasma free fatty acids predict sudden cardiac death: a 6,85-year follow-up of 1335 patients after coronary angiography / S. Pilz, H. Scharnagl, B. Tiran [et al.] // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28, № 22. – P. 2763–2769.
315. Elias S.L. Infant plasma trans, n-6, and n-3 fatty acids and conjugated linoleic acids are related to maternal plasma fatty acids, length of gestation, and birth weight and length / S.L. Elias, S.M. Innis // Am. J. Clin. Nutr. – 2001. – Vol. 73, № 4. – P. 807–814.
316. Elmasry S.A. Role of oxidant-antioxidant imbalance in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease / S.A. Elmasry, M.A. Al-Azzawi // Egyptian journal of chest diseases and tuberculosis. – 2015. – Vol. 4 (64). – P. 813–820.
317. Enderman D.H. Endothelial Dysfunction / D.H. Enderman, E.L. Schiffrin. – DOI 10.1097/01.ASN.0000132474.50966.DA // J. Am. Soc. Nephrol. – 2004. – Vol. 15, № 8. – P. 1983–1992.

318. Endothelial Cells in Peripheral Blood of Healthy Subjects and Patients with Metastatic Carcinomas / J.L. Rowand, G. Martin, G.V. Doyle [et al.] // *Cytometry*. – 2007. – Vol. 71, № 2. – P. 105–113.
319. Endothelial dysfunction and diabetes: roles of hyperglycemia, impaired insulin signaling and obesity / W. Bakker, E.C. Eringa, P. Sipkema [et al.] // *Cell Tissue Res*. – 2009. – Vol. 335 (1). – P. 165–189.
320. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: molecular mechanisms and clinical implications / C.E. Tabit, W.B. Chung, N.M. Hamburg, J.A. Vita // *Rev Endocr Metab Disord*. – 2010. – Vol. 11 (1). – P. 61–74.
321. Endothelial Dysfunction Markers in Low Cardiovascular Risk Individuals: Comparison of Males and Females / Z.B. Gungor, N. Sipahioglu, H. Sonmez [et al.]. – DOI 10.1515/jomb-2016-0030 // *Journal of Medical Biochemistry*. – 2017. – Vol. 36 (1). – P. 62–72.
322. Endothelial Dysfunction: Its Clinical Value and Methods of Assessment / T. Strisciuglio, S. De Luca, E. Capuano [et al.]. – DOI 10.1007/s11883-014-0417-1 // *Current Atherosclerosis Reports*. – 2014. – Vol. 16 (6). – P. 417.
323. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: Molecular mechanisms and clinical implications / E.T. Corey, B.C. Wiilliam, M.H. Naomi. – DOI 10.1007/s11154-010-9134-4 // *Rev Ednocr Metab Disord*. – 2010. – № 11 (1). – P. 61–74.
324. Endothelin / A.P. Davenport, K.A. Hyndman, N. Dhaun [et al.]. – DOI 10.1124/pr.115.011833 // *Pharmacological Reviews*. – 2016. – Vol. 68 (2). – P. 357–418.
325. Endothelin-1 vasoconstrictor tone increases with age in healthy men but can be reduced by regular aerobic exercise / G.P. Van Guilder, C.M. Westby, J.J. Greiner [et al.] // *Hypertension*. – 2007. – Vol. 50. – P. 292–293.
326. Estimated life expectancy in a Scottish cohort with type 1 diabetes, 2008–2010 / S.J. Livingstone, D. Levin, H.C. Looker [et al.]. – DOI 10.1001/jama.2014.16425 // *JAMA*. – 2015. – Vol. 313. – P. 37–44.

327. Ewing D.J. The natural history of diabetic autonomic neuropathy / D.J. Ewing, I.W. Campbell, B.F. Clark // *Q.J. Med.* – 1980. – Vol. 49. – P. 95–108.
328. Excess BMI in childhood: a modifiable risk factor for type 1 diabetes development? / C.T. Ferrara, S.M. Geyer, Y.F. Liu [et al.]. – DOI 10.2337/dc16-2331 // *Diabetes Care.* – 2017. – Vol. 40. – P. 698–701.
329. Expression and function of ATP-dependent potassium channels in zebrafish islet beta-cells / C.H. Emfinger, A. Welscher, Z. Yan [et al.]. – DOI 10.1098/rsos.160808 // *R Soc Open Sci.* – 2017. – Vol. 4 (2). – P. 160808.
330. Fargell B. Dynamics of skin microcirculation in humans // *Cardiovasc. Pharmacol.* – 1985. – № 7, suppl. 3. – P. 53–58.
331. Finn B.P. Supraventricular tachycardia as a complication of severe diabetic ketoacidosis in an adolescent with new-onset type 1 diabetes / B.P. Finn, B. Fraser, S.M. O'Connell // *BMJ Case Rep.* – 2018. – Vol. 15.
332. Fluctuations in the incidence of type 1 diabetes in the United States from 2001 to 2015: a longitudinal study / M.A.M. Rogers, C. Kim, T. Banerjee, J.M. Lee. – DOI 10.1186/s12916-017-0958-6 // *BMC Med.* – 2017. – Vol. 15. – P. 199.
333. Folch J. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues / J. Folch, M. Less, A.G.H. Sloane-Stanley // *J Biol. Chem.* – 1957. – Vol. 226. – P. 497-509.
334. Fowler M.J. Microvascular and macrovascular complications of diabetes // *Clin Diabetes.* – 2011. – Vol. 29. – P. 116–122.
335. Frimat M. Kidney, heart and brain: three organs targeted by ageing and glycation / M. Frimat, M. Daroux, R. Litke [et al.]. – DOI 10.1042/CS20160823 // *Clinical Science.* – 2017. – № 131. – P. 1069–1092.
336. From A.M. The development of heart failure in patients with diabetes mellitus and pre-clinical diastolic dysfunction a population-based study / A.M. From, C.G. Scott, H.H. Chen. – DOI 10.1016/j.jacc.2009.12.003 // *J Am Coll Cardiol.* – 2010. – Vol. 55 (4). – P. 300–305.

337. Functional significance of hsp90 complexes with NOS and sGC in endothelial cells / G. Antonova, H. Lichtenbeld, T. Xia [et al.] // *Clinical hemorheology and microcirculation*. – 2013. – Vol. 37, №. 1–2. – P. 19–35.
338. Glycemia (or, in women, estimated glucose disposal rate) predict lower extremity arterial disease events in type 1 diabetes / J.C. Olson, J.R. Erbey, K.Y. Forrest [et al.] // *Metabolism*. – 2002. – Vol. 51. – P. 248–254.
339. Gugliucci A. Formation of Fructose-Mediated Advanced Glycation End Products and Their Roles in Metabolic and Inflammatory Diseases / A. Gugliucci. – DOI 10.3945/an.116.013912 // *Advances in Nutrition: An International Review Journal*. – 2017. – № 8. – P. 54–62.
340. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) 2016 ESC. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / P. Ponikowski, A.A. Voors, S.D. Anker [et al.]. – DOI 10.1093/eurheartj/ehw128 // *Europ. Heart J.* – 2016. – Vol. 37, № 27. – P. 2129–2200.
341. Heart disease and stroke statistics-2012 update: a report from the American Heart Association / V.L. Roger, A.S. Go, D.M. Lloyd-Jones [et al.]. – DOI 10.1161/CIR.0b013e31823ac046 // *Circulation*. – 2012. – Vol. 125. – P. e2–e220.
342. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes / A.G. Bertoni, W.G. Hundley, M.W. Massing [et al.]. – DOI 10.2337/diacare.27.3.699 // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol. 27 (3). – P. 699–703.
343. Heart rate reduction by ivabradine reduces oxidative stress, improves endothelial function, and prevents atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice / F. Custodis, M. Baumhäkel, N. Schlimmer [et al.] // *Circulation*. – 2008. – Vol. 117 (18). – P. 2377–2387.
344. High glucose induces human endothelial cell apoptosis through a phosphoinositide 3-kinase-regulated cyclooxygenase-2 pathway / M.L. Sheu,

- F.M. Ho, R.S. Yang [et al.]. – DOI 10.1161/01.ATV.0000155462.24263.e4 // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2005. – Vol. 25 (3). – P. 539–545.
345. High risk of cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes in the U.K.: a cohort study using the General Practice Research Database / S.S. Soedamah-Muthu, J.H. Fuller, H.E. Mulnier [et al.]. – DOI 10.2337/diacare.29.04.06.dc05-1433 // *Diabetes Care.* – 2006. – Vol. 29. – P. 798–804.
346. High-fat diet-induced muscle insulin resistance: relationship to visceral fat mass / J-Y. Kim, L.A. Nolte, P.A. Hansen [et al.]. – DOI 10.1152/ajpregu.2000.279.6.R2057 // *American Journal of Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology.* – 2000. – Vol. 279. – P. R2057–R2065.
347. Hippisley-Cox J. Development and validation of risk prediction equations to estimate future risk of blindness and lower limb amputation in patients with diabetes: cohort study / J. Hippisley-Cox, C. Coupland. – DOI 10.1136/bmj.h5441 // *BMJ.* – 2015. – Vol. 351. – P. h5441.
348. Hladovec J. // *Physiol. Bohemoslov.* – 1978. – Vol. 27. – P.140–144.
349. Horrabin D. Effect of essential fatty acids on prostaglandin biosynthesis / D. Horrabin, M. Mancy, Y. Hyang // *Biomed. Biochim. Acta.* – 1984. – Vol. 72 (8/9). – P. 114–120.
350. Hospital admission for diabetic ketoacidosis or severe hypoglycemia in 31,330 young patients with type 1 diabetes / B. Karges, J. Rosenbauer, P.M. Holterhus [et al.]. – DOI 10.1530/EJE-15-0129 // *Eur J Endocrinol.* – 2015. – Vol. 173. – P. 341–350.
351. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the heart failure and echocardiography associations of the european society of cardiology / W.J. Paulus, C. Tschoepe, J.E. Sanderson [et al.]. – DOI 10.1093/eurheartj/ehm037 // *European Heart Journal.* – 2007. – Vol. 28. – P. 2539–2550.

352. Hsui H. Differences in laser-Doppler indices between skin-surface measurement sites in subjects with diabetes / H. Hsui, H.F. Hu, H.C. Tsai. – DOI 10.1016/j.mvr.2017.07.004 // *Microvascular Research*. – 2018. – Vol. 115. – P. 1–7.
353. Huang J.M. Long chain fatty acids activate calcium channels in ventricular myocytes / J.M. Huang, H. Xian, M. Bacaner. – DOI 10.1073/pnas.89.14.6452 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1992. – Vol. 89, № 14. – P. 6452–6456.
354. Hudson B.I. Targeting RAGE Signaling in Inflammatory Diseases / B.I. Hudson, M.E. Lippman. – DOI 10.1146/annurev-med-041316-085215 // *Annual review of medicine*. – 2018. – № 69. – P. 349–364.
355. IDF diabetes atlas. Eighth edition 2017. – 8th ed. – Brussels : International Diabetes Federation, 2017. – 148 p. – ISBN: 978-2-930229-87-4.
356. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040 / K. Ogurtsova, J.D. da Rocha Fernandes, Y. Huang [et al.]. – DOI 10.1016/j.diabres.2017.03.024 // *Diabetes Res Clin Pract*. – 2017. – Vol. 128. – P. 40–50.
357. Immediate effects of ω -3 fatty acid infusion on the induction of sustained ventricular tachycardia / R. Schrepf, T. Limmert, P.C. Weber [et al.] // *Lancet*. – 2004. – Vol. 363. – P. 1441–1442.
358. Impaired cardiac efficiency and increased fatty acid oxidation in insulin-resistant ob/ob mouse hearts / P.K. Mazumder, B.T. O'Neill, M.W. Roberts [et al.]. – DOI 10.2337/diabetes.53.9.2366 // *Diabetes*. – 2004. – Vol. 53. – P. 2366–2374.
359. Incidence and temporal trends of childhood type 1 diabetes between 1975 and 2012 in Navarre (Spain) / L.F. Llenas, M.J. G. Iriarte, K.C. Contin [et al.] // *Gac Sanit*. – 2015. – Vol. 29. – P. 51–54.
360. Incidence trends of type 1 and type 2 diabetes among youths, 2002–2012 / E.J. Mayer-Davis, J.M. Lawrence, D. Dabelea [et al.]. – DOI

- 10.1056/NEJMoa1610187 // N Engl J Med. – 2017. – Vol. 376. – P.1419–1429.
361. Increased myocardial oxygen consumption reduces cardiac efficiency in diabetic mice / O-J. How, E. Aasum, D.L. Severson [et al.] // Diabetes. – 2006. – Vol. 55. – P. 466–473.
362. Induction of apoptosis cell death by methylglyoxal and 3-deoxyglucosone in macrophage-derived cell lines / A. Okado, Y. Kawasaki, Y. Hasuike [et al.]. – DOI 10.1006/bbrc.1996.1157 // Biochem Biophys Res Commun. – 1996. – Vol. 225. – P. 219–224.
363. Insulin resistance and acute coronary syndrome / G. Caccamo, F. Bonura, G. Vitale [et al.]. – DOI 10.1016/j.atherosclerosis.2010.03.033 // Atherosclerosis. – 2010. – Vol. 211. – P. 672–675.
364. Intracoronary ultrasound examinations reveal significantly more advanced coronary atherosclerosis in people with type 1 diabetes than in age- and sex-matched non-diabetic controls / J.R. Larsen, T. Tsunoda, E.M. Tuzcu [et al.] // Diab Vasc Dis Res. – 2007. – Vol. 4. – P. 62–65.
365. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2018: microvascular and macrovascular complications in children and adolescents / K.C. Donaghue, M.L. Marcovecchio, R.P. Wadwa [et al.]. – DOI 10.1111/pedi.12742 // Pediatr Diabetes. – 2018. – Vol. 19, suppl. 2. – P. 262–274.
366. Jangde N. Cysteine mediated disulfide bond formation in RAGE V domain facilitates its functionally relevant dimerization / N. Jangde, R. Ray, S. Sinha [et al.]. – DOI 10.1016/j.biochi.2018.07.024 // Biochimie. – 2018. – № 154. – P. 55–61.
367. Jia G. Diabetic Cardiomyopathy: An Update of Mechanisms Contributing to This Clinical Entity / G. Jia, M.A. Hill, J.R. Sowers. – DOI 10.1161/CIRCRESAHA.117.311586 // Circulation Research. – 2018. – Vol. 122 (4). – P. 624–638.

368. Kaplan L.J. Clinical review: Acid-base abnormalities in the intensive care unit – part II / L.J. Kaplan, S. Frangos. – DOI 10.1186/cc2912 // Crit Care. – 2005. – Vol. 9 (2). – P. 198–203.
369. Khalil H. Diabetes microvascular complications – A clinical update / H. Khalil. – DOI 10.1016/j.dsx.2016.12.022 // Diabetes Metab Syndr. – 2017. – Vol. 11. – P. 133–139.
370. Kim D. Regulation of K⁺ channels in cardiac myocytes by free fatty acids / D. Kim, R.A. Duff. – DOI 10.1161/01.res.67.4.1040 // Circ. Res. – 1990. – Vol. 67, № 4. – P. 1040–1046.
371. Lachin J.M. Update on cardiovascular outcomes at 30 years of the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study / J.M. Lachin, T.J. Orchard, D.M. Nathan. – DOI 10.2337/dc13-2116 // Diabetes Care. – 2014. – Vol. 37. – P. 39–43.
372. Lang T.A. Statistical analyses and methods in the published literature: The SAMPL guidelines / T.A. Lang, D.G. Altman. – DOI 10.18243/eon/2016.9.7.4 // Medical Writing. – 2016. – Vol. 25 (3). – P. 31–36.
373. Left ventricular systolic and diastolic dyssynchrony in coronary artery disease with preserved ejection fraction / P. W. Lee, Q. Zhang, G. W. Yip [et al.]. – DOI 10.1042/CS20080100 // Clin Sci (Lond). – 2009. – Vol. 116. – P. 521–529.
374. Lindquist S. The heat-shock proteins / S. Lindquist, E. Craig // Annu. Rev. Genet. – 1988. – Vol. 22. – P. 631–677.
375. Lopez Diez R. Cellular Mechanisms and Consequences of Glycation in Atherosclerosis and Obesity / R. Lopez Diez, A. Shekhtman, R. Ramasamy [et al.] // Biochimica et Biophysica Acta – Molecular Basis of Disease. – 2016. – № 1862. – P. 2244–2252.
376. Low levels of serum n-3 polyunsaturated fatty acids are associated with worse heart failure-free survival in patients after acute myocardial infarction /

- M. Hara, Y. Sakata, D. Nakatani [et al.]. – DOI 10.1253/circj.CJ-12-0875 // *Circ J.* – 2013. – Vol. 77 (1). – P. 153–162.
377. Mannino D.M. Using Big Data to Reveal Chronic Respiratory Disease Mortality Patterns and Identify Potential Public Health Interventions / D.M. Mannino, W.T. Sanderson. – DOI 10.1001/jama.2017.11746 // *JAMA.* – 2017. – Vol. 318 (12). – P. 1112–1114.
378. Maric-Bilkan C. Sex differences in micro- and macro-vascular complications of diabetes mellitus / C. Maric-Bilkan. – DOI 10.1042/CS20160998 // *Clin Sci (Lond).* – 2017. – Vol. 131 (9). – P. 833–846.
379. Mechanisms for increased myocardial fatty acid utilization following short-term high-fat feeding / J.J. Wright, J. Kim, J. Buchanan [et al.] // *Cardiovascular Research.* – 2009. – Vol. 82. – P. 351–360.
380. Meta-genome-wide association studies identify a locus on chromosome 1 and multiple variants in the MHC region for serum C-peptide in type 1 diabetes / D. Roshandel, R. Gubitosi-Klug, S.B. Bull [et al.]. – DOI 10.1007/s00125-018-4555-9 // *Diabetologia.* – 2018. – Vol. 61. – P. 1098–1111.
381. Microvascular dysfunction in healthy insulin-sensitive overweight individuals / S. Czernichow, J.R. Greenfield, P. Galan [et al.] // *J Hypertens.* – 2010. – Vol. 28 (2). – P. 325–332.
382. Mizeva I.A. Phase coherence of 0.1 Hz microvascular tone oscillations during the local heating. IOP Conference Series: Materials Science and Engineering / I.A. Mizeva. – DOI 10.1088/1757-899x/208/1/012027 // *IOP Publishing.* – 2017. – Vol. 208. – P. 012027.
383. Morbidelli L. Role of nitric oxide in the modulation of angiogenesis / L. Morbidelli, S. Donnini, M. Ziche. – DOI 10.2174/1381612033391405 // *Curr Pharm Des.* – 2003. – Vol. 9 (7). – P. 521–530.
384. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes / S.P. Laing, A.J. Swerdlow, S.D. Slater [et al.]. – DOI 10.1007/s00125-003-1116-6 // *Diabetologia.* – 2003. – Vol. 46. – P. 760–765.

385. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease / G.D. Lopaschuk, J.R. Ussher, C.D.L. Folmes [et al.]. – DOI 10.1152/physrev.00015.2009 // *Physiological Reviews*. – 2010. – Vol. 90. – P. 207–258.
386. Myocardial infarction triggers chronic cardiac autoimmunity in type 1 diabetes / R.V. Gottumukkala, H. Lv, L. Cornivelli [et al.]. – DOI 10.1126/scitranslmed.3003551 // *Sci Transl Med*. – 2012. – Vol. 4. – 138ra180.
387. Neubauer S. The failing heart – an engine out of fuel / S. Neubauer. – DOI 10.1056/NEJMra063052 // *New England Journal of Medicine*. – 2007. – Vol. 356. – P. 1140–1151.
388. Neviere R. Implication of advanced glycation end products (Ages) and their receptor (Rage) on myocardial contractile and mitochondrial functions / R. Neviere, Y. Yu, L. Wang [et al.]. – DOI 10.1007/s10719-016-9679-x // *Glycoconjugate Journal*. – 2016. – № 33. – P. 607–617.
389. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis / S. Rubler, J. Dlugash, Y.Z. Yuceoglu [et al.]. – DOI 10.1016/0002-9149(72)90595-4 // *The American Journal of Cardiology*. – 1972. – Vol. 30 (6). – P. 595–602.
390. Ng C. Diagnostic approach to von Willebrand disease / C. Ng, D. Motto, J. Paola. – DOI 10.1182/blood-2014-08-528398 // *Blood*. – 2015. – Vol. 125 (13). – P. 2029–2037.
391. Novel cardioprotective role of a small heat-shock protein, Hsp20, against ischemia/reperfusion injury / G.C. Fan, X. Ren, J. Qian [et al.]. – DOI 10.1161/01.CIR.0000160851.41872.C6 // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111, № 14. – P. 1792–1799.
392. O'Connor E. The interpretation of perioperative lactate abnormalities in patients undergoing cardiac surgery / E. O'Connor, J.F. Fraser. – DOI 10.1002/14651858.cd013174 // *Anaesth Intensive Care*. – 2012. – Vol. 40 (4). – P. 598–603.

393. Obesity and metabolic syndrome in infancy and adolescence / C.L. Oliveira, M.T. Mello, I.P. Cintra, M. Fisberg // *Rev Nutr.* – 2010. – Vol. 17. – P. 237–245.
394. Oczypok E.A. All the “RAGE” in lung disease: The receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) is a major mediator of pulmonary inflammatory responses / E.A. Oczypok, T.N. Perkins, T.D. Oury. – DOI 10.1016/j.prrv.2017.03.012 // *Paediatric Respiratory Reviews.* – 2017. – № 23. – P. 40–49.
395. Oliver M.F. Prevention of ventricular fibrillation during acute myocardial ischemia: control of free fatty acids / M.F. Oliver. – DOI 10.1177/107424840100600301 // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* – 2001. – Vol. 6, № 3. – P. 213–217.
396. Oliver M.F. Sudden cardiac death: the lost fatty acid hypothesis / M.F. Oliver. – DOI 10.1093/qjmed/hcl084 // *QJM.* – 2006. – Vol. 99, № 10. – P. 701–709.
397. Omega-3 fatty acids and docosahexaenoic acid oxymetabolites modulate the inflammatory response of equine recombinant interleukin 20. 1p-stimulated equine synoviocytes / J.P. Caron, J.C. Gandy, J.L. Brown, L.M. Sordillo. – DOI 10.1016/j.prostaglandins. 2019.02.007 21 // *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* – 2019. – Vol. 142. – P. 1–8.
398. Orchard C.H. Effects of changes of pH on the contractile function of cardiac muscle / C.H. Orchard, J.C. Kentish. – DOI 10.1152/ajpcell.1990.258.6.C967 // *Am J Physiol.* – 1990. – Vol. 258. – P. 967–981.
399. Pacher P. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease / P. Pacher, J.S. Beckman, L. Liaudet. – DOI 10.1152/physrev.00029.2006 // *Physiol Rev.* – 2007. – Vol. 87. – P. 315–424.
400. Passa P. Cardiac involvement in diabetes / P. Passa, C. Paillole // *Vascular Complications of Diabetes.* – Paris, 1994. – P. 141–144.

401. Pathophysiological role of oxidative stress in systolic and diastolic heart failure and its therapeutic implications / T. Munzel, T. Gori, J.F. Keaney [et al.]. – DOI 10.1093/eurheartj/ehv305 // *European Heart Journal*. – 2015. – Vol. 36 (38). – P. 2555–2564.
402. Phillips S. The formation of methylglyoxal from triose phosphates. Investigation using a specific assay for methylglyoxal / S. Phillips, P. Thornalley. – DOI 10.1111/j.1432-1033.1993.tb17638.x // *Eur J Biochem*. – 1993. – Vol. 212. – P. 104–105.
403. Pinkas A. Advanced Glycation End-Products and Their Receptors: Related Pathologies, Recent Therapeutic Strategies, and a Potential Model for Future Neurodegeneration Studies / A. Pinkas, M. Aschner. – DOI 10.1021/acs.chemrestox.6b00034 // *Chemical Research in Toxicology*. – 2016. – № 29. – P. 707–714.
404. Platelets and Antiplatelet Therapy in Patients with Diabetes Mellitus / H. Arjomand, B. Roukoz, K. Satish [et al.] // *J Invasive Cardiol*. – 2003. – Vol. 15 (5). – P. 264–269.
405. Pober J.S. Evolving functions of endothelial cells in inflammation / J.S. Pober, W.C. Sessa. – DOI 10.1038/nri2171 // *Nat Rev Immunol*. – 2007. – Vol. 7 (10). – P. 803–815.
406. Pozzilli P. A new expression of diabetes: double diabetes / P. Pozzilli, R. Buzzetti. – DOI 10.1016/j.tem.2006.12.003 // *Trends Endocrinol Metab*. – 2007. – Vol. 18. – P. 52–57.
407. Prognostic Importance of the Right Ventricular Function Assessed by Doppler Tissue Imaging / J. Meluzi, L. Spinarova, L. Dusek [et al.]. – DOI 10.1016/s1525-2167(02)00171-3 // *European Journal of Echocardiography*. – 2004. – Vol. 4. – P. 262–271.
408. Prolonged QT interval corrected for heart rate during diabetic ketoacidosis in children / N. Kuppermann, J. Park, K. Glatter [et al.]. – DOI 10.1001/archpedi.162.6.544 // *Arch Pediatr Adolesc Med*. – 2008. – Vol. 162 (6). – P. 544–549.

409. Ramasamy R. The diverse ligand repertoire of the receptor for advanced glycation endproducts and pathways to the complications of diabetes / R. Ramasamy, S.F. Yan, A.M. Schmidt. – DOI 10.1016/j.vph.2012.06.004 // *Vascular Pharmacology*. – 2012. – № 57. – P. 160–167.
410. Rask-Madsen C. Proatherosclerotic Mechanisms Involving Protein Kinase C in Diabetes and Insulin Resistance / C. Rask-Madsen, G.L. King. – DOI 10.1161/01.ATV.0000155325.41507.e0 // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2005. – Vol. 25. – P. 487.
411. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / S.F. Nagueh, O.A. Smiseth, C.P. Appleton [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2016. – Vol. 29, № 4. – P. 277–314.
412. Redondo M.J. Genetics of type 1A diabetes / M.J. Redondo, P.R. Fain, G.S. Eisenbarth. – DOI 10.1210/rp.56.1.69 // *Recent Prog Horm Res.* – 2001. – Vol. 56. – P. 69–89.
413. Reduced heart rate variability among youth with type 1 diabetes: the SEARCH CVD study / M. Jaiswal, E.M. Urbina, R.P. Wadwa [et al.]. – DOI 10.2337/dc12-0463 // *Diabetes Care*. – 2013. – Vol. 36. – P. 157–162.
414. Reducing rates of severe hypoglycemia in a population-based cohort of children and adolescents with type 1 diabetes over the decade 2000–2009 / S.M. O’Connell, M.N. Cooper, M.K. Bulsara [et al.]. – DOI 10.2337/dc11-0748 // *Diabetes Care*. – 2011. – Vol. 34. – P. 2379–2380.
415. Remedi M.S. Pancreatic beta-cell identity in diabetes / M.S. Remedi, C. Emfinger. – DOI 10.1111/dom.12727 // *Diabetes Obes Metab.* – 2016. – Vol. 18, suppl 1. – P. 110–116.
416. Rewers M. Environmental risk factors for type 1 diabetes / M. Rewers, J. Ludvigsson. – DOI 10.1016/S0140-6736(16)30507-4 // *Lancet*. – 2016. – Vol. 387. – P. 2340–2348.

417. Rifai N. Methods for Clinical Laboratory Measurements of Lipid and Lipoprotein Risk Factors / N. Rifai, G.R. Warnick. – Washington DC : AACC Press, 1991. – P. 324–357.
418. Right ventricular deformation in asymptomatic children with type 1 diabetes mellitus / M. Soliman, M. Beshay, El.R. Zayat [et al.] // *Int. J. Cardiovasc. Res.* – 2016. – Vol. 6. – P. 1.
419. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure / F. Haddad, R. Doyle, D.J. Murphy [et al.]. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.653584 // *Circulation.* – 2008. – Vol. 117. – P. 1717–1731.
420. Risk of all-cause mortality and vascular events in women versus men with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis / R.R. Huxley, S.A. Peters, G.D. Mishra, M. Woodward. – DOI 10.1016/S2213-8587(14)70248-7 // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2015 – Vol. 3. – P. 198–206.
421. Role of free fatty acids on cardiac autonomic nervous system in noninsulin-dependent diabetic patients: effects of metabolic control / D. Manzella, M. Barbieri, M.R. Rizzo [et al.]. – DOI 10.1210/jcem.86.6.7553 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 86, № 6. – P. 2769–2774.
422. Role of the small heat shock proteins in regulating vascular smooth muscle tone / E.C. McLemore, D.J. Tessier, J. Thresher [et al.]. – DOI 10.1016/j.jamcollsurg.2005.03.017 // *Journal of the American College of Surgeons.* – 2005. – Vol. 201, № 1. – P. 30–36.
423. Roy M. Mortality in African-Americans with type 1 diabetes: the New Jersey 725 / M. Roy, R. Rendas-Baum, J. Skurnick // *Diabet Med.* – 2006. – Vol. 23. – P. 698–706.
424. Savelieva I. Primary and secondary prevention of atrial fibrillation with statins and polyunsaturated fatty acids: review of evidence and clinical relevance / I. Savelieva, A. Kourliouros, J. Camm. – DOI 10.1007/s00210-

- 009-0468-y // Naunyn-SchmiedArch. Pharmacol. – 2010. – Vol. 381. – P. 207–219.
425. Schillaci G. Continuous relation between left ventricular mass and risk in essential hypertension / G. Schillaci, P. Verdecchia, C.Porcellati. – DOI 10.1161/01.hyp.35.2.580 // Hypertension. – 2000. – № 35. – P. 580–586.
426. Seasonality of birth in children and young adults (0–29 years) with type 1 diabetes in Ukraine / A.M. Vaiserman, B. Carstensen, V.P. Voitenko [et al.] // Diabetologia. – 2007. – Vol. 50. – P. 32–35.
427. Selective induction of heparin-binding epidermal growth factor by methylglyoxal and 3-deoxyglucosone in rat smooth muscle cells: the involvement of reactive oxygen species formation methylglyoxal and a possible implication for atherogenesis in diabetes / W. Che, M. Asahi, M. Takahashi [et al.]. – DOI 10.1074/jbc.272.29.18453 // J Biol Chem. – 1997. – Vol. 272. – P. 18453–18459.
428. Severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis among youth with type 1 diabetes in the T1D exchange clinic registry / E. Cengiz, D. Xing, J.C. Wong [et al.] // Pediatr Diabetes. – 2013. – Vol. 14. – P. 447–454.
429. Silent coronary atheromatosis in type 1 diabetic patients and its relation to long-term glycemetic control / J. Larsen, M. Brekke, L. Sandvik [et al.]. – DOI 10.2337/diabetes.51.8.2637 // Diabetes. – 2002. – Vol. 51. – P. 2637–2641.
430. Skin autofluorescence is a strong predictor of cardiac mortality in diabetes / R. Meerwaldt, H.L. Lutgers, T.P. Links [et al.]. – DOI 10.2337/dc06-1391 // Diabetes care. – 2007. – Vol. 30 (1). – P. 107–112.
431. Skyler J.S. Hope vs hype: where are we in type 1 diabetes? / J.S. Skyler. – DOI 10.1007/s00125-017-4530-x // Diabetologia. – 2018. – Vol. 61. – P. 509–516.
432. Smiljic S. The clinical significance of endocardial endothelial dysfunction / S. Smiljic. – DOI 10.1016/j.medici.2017.08.003 // Medicina. – 2017. – Vol. 53 (5). – P. 295–302.

433. Socioeconomic inequalities in mortality, morbidity and diabetes management for adults with type 1 diabetes: A systematic review / A. Scott, D. Chambers, E. Goyder, A. O'Cathain // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12 (5). – P. 117–123.
434. Standards of medical care in diabetes – 2017 abridged for primary care providers / J. Shubrook, A. Butts, J.J. Chamberlain [et al.] // *Clin Diabetes*. – 2017. – Vol. 35. – P. 5–26.
435. Stefanovska A. Wavelet analysis of oscillations in the peripheral blood circulation measured by laser Doppler technique / A. Stefanovska, M. Bracic, H.D. Kvernmo. – DOI 10.1109/10.790500 // *IEEE Trans Biomed Eng*. – 1999. – Vol. 46 (10). – P. 1230–1239.
436. Stephen M. Capillary microaneurism in the human diabetic heart / M. Stephen, M.D. Factor, D. Ellen. – DOI 10.1056/NEJM198002143020706 // *N. Engl. J. Med*. – 1980. – Vol. 302. – P. 384–388.
437. Stepwise or linear decrease in penetrance of type 1 diabetes with lower-risk HLA genotypes over the past 40 years / A.K. Steck, T.K. Armstrong, S.R. Babu, G.S. Eisenbarth. – DOI 10.2337/db10-1419 // *Diabetes*. – 2011. – Vol. 60. – P. 1045–1049.
438. Stevens M.I. The aetiology of diabetic neuropathy: the combined role of metabolic and vascular defects / M.I. Stevens, E.L. Feldman, D.A. Green // *Diabetic Medicine*. – 1995. – Vol. 12. – P. 566–579.
439. Strict glycaemic control improves skin microcirculation in patients with type 2 diabetes: A report from the Diabetes mellitus And Diastolic Dysfunction (DADD) study / C. Jarnert, M. Kalani, L. Ryden, F. Bohm // *Diab Vasc Dis Res*. – 2012. – Vol. 9 (4). – P. 287–295.
440. Szabo A. Prolonged QT interval corrected for heart rate during diabetic ketoacidosis in children: psychological stress could be another explanation / A. Szabo, G. Andrassy. – DOI 10.1001/archpediatrics.2008.519 // *Arch Pediatr Adolesc Med*. – 2009. – Vol. 163 (1). – P. 92–93.

441. Tansey M.J. Relation between plasma free fatty acids and arrhythmias within the first twelve hours of acute myocardial infarction / M.J. Tansey, L.H. Opie // *Lancet*. – 1983. – Vol. 2, № 8347. – P. 419–422.
442. Textbook of Diabetes / R.I. Holt, C.S. Cockram, A. Flyvbjerg [et al.] ; editor R.I. Holt [et al.]. – 5 ed. – Chichester : Wiley Blackwell, 2017. – 1104 p. – ISBN 978-1-118-91202-7.
443. The chromosome 6q22.33 region is associated with age at diagnosis of type 1 diabetes and disease risk in those diagnosed under 5 years of age / J.R.J. Inshaw, N.M. Walker, C. Wallace [et al.]. – DOI 10.1007/s00125-017-4440-y // *Diabetologia*. – 2018. – Vol. 61. – P. 147–57.
444. The influence of type 1 diabetes genetic susceptibility regions, age, sex, and family history on the progression from multiple autoantibodies to type 1 diabetes: a TEDDY study report / J.P. Krischer, X. Liu, A. Lernmark [et al.]. – DOI 10.2337/db17-0261 // *Diabetes*. – 2017. – Vol. 66. – P. 3122–3129.
445. The role of nitric oxide on endothelial function / D. Tousoulis, A.M. Kampoli, C. Tentolouris, N. Papageorgiou, C. Stefanadis // *Curr Vasc Pharmacol*. – 2012. – Vol. 10 (1). – P. 4–18.
446. Thirty years of prospective nationwide incidence of childhood type 1 diabetes: the accelerating increase by time tends to level off in Sweden / Y. Berhan, I. Waernbaum, T. Lind [et al.]. – DOI 10.2337/db10-0813 // *Diabetes*. – 2011. – Vol. 60. – P. 577–581.
447. Thornalley P.J. Clinical significance of glycation // *Clin Lab*. – 1999. – Vol. 45. – P. 263–273.
448. Tietz N.B. Fundamentals of Clinical Chemistry / N.B. Tietz. – 3rd ed. – Philadelphia : W.B. Saunders Co, 1987. – P. 809–861.
449. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction / T. Owan, D. Hodge, R. Herges [et al.] // *N. Engl. J. Med*. – 2006. – Vol. 355. – P. 251–259.
450. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association / J.L. Chiang, M.S. Kirkman, L.M. Laffel,

- A.L. Peters. – DOI 10.2337/dc14-1140 // *Diabetes Care*. – 2014. – Vol. 37. – P. 2034–2054.
451. Understanding type 1 diabetes: Etiology and models / S. Acharjee, B. Ghosh, B.E. Al-Dhubiab [et al.]. – DOI 10.1016/j.jcjd.2013.05.001 // *Can J Diabetes*. – 2013. – Vol. 37. – P. 269–276.
452. Updated 24-year trend of type 1 diabetes incidence in children in Poland reveals a sinusoidal pattern and sustained increase / A. Chobot, J. Polanska, A. Brandt [et al.]. – DOI 10.1111/dme.13345 // *Diabet Med*. – 2017. – Vol. 34. – P. 1252–1258.
453. Uribarri J. *Dietary AGEs and their Role in Health and Disease* / J. Uribarri. – Boca Raton : CRC Press, 2017. – 384 p.
454. Use of Valsalva maneuver to unmask left ventricular diastolic function abnormalities by Doppler echocardiography in patients with coronary artery disease or systemic hypertension / J.G. Dumesnil, G. Gaudreault, G.N. Honos [et al.] // *Am J Cardiol*. – 1991. – Vol. 68 (5). – P. 515–519.
455. Van de Weijer T. Lipotoxicity in type 2 diabetic cardiomyopathy / T. van de Weijer, V.B. Schrauwen-Hinderling, P. Schrauwen // *Cardiovasc. Res*. – 2011. – Vol. 92 (1). – P. 10–18.
456. Vicentino A.R.R. Emerging role of HMGB1 in the pathogenesis of schistosomiasis liver fibrosis / A.R.R. Vicentino, V.C. Carneiro, D. Allonso [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2018. – № 9. – P. 1–15.
457. Voulgari C. Diabetic cardiomyopathy: from the pathophysiology of the cardiac myocytes to current diagnosis and management strategies / C. Voulgari, D. Papadogiannis, N. Tentolouris. – DOI 10.2147/VHRM.S11681 // *Vascular Health and Risk Management*. – 2010. – Vol. 6. – P. 883–903.
458. Walczak H. The CD95 (APO-1/Fas) and the TRAIL (APO-2L) apoptosis system / H. Walczak, P.H. Krammer. – DOI 10.1006/excr.2000.4840 // *Exp. Cell Res*. – 2000. – Vol. 256. – P. 58–66.

459. Wang C. The Role of Omega3 Polyunsaturated Fatty Acids in Heart Failure: A MetaAnalysis of Randomised Controlled Trials / C. Wang, B. Xiong, J. Huang // *Nutrients*. – 2016. – Vol. 9 (1). – E18.
460. Wang J. Current perspectives on cardiac function in patients with diastolic heart failure / J. Wang, S.F. Nagueh. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.822676 // *Circulation*. – 2009. – Vol. 119. – P. 1146–1157.
461. Wolf P.A. Prevention of stroke // *Lancet*. – 1998. – Vol. 352. – P. 15–18.
462. Wolff S.P. Diabetes mellitus and free radicals // *Br Med Bull*. – 1993. – Vol. 49. – P. 642–652.
463. Wolff S.P. Protein glycation and oxidative stress in diabetes mellitus and ageing / S.P. Wolff, Z.Y. Jiang, J.V. Hundt // *Free Radic Biol Med*. – 1991. – Vol. 10. – P. 339–352.
464. Xue J. Change in the Molecular Dimension of a RAGE-Ligand Complex Triggers RAGE Signaling / J. Xue, M. Manigrasso, M. Scalabrin [et al.]. – DOI 10.1016/j.str.2016.06.021 // *Structure*. – 2016. – № 24. – P. 1509–1522.
465. Yamagishi S. Pathologic role of dietary advanced glycation end products in cardiometabolic disorders, and therapeutic intervention / S. Yamagishi, T. Matsui. – DOI 10.1016/j.nut.2015.08.001 // *Nutrition*. – 2016. – № 32. – P. 157–165.
466. Yatime L. The Structure of the RAGE:S100A6 Complex Reveals a Unique Mode of Homodimerization for S100 Proteins / L. Yatime, C. Betzer, R.K. Jensen [et al.]. – DOI 10.1016/j.str.2016.09.011 // *Structure*. – 2016. – № 24. – P. 2043–2052.
467. Young M.E. Adaptation and Maladaptation of the Heart in Diabetes, Part II: Potential Mechanisms / M.E. Young, P. McNulty, H. Taegtmeyer // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – P. 1861–1870.

468. Zweifach B.W. Functional behavior of the microcirculation / B.W. Zweifach. – Springfield : Thomas, 1961. – 305 p.
469. ω -3 fatty acids and ventricular arrhythmias in patients with ischaemic heart disease and implantable cardioverter defibrillators / J.H. Christensen, S. Riahi, E.B. Schmidt [et al.] // Europace. – 2005. – Vol. 7. – P. 338–344.