

На правах рукописи



Муха Наталья Вячеславовна

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

14.03.03 – патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Чита – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Говорин Анатолий Васильевич

Официальные оппоненты:

Савченко Андрей Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» Министерства науки и высшего образования РФ, заведующий лабораторией клеточно-молекулярной физиологии и патологии, г. Красноярск

Шолохов Леонид Федорович – доктор медицинских наук, профессор.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» Министерства науки и высшего образования РФ, руководитель лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы, г. Иркутск

Куклин Сергей Германович – доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач РФ.

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, заведующий кафедрой терапии, г. Иркутск

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ, г. Красноярск

Защита диссертации состоится «23» июня 2021 года в 11.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.118.02 при ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ (672000, г. Чита, ул. Горького, 39,а).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России и на сайте <http://chitgma.ru>
Автореферат разослан «___» _____ 2021 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 208.118.02

доктор медицинских наук, доцент



Мироманова Наталья Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. В мире отмечается значительный рост распространенности сахарного диабета (СД). Клинико-эпидемиологический мониторинг СД в РФ демонстрирует, что в течение только одного 2018 года в РФ произошел прирост впервые выявленного СД 1 типа (СД-1) на 10 806 случаев. Средняя продолжительность жизни женщин СД-1 составляет 57,7 лет, а мужчин — 50,4 лет (Дедов И.И., 2019). При этом каждый третий человек в возрасте 30 – 50 лет, страдающий СД, умирает от сердечно-сосудистых осложнений (Дедов И.И., 2019; Livingstone S.J., 2015; Huo L. 2016). Классический вариант дебюта СД-1 часто проявляется развитием кетоацидоза (Кононенко И.В., 2005). Следствием диабетического кетоацидоза является острая декомпенсация всех видов обменов веществ в организме, проявляющаяся резкой гипергликемией, повышением уровня кетоновых тел в крови и формированием метаболического ацидоза (Черний В.И., 2016).

Многофакторность и патогенетическая неоднозначность нарушений кислотно-щелочного гомеостаза при диабетическом кетоацидозе обуславливают значительные разногласия в оценке механизмов его развития и возможности прогнозирования.

Степень разработанности темы. Течение СД влияет на структуру и функцию миокарда, в том числе при отсутствии макроангиопатии (Аракелянц А.А., 2004; Драпкина О.М., 2015; Беляев А.А., 2019). С метаболической точки зрения при остром осложнении СД – диабетическом кетоацидозе (ДКА), вследствие накопления кетоновых тел, которые являются дополнительным источником энергии, в т.ч. для кардиомиоцитов, возможны изменения и в миокарде (Тишковский С.В., 2011).

Известно, что патогенез миокардиальных нарушений включает несколько основных механизмов: повреждение кардиомиоцитов, микроциркуляторные и нейровегетативные нарушения (Коваленко В.Н., 2001). Orchard С.Н. (1990) в своей работе показал, что метаболический ацидоз приводит к снижению сократительной способности миокарда. Кроме того, метаболический ацидоз способен индуцировать аритмии re-entry и фибрилляцию желудочков (O'Connor E., 2012; Caron J.P., 2019); приводить к ослаблению влияния катехоламинов на сердце (Adrogue H.J., 1998) и

изменению реологии крови (Альфонсова Е.В., 2014). Исследования, посвящённые изучению роли нарушений микроциркуляции и изменений variability ритма сердца (ВРС) в патогенезе поражения сердечно-сосудистой системы при ДКА, единичны (Перевалова Е.Б., 2009).

Известно, что основным субстратом энергии в кардиомиоцитах являются жирные кислоты (Титов В.Н., 2003; Цветкова М.В., 2010; Говорин А.В., 2010). Одним из предполагаемых механизмов формирования сердечно-сосудистых нарушений при ДКА может являться нарушение обмена и состава жирных кислот (ЖК). Работы по изучению изменений энергетического и субстратного метаболизма миокарда при ДКА, а также значений этих нарушений в патогенезе расстройств структуры и функции сердца, практически не встречаются.

Современный взгляд на поражение сердечно-сосудистой системы при СД включает не только метаболические нарушения миокарда, но и развитие эндотелиальной дисфункции (Михно В.А., 2012; Резникова Е.А., 2015). Такие факторы, как гиперактивация симпатoadренальной системы, гипоксия, гемодинамическая перегрузка артерий, расстройства рецепторного аппарата эндотелия, усиление перекисного окисления липидов приводят к эндотелиальной дисфункции в условиях гипергликемии (Сучков А.И., 2014; Мельникова Ю.С., 2015; Васина Л.В., 2017; Аизов А.В., 2019). В связи с этим интересным представляется изучение функции эндотелия при диабетическом кетоацидозе. 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 (Альфонсова Е.В., 2014). Механизм формирования внутрисосудистого тромбообразования является одним из важнейших звеньев патологических процессов, лежащих в основе нарушения микроциркуляции (Перевалова Е.Б., 2009; Кузник Б.И., 2012).

Острая метаболическая кардиопатия может приводить к развитию сердечной недостаточности и являться непосредственной причиной внезапной смерти (Холодова Е.А., 1986). Диагностика острой метаболической кардиопатии, развившейся на фоне

ДКА, позволит выявить дисфункцию миокарда на раннем этапе и провести соответствующие лечебные мероприятия, что значительно улучшит прогноз у этой категории больных.

Таким образом, понимание патогенетических механизмов поражения сердечно-сосудистой системы при ДКА позволит решить вопрос ранней диагностики этих расстройств и разработать новые лабораторно-инструментальные предикторы их развития.

Цель исследования: 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 со 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 № 20206 67736 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 № 20216 10659 от 18.01.2021 г).

Теоретическая и практическая значимость работы.

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.

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.

Представлены новые данные о связи сердечных аритмий при диабетическом кетоацидозе с функциональными изменениями миокарда, основными показателями ВРС, уровнем в крови неэстерифицированных жирных кислот.

Разработаны модели прогнозирования развития ранних сердечно-сосудистых нарушений при диабетическом кетоацидозе.

Методология и методы исследования. Использовались клинические, инструментальные, лабораторные и статистические методы исследования.

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), показатель баланса симпатической и парасимпатической активности (LF/HF) и лабораторные (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) показатели.

Степень достоверности и апробация результатов

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, 201, 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 «Кардиваскулярная 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

Внедрение результатов исследования.

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

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 222 работы отечественных и 237 зарубежных авторов; иллюстрирована 74 таблицами и 22 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В настоящую проспективную научную работу, выполненную в структурном подразделении «кафедра факультетской терапии» ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России включены 204 пациента с СД-1: 135 больных СД-1, осложненным ДКА (74 мужчин и 61 женщина) и 69 пациентов СД-1 без ДКА (41 мужчин и 28 женщин), которые находились на лечении в терапевтическом отделении ГУЗ «Городская клиническая больница №1» и Краевом эндокринологическом центре ГУЗ «Краевая клиническая больница» г. Читы в течение 2007-2015 г.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (решение №2 от 06.11.2009 г.). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в исследование: больные СД-1, осложненным ДКА в возрасте старше 18 и младше 50 лет;

Критерии исключения из исследования: сахарный диабет 2 типа и другие специфические типы сахарного диабета; врожденные и приобретенные пороки сердца; некоронарогенные заболевания миокарда; 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 С 2-5 ст.; хроническая печеночная недостаточность; злокачественные заболевания; болезни крови и анемии различного генеза; хроническая обструктивная болезнь легких и 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.

Контрольную группу составили 30 относительно здоровых человек, сопоставимых по полу и возрасту, не имеющих патологию, являющуюся критерием включения и исключения из исследования.

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

Инструментальные методы исследования:

Суточное мониторирование ЭКГ с анализом вариабельности ритма сердца проводилось с помощью мониторингового комплекса “Astrocard” ЗАО Медитек с одноименным программным обеспечением. Проводился автоматизированный анализ спектральных (Tr, VLF, HF, LF, LF/HF), временных (SDNN, SDNNi, pNN50, rMSSD) и геометрических (TINN) показателей вариабельности ритма сердца.

Эхокардиографическое исследование проводилось по стандартной методике на аппарате «VIVID S5» (США) с определением комплекса общепринятых морфофункциональных параметров.

Оценку состояния микроциркуляции производили методом лазерной доплеровской флоуметрии с помощью лазерного анализатора капиллярного кровотока ЛАКК-02 производства НПП «Лазма».

Лабораторные исследования:

Для определения *общего уровня НЭЖК* использовали колориметрический метод определения медных солей. Уровень глицерола в сыворотке крови исследовали методом ферментативного фотометрического теста с глицерол-3-фосфатодексазой. Концентрацию АТФ в эритроцитах определяли по методу П.М. Явербаума и соавт. (1984), концентрации АДФ и АМФ в эритроцитах по методике Н.У. Bergmeyer (1965).

Оценка жирно-кислотного статуса липидов сыворотки крови проводилась с помощью экстракции липидов из сыворотки крови проводили методом Folch et al. (1957), метилирования жирных кислот (ЖК) - по методу Синяк К.М. и соавт. (1976), экстрагирования и анализа на газовом хроматографе "Кристалл-2000М" (Россия) с плазменно-ионизационным детектором. Подсчет результатов осуществляли с помощью программно-аппаратного комплекса "Analytica for Windows".

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

Определение концентрации эндотелина-1 в плазме крови проводили методом иммуноферментного анализа с помощью набора «ENDOTELIN (1-21), BiomedicaGroup» (Вена, Австрия).

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

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

Определение циркулирующих эндотелиальных клеток проводили методом морфологической идентификации по методу Hladovec J. (1978) и Петрищева Н.Н. (2001).

Агрегацию тромбоцитов исследовали с использованием двуканального лазерного анализатора агрегации тромбоцитов «Биола» (модель LA230, Россия) с помощью стандартного турбидиметрического метода, а также метода, основанного на анализе флуктуаций светопропускания, вызванных случайным изменением числа частиц в оптическом канале.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета статистических программ «IBM SPSS Statistics Version 25.0» (International Business Machines Corporation, license No. Z125-3301-14, США). При проведении статистического анализа автор руководствовался рекомендациями «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL). 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. Учитывая распределение признаков, отличное от нормального, полученные данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей: Me (Q_1 ; Q_3). 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. Учитывая распределение большинства количественных признаков, отличное от нормального, для определения фактической степени параллелизма между изучаемыми признаками использовали коэффициент корреляции Спирмена. 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.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Характеристика клинических групп

Объектом исследования явились 204 пациента СД-1. Группа больных СД-1, осложненным ДКА, составила 135 чел. (74 мужчин и 61 женщина). Группа пациентов СД-1 без ДКА представлена 69 лицами (41 мужчин и 28 женщин).

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

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 отмечалось. Стаж у пациентов с сахарным диабетом, осложненным ДКА, составил 1,0 [0,2; 4,0] лет. У пациентов СД-1 без ДКА медиана стажа СД-1 была статистически значимо выше чем в группе СД-1, осложненным ДКА, и составила 3,0 [2,0; 6,0] ($U = 2624,0$; $p < 0,001$).

Временной период с момента появления клинических симптомов заболевания до госпитализации у пациентов СД-1 с ранее установленным диагнозом составил от одного до четырнадцати дней. В исследование включены пациенты со 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.

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

Автономная (вегетативная) диабетическая кардиоваскулярная нейропатия встречалась 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).

В нашем исследовании предпринята попытка сопоставления исследуемых параметров в группах пациентов СД-1, осложненным ДКА в зависимости от тяжести кетоацидоза и наличия ДД ЛЖ, выявленной с помощью ЭхоКГ исследования. Таким образом, все пациенты СД-1, осложненным ДКА разделены на следующие группы: СД-1, осложненным ДКА легкой степени (68%; 92/135) и СД-1, осложненной ДКА умеренной и тяжелой степени (32% (43/135); СД-1, осложненный ДКА с ДД ЛЖ (37,7% (51/135) и СД-1, осложненный ДКА без ДД ЛЖ (62,3% (84/135).

Во всех исследуемых группах 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.1).

Таблица 1

Значения рН и бикарбонатов в крови больных СД-1 с ДКА в зависимости от тяжести кетоацидоза, медиана [Q_1 ; Q_3]

Критерий	ДКА легкой степени n=92	ДКА умеренной и тяжелой степени n=43	Статистическая значимость
рН	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

Структурно-функциональные изменения миокарда при диабетическом кетоацидозе

Всем больным СД-1, осложненным ДКА, в первые сутки проводили эхокардиографическое исследование.

У больных СД-1, осложненным ДКА, независимо от степени тяжести, отмечено увеличение следующих показателей по сравнению с здоровыми лицами: линейного размера левого предсердия (ЛП) по длинной оси на 8,4% ($p=0,019$); индекса объема левого предсердия на 20% ($p<0,001$), длины ЛП на 5,3% ($p<0,001$). Индекс объема левого предсердия был выше исследуемого параметра пациентов с СД-1 без ДКА на 13,2% ($p<0,001$). При анализе исследуемых ЭхоКГ параметров в группах ДКА в зависимости от степени тяжести, выявлено что основные отличия касались пациентов с ДКА умеренной и тяжелой степени. Величина длины ЛП была на 12,4% выше чем в группе здоровых лиц и больных СД-1 без ДКА ($p<0,001$), а также на 11,9% — больных СД-1, осложненным ДКА легкой степени ($p<0,001$). Индексированный показатель объема ЛП у пациентов с СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени 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.

По результатам стандартной ЭхоКГ нарушение диастолической функции левого желудочка выявлено у 51 пациента (37,7%) в стадию декомпенсации при ДКА. Чаше диастолическая дисфункция левого желудочка (ДД ЛЖ) 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%).

Вариабельность и нарушения ритма сердца при диабетическом кетоацидозе

Всем больным, поступившим в стационар в первые сутки, проводили исследование variability ритма сердца (ВРС).

При изучении параметров ВРС оцененных, как по коротким участкам ЭКГ (табл. 2), так и при суточной записи ЭКГ (табл. 3), отмечалось снижение основных

спектральных и временных показателей наиболее выраженные при ДКА умеренной и тяжелой степени с одновременным увеличением коэффициента LF/HF, что свидетельствует о преобладании симпатических влияний на сердечный ритм и снижении защитного вагусного контроля сердечной деятельности.

Таблица 2

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
Тр, 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.

Временные показатели variability ритма сердца у больных СД-1, осложненным ДКА, оцененные по длинным записям ЭКГ 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 между группами

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, не зарегистрировано. 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-х 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 (93%). В структуре нарушений ритма сердца при ДКА легкой степени преобладали наджелудочковые нарушения – 30,4%, в то время как при ДКА умеренной и тяжелой степени на 41,3% чаще встречаются желудочковые нарушения ритма сердца в сравнении с пациентами СД-1, осложненным ДКА легкой степени ($p < 0,001$). 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.

Микроциркуляторные нарушения и сосудисто-тромбоцитарный гемостаз при диабетическом кетоацидозе

Изучение микроциркуляторного русла и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза проведено в динамике наблюдения за 135 больными СД-1, осложненным ДКА на 1-е сутки, 5-е сутки и 10-е сутки заболевания.

Выявлены разнонаправленные изменения базового микрокровотока при ДКА в зависимости от тяжести ДКА. 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% ($p = 0,004$), среднеквадратичного отклонения колебаний перфузии (σ) в 1,3 раза ($p < 0,001$) и 1,6 раз ($p < 0,001$), коэффициента вариации (Kv) - на 22,3% ($p < 0,001$) и 9,5% ($p < 0,001$) соответственно

данных показателей контрольной группы и больных СД-1 без ДКА. Данные изменения сохранялись на всем протяжении лечения заболевания.

Напротив, 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% ($p < 0,001$) по сравнению с аналогичным параметром пациентов СД-1 без ДКА. 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 у пациентов СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени.

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.

Проведенный корреляционный анализ выявил большее количество взаимосвязей между параметрами микроциркуляции и структурно-функциональными показателями миокарда, а также параметрами ВРС.

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. При использовании в качестве

индуктора агрегации тромбоцитов АДФ в малых дозах при СД-1, независимо от степени тяжести ДКА, агрегация была сниженной, что объясняется наличием в кровотоке большого числа конгломератов из кровяных пластинок.

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.

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

Всем больным, поступившим в стационар с СД-1, осложненным ДКА, в первые сутки проводили исследование уровня НЭЖК, глицерола в сыворотке и адениловых нуклеотидов в эритроцитах крови.

Уровень НЭЖК при диабетическом кетоацидозе существенно повышался, достигая максимальных значений у пациентов СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени, а также пациентов СД-1, осложненным ДКА и имеющих ДД ЛЖ. 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 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 ($p < 0,001$).

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. Однонаправленные изменения выявлены и по содержанию в эритроцитах АДФ. 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 ($p < 0,001$). Максимально выраженные изменения зарегистрированы при диабетическом кетоацидозе умеренной и тяжелой степени, а также при наличии нарушения расслабления левого желудочка (табл. 4).

Таблица 4

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) p₁₋₂<0,001	729,02 (627,5; 849,08) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001	792,85 (719,56; 855,73) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄=0,035
Глицерол, мкмоль/л	373,58 (313,85; 400,73)	267,16 (262,81; 271,5) p₁₋₂<0,001	238,92 (203,08; 273,67) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001	217,20 (201,99; 233,49) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄=0,017
НЭЖК/ глицерол, УЕ	1,21 (1,09; 1,37)	1,99 (1,78; 2,51) p₁₋₂<0,001	3,1 (2,57; 4,17) p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001	3,53 (3,24; 4,1) p₁₋₄<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄=0,005

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

С учетом полученных результатов установлено, 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.

Жирно-кислотный состав липидов сыворотки крови при диабетическом кетоацидозе

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 ω 6}), α -линоленовой (C_{18:3 ω 3}), γ -линоленовой (C_{18:3 ω 6}), дигомо- γ -линоленовой (C_{20:3 ω 6}), арахидоновой (C_{20:4 ω 6}).

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 преимущественного снижения арахидоновой, α -линоленовой кислот). Максимально выраженные изменения зарегистрированы при ДКА умеренной и тяжелой степени, а также у пациентов СД-1, осложненным ДКА с наличием ДД ЛЖ.

Корреляционные взаимосвязи между показателями жирно-кислотного состава мембран эритроцитов и параметрами диастолической функции ЛЖ, а также микроциркуляции у больных СД-1, осложненным ДКА, демонстрируют разнонаправленные корреляционные зависимости, в большей степени у пациентов СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени.

Эндотелиальная дисфункция при диабетическом кетоацидозе

Содержание десквамированных эндотелиоцитов (ДЭЦ) в крови у больных СД-1, осложненным ДКА, превышало таковую величину здоровых лиц в 2,9 раза ($p < 0,001$) и на 5,8% ($p = 0,049$). Максимальное повышение количества ДЭЦ зарегистрировано на 10-е сутки лечения.

Наибольшие показатели активности фактора фон 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. Обращает на себя внимание, отсутствие зависимости изменений активности фактора фон Виллебранда от наличия ДД ЛЖ (рис.1).

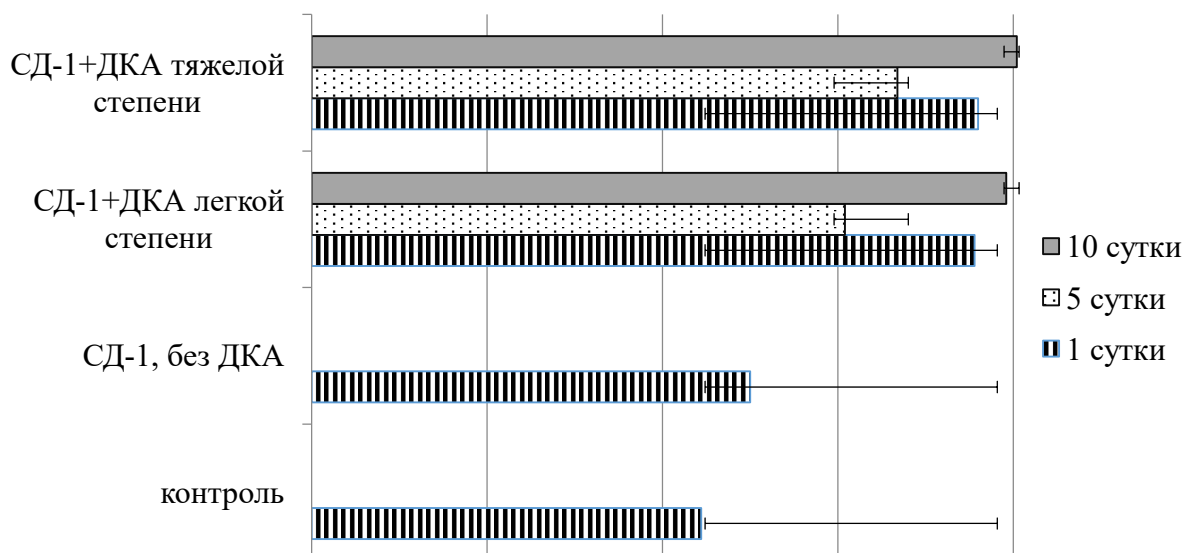
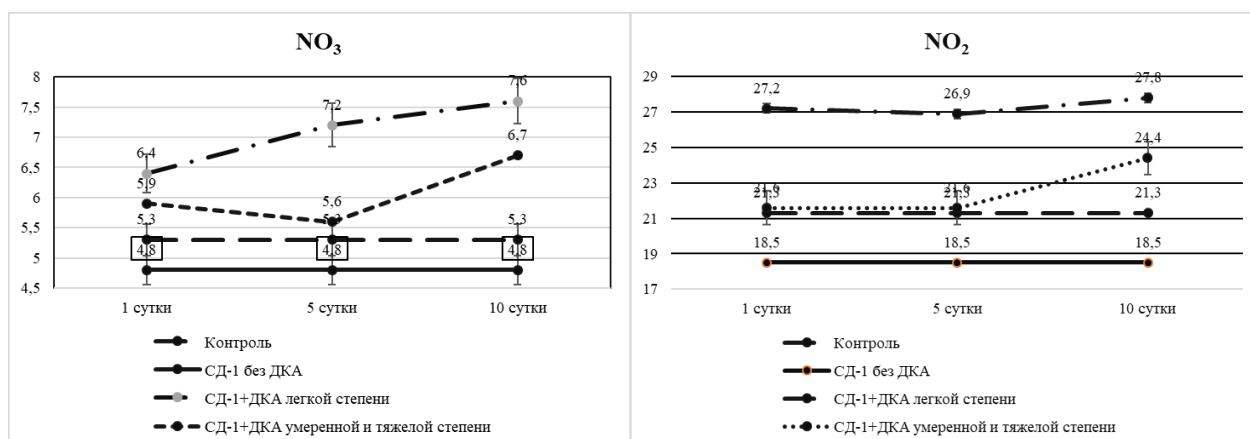


Рис. 1. Активность фактора фон Виллебранда у пациентов с СД-1 в зависимости от тяжести кетоацидоза.

Уровень эндотелина-1 (ЭТ) был повышенным на протяжении всего периода лечения кетоацидоза. 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.

При диабетическом кетоацидозе на протяжении всего периода наблюдения отмечалось усиление нитроксидпродуцирующей функции эндотелия. Наибольшая концентрация изучаемых показателей (нитрат-ионов, нитрит-ионов, а также суммарных метаболитов оксида азота) выявлена у пациентов при СД-1, осложненным ДКА легкой степени, что вероятно связано с истощением секреторного потенциала эндотелия у больных с тяжелым кетоацидозом.



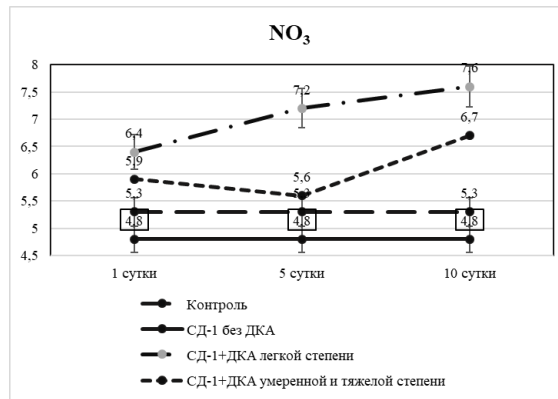


Рис. 2. Динамика метаболитов NO при диабетическом кетоацидозе в зависимости от тяжести ДКА.

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.

Наибольшее количество корреляционных взаимодействий зарегистрировано между показателями нитроксидпродуцирующей функции эндотелия и структурно-функциональными параметрами миокарда. Из эхокардиографических показателей, характеризующих диастолическую дисфункцию левого желудочка, коэффициент E/A коррелировал с NO₃ ($\rho = -0,34$; $p = 0,03$). Выявлена отрицательная взаимосвязь слабой силы данного показателя с 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). Зарегистрирована обратная связь умеренной силы между уровнем ДЭЦ и величиной внутрисосудистого сопротивления (Rc) — 0,53 [0,35; 0,87] ($p < 0,001$).

Таким образом, вероятно, одним из механизмов поражения сердца с формированием ДД ЛЖ и расстройств кровотока в микрососудистом русле у больных СД-1, осложненным ДКА, является эндотелиальная дисфункция, в развитии которой, в свою очередь, вносит свой вклад вегетативный дисбаланс с гиперсимпатотонией, сопровождающейся снижением основных спектральных, временных и геометрических показателей variability ритма сердца.

Прогнозирование диастолической дисфункции левого желудочка при диабетическом кетоацидозе

Для определения круга зависимых переменных, а также их редукции, проведен разведочный анализ. Исследуемые параметры — показатели микроциркуляции и 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 .

1. На основании бинарной логистической регрессии, получено уравнение вида:

$$K_M = \frac{100\%}{1 + e^{0,7(Aэ - Ад + \sigma + M) - 0,02Rc - 0,16}}$$

где, K_M – вероятность развития ДД ЛЖ; 0,16 – константа (регрессионный коэффициент b_0); 0,02 и 0,7 – не стандартизованные коэффициенты b ; M – 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 M , при значениях равных 1,5 п.ф. и более, принимающий значение «1», в противном случае – «0»; $Aэ$ – 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 ($e \sim 2,72$)

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.

2. На основании бинарной логистической регрессии, получено уравнение вида:

$$K_{НЖК} = \frac{100\%}{1 + e^{0,16 + 0,6C_{18:2\omega6} + 1,1C_{20:4\omega6} + 1,2НЖК - 1,7Н/НН}}$$

где K_M – вероятность развития нарушения ДД ЛЖ; 0,16 – константа (регрессионный коэффициент b_0); 1,1; 1,2 и 1,7 – не стандартизованные 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.

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.

Прогнозирование желудочковых нарушений ритма при диабетическом кетоацидозе

Для определения независимых предикторов развития желудочковых нарушений ритма у больных СД-1, осложненным ДКА, проведен дискриминантный анализ.

Установлено, что наиболее тесно связанными с прогнозом развития желудочковых тахикардий оказались следующие параметры: ЛП длина – длина левого предсердия (мм); σ – среднее квадратичное отклонение амплитуды колебаний кровотока от М (п.ф.); SDNNi – средняя для стандартных отклонений от средних значений продолжительности синусовых интервалов R-R на всех 5-минутных участках записи ЭКГ (мс); R_c – внутрисосудистое сопротивление (п.ф.); $C_{14:0}$ (%) – уровень миристиновой кислоты.

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. 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

(Беленков Ю.Н., 2006; Бондарь И.А., 2014; Жерко О.М., 2019; Литвицкий П.Ф., 2020), нами выполнено принудительное включение в дискриминантный анализ таких показателей, как Rс (внутрисосудистое сопротивление), ММЛЖ (г) и LF/HF. Это позволило сформировать функцию, позволяющую отнести исследуемого пациента к группе с желудочковыми нарушениями ритма:

$$d = 1,6 \times \text{ЛПД длина} + 2,9 \times \sigma + 8 \times C_{14:0} + 0,07 \times \text{ММЛЖ} + 2,7 \times R_c + 5,8 \times \text{LF/HF} - 60.$$

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, $p < 0,001$.

ВЫВОДЫ

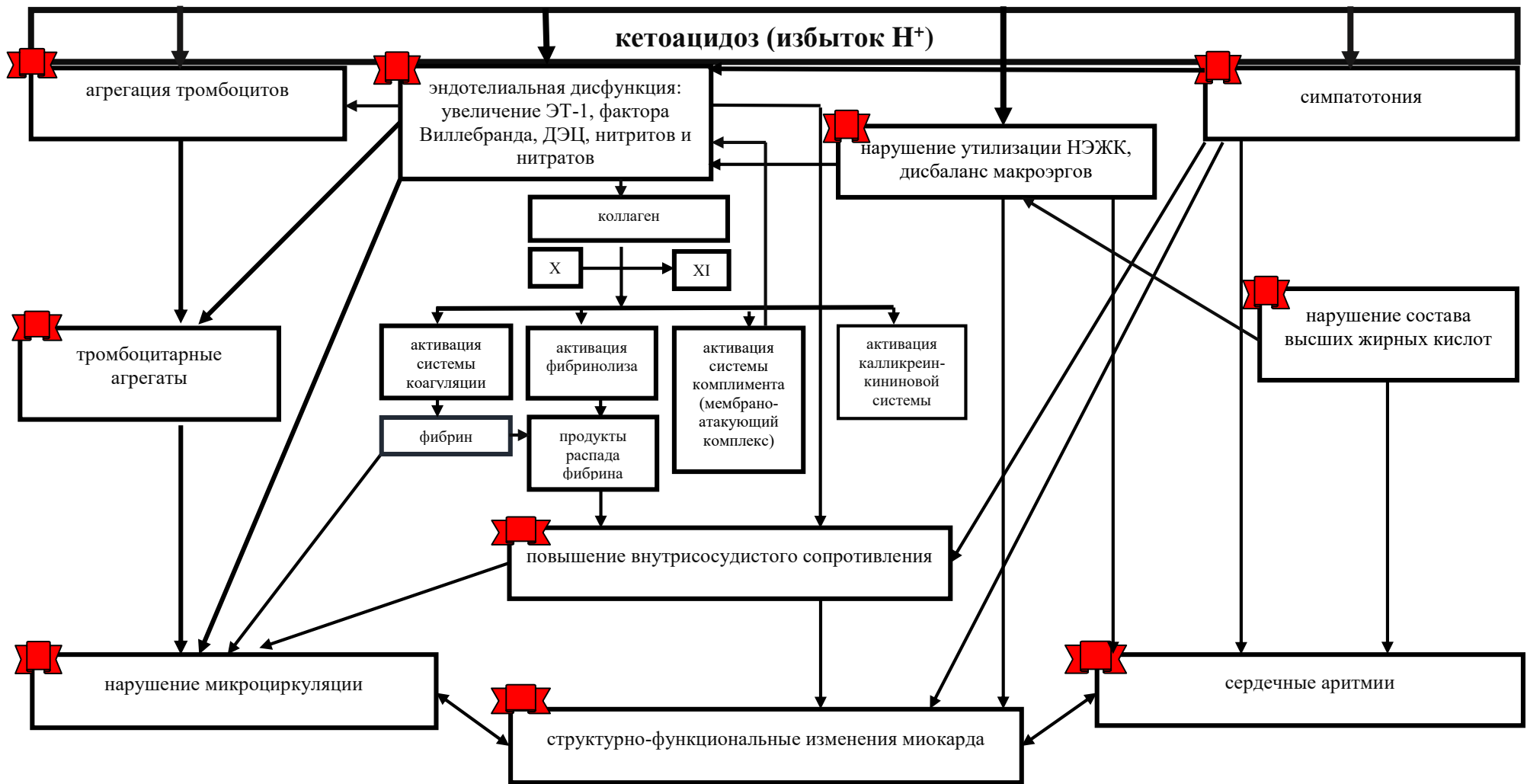
1. При диабетическом кетоацидозе установлены нарушения диастолической функции левого желудочка (ДД ЛЖ), частота выявляемости которой зависит от степени тяжести ДКА: 65,1% при умеренном и тяжелом ДКА, 25,8% - легкой степени.
2. Диабетический кетоацидоз сопровождается вегетативным дисбалансом, характеризующийся 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 зависят 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_c), уровень линолевой кислоты ($C_{18:2\omega 6}$), уровень арахидоновой кислоты ($C_{20:4\omega 6}$), 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_c (внутрисосудистое сопротивление) и LF/HF.

Концептуальная схема патогенеза поражения сердечно-сосудистой системы при диабетическом кетоацидозе



СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ
Публикации в ведущих научных рецензируемых журналах, определенных
Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего
образования Российской Федерации:

1. 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.
2. Некоторые маркеры дисфункции эндотелия у больных сахарным диабетом 1 типа при кетоацидозе / Н.В. Муха, А.В. Говорин, Е.Б. Перевалова, И.А. Суворова // Кардиология. – 2010. – № 12. – С. 32–34.
3. 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. – № 1. – С. 67–70.
4. 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.
5. 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: 24.12.2020).
6. 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: 24.12.2020).
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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: 24.12.2020).
11. 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: 24.12.2020).
12. 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.
13. 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.

Свидетельства о государственной регистрации программ для ЭВМ:

14. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2020667736 Российская Федерация. Программа для определения риска развития желудочковых тахикардий при диабетическом кетоацидозе у больных сахарным диабетом 1 типа / Муха Н.В., Говорин А.В., Зайцев Д.Н., Мудров В.А. ; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия». – № 2020667088 ; дата поступления 21.12.2020 ; дата государственной регистрации в реестре программ для ЭВМ 29.12.2020. – 1 с.
15. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2021610659 Российская Федерация. Программа для определения риска развития диабетической кардиомиопатии при диабетическом кетоацидозе у больных сахарным диабетом 1 типа / Муха Н.В., Говорин А.В., Зайцев Д.Н., Мудров В.А. ; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия». – № 2021610077 ; дата поступления 11.01.2021 ; дата государственной регистрации в реестре программ для ЭВМ 18.01.2021. – 1 с.

Публикации в прочих изданиях:

16. Муха Н.В. Эндотелиальная дисфункция у больных сахарным диабетом 1 типа при кетоацидозе / Н.В. Муха, А.В. Говорин, Е.Б. Перевалова // Новый курс: консолидация усилий по охране здоровья нации : II национальный конгресс терапевтов : сборник материалов, г. Москва, 7-9 ноября 2007 г. – Москва, 2007. – С. 171–172.
17. Содержание эндотелина-1 в крови больных с сахарным диабетом 1 типа при кетоацидозе / Н.В. Муха, А.В. Говорин, Е.Б. Перевалова, П.П. Терешков // Человек и лекарство : XV Российский национальный конгресс : сборник материалов конгресса (тезисы докладов), 14-18 апреля 2008 г. – Москва, 2008. – С. 261–262.
18. Муха Н.В. Лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия у больных сахарным диабетом 1 типа при кетоацидозе / Н.В. Муха, А.В. Говорин, Е.Б. Перевалова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – № 7 (6), прил. – С.

284. – (Повышение качества и доступности кардиологической помощи : Российский национальный конгресс кардиологов : материалы конгресса).
19. Изменения ультразвуковых параметров сердца у больных сахарным диабетом 1 типа при кетоацидозе / Н.В. Муха, А.В. Говорин, Е.Б. Перевалова [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2008. – Т. 14, № 1, прил. 1. – С. 123–124. – (Высокотехнологичные методы диагностики и лечения заболеваний сердца, крови и эндокринных органов : Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием : тезисы докладов, 23-24 мая 2008 г., г. Санкт-Петербург).
20. Муха Н.В. Функция эндотелия у больных сахарным диабетом 1 типа / Н.В. Муха, А.В. Говорин, Е.Б. Перевалова // Актуальные проблемы клинической и экспериментальной медицины : материалы Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 55-летию Читинской государственной медицинской академии, 1-2 октября 2008 г., г. Чита. – Чита, 2008. – С. 27.
21. Нитроксидпродуцирующая функция у больных сахарным диабетом 1 типа при кетоацидоз / Н.В. Муха, А.В. Говорин, Е.Б. Перевалова, Е.В. Радаева // Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины : V конференция молодых ученых Россия с международным участием : тезисы. – Москва, 2008. – С. 329–330.
22. Муха Н.В. Спонтанная агрегация тромбоцитов у больных сахарным диабетом 1 типа при кетоацидозе / Н.В. Муха, А.В. Говорин, Е.Б. Перевалова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – № 8, прил. 1. – С. 271. – (Кардиология: реалии и перспективы : Российский национальный конгресс кардиологов : материалы конгресса).
23. Муха Н.В. Содержание фактора Виллебранда в крови больных с впервые выявленным сахарным диабетом 1 типа при кетоацидозе / Н.В. Муха, А.В. Говорин, Е.Б. Перевалова // Человек и лекарство : XVI Российский национальный конгресс : сборник материалов конгресса (тезисы докладов), 6-10 апреля 2009 г., г. Москва. – Москва, 2009. – С. 340.

24. 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, П.П. Терешков // Человек и лекарство : XVI Российский национальный конгресс : сборник материалов конгресса (тезисы докладов), 6-10 апреля 2009 г., г. Москва. – Москва, 2009. – С. 340.
25. Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных сахарным диабетом 1 типа, осложненным кетоацидозом / Н.В. Муха, А.В. Говорин, Е.Б. Перевалова, Д.Н. Зайцев // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – № 2. – С. 57–58. – (Современная кардиология: эра инноваций : материалы международной конференции).
26. Муха Н.В. Особенности жирнокислотного состава липидов плазмы крови у больных сахарным диабетом 1 типа, осложненным кетоацидозом / Н.В. Муха, А.В. Говорин, Е.Б. Перевалова // Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2010. – № 2. – С. 150. – (Высокотехнологичные методы диагностики и лечения заболеваний сердца, крови и эндокринных органов : Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием : сборник тезисов).
27. Муха Н.В. Содержание адениловых нуклеотидов в эритроцитах крови больных сахарным диабетом, осложненным кетоацидозом / Н.В. Муха, А.В. Говорин, Е.Б. Перевалова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. – № 9, прил. 1. – С. 229. – (Российский национальный конгресс кардиологов : материалы конгресса, 5-7 октября 2010 г., г. Москва).
28. Муха Н.В. Показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных сахарным диабетом 1 типа при кетоацидозе / Н.В. Муха, А.В. Говорин, Е.Б. Перевалова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. – № 9, прил. 1. – С. 254. – (Российский национальный конгресс кардиологов : материалы конгресса, 5-7 октября 2010 г., г. Москва).
29. Муха Н.В. Некоторые показатели эндотелиальной дисфункции у больных сахарным диабетом 1 типа при кетоацидозе / Н.В. Муха, Е.Б. Перевалова, А.В. Говорин // Человек и лекарство : XVIII Российский национальный

- конгресс : сборник материалов конгресса (тезисы докладов), 11-15 апреля 2011 г., г. Москва. – Москва, 2011. – С. 107–108.
30. Оценка амплитуд колебаний микрокровотока в эндотелиальном диапазоне у больных сахарным диабетом 1 типа, осложненным кетоацидозом / Н.В. Муха, А.В. Говорин, Е.Б. Перевалова, Н.О. Перевалова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – № 10, прил. 1. – С. 18. – («Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация 2011» и «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» : объединенная научно-практическая конференция, 21-22 апреля 2011 г.).
31. Амплитудно-частотный спектр микроциркуляторного русла у больных сахарным диабетом 1 типа, осложненного кетоацидозом / Н.В. Муха, А.В. Говорин, Е.Б. Перевалова [и др.] // Бюллетень ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова. – 2011. – прил. – С. 76. – (Алмазовские чтения 2011 : тезисы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 80-летию со дня рождения академика РАМН В.А. Алмазова, 19-21 мая 2011 г., Санкт-Петербург).
32. Показатели базального кровотока у больных сахарным диабетом 1 типа, осложненным кетоацидозом / Н.В. Муха, А.В. Говорин, Е.Б. Перевалова Д.Н. Зайцев // Кардиология на перекрестке наук : II международный конгресс, совместно с V Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультрозвуку, XVIII ежегодной научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии» : тезисы докладов. – Тюмень, 2011. – С. 222–223.
33. Содержание циркулирующих в крови эндотелиоцитов у пациентов с сахарным диабетом 1 типа при кетоацидозе / Н.В. Муха, А.В. Говорин, Е.Б. Перевалова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – № 10. – С. 216. – (Российского национального конгресса кардиологов : материалы конгресса, 11-13 октября 2011 г.).
34. Некоторые клинические особенности сахарного диабета 1 типа, осложненного кетоацидозом / Н.В. Муха, Е.Б. Перевалова, Н.А. Соколова [и

- др.] // VI национальный конгресс терапевтов : сборник материалов, 23-25 ноября 2011 г., г. Москва. – Москва, 2011. – С. 169.
35. Временные показатели variability ритма сердца у больных сахарным диабетом 1 типа, осложненным кетоацидозом / Н.В. Муха, А.В. Говорин, Е.Б. Перевалова [и др.] // VI национальный конгресс терапевтов : сборник материалов, 23-25 ноября 2011 г., г. Москва. – Москва, 2011. – С. 150–151.
36. Особенности микроциркуляции крови у больных сахарным диабетом 1 типа, осложненным кетоацидозом / Н.В. Муха, А.В. Говорин, Е.Б. Перевалова [и др.] // Забайкальский медицинский журнал. – 2011. – специальный выпуск. – С. 67–68. – (Некоронарогенные поражения миокарда : Всероссийская научно-практическая конференция, г. Чита, 28 октября 2011 г.).
37. Сосудодвигательная функция эндотелия у больных нейроциркуляторной дистонией / Н.В. Муха, А.В. Говорин, Е.Б. Перевалова [и др.] // Забайкальский медицинский журнал. – 2011. – специальный выпуск. – С. 64–66. – (Некоронарогенные поражения миокарда : Всероссийская научно-практическая конференция, г. Чита, 28 октября 2011 г.).
38. Содержание свободных жирных кислот и глицерола в сыворотке крови больных сахарным диабетом 1 типа, осложненным кетоацидозом / Н.В. Муха, А.В. Говорин, Е.Б. Перевалова, В.Б. Цырендоржиева // VII Национальный конгресс терапевтов : сборник материалов, 7-9 ноября 2012 г., г. Москва. – Москва, 2012. – С. 140–141.
39. Активность фактора фон Виллибранда у больных сахарным диабетом 1 типа, осложненным кетоацидозом в динамике / Н.В. Муха, А.В. Говорин, Е.Б. Перевалова, В.Б. Цырендоржиева // Академический журнал Западной Сибири. – 2012. – №. – С. 18–19. – (Инновационные технологии в медицине : VI научно-практическая конференция с международным участием).
40. Коллаген-связывающая активность фактора фон Виллебранда в крови больных сахарным диабетом 1 типа, осложненным кетоацидозом / Н.В. Муха, А.В. Говорин, Е.Б. Перевалова, Т.В. Суворова // Человек и лекарство :

XIX Российский национальный конгресс (тезисы докладов), 23-27 апреля 2012 г., г. Москва. – Москва, 2012. – С. 164.

41. Содержание свободных жирных кислот в сыворотке крови больных с впервые выявленным сахарным диабетом 1 типа, осложненным кетоацидозом / Н.В. Муха, А.В. Говорин, Е.Б. Перевалова [и др.] // Академический журнал Западной Сибири. – 2012. – № 4. – С. 45. – (Естественные науки: достижения нового века : материалы II научно-практической конференции с международным участием, 10-12 августа 2012 г., Шарджа (ОАЭ)).
42. Уровень эндотелина-1 у больных сахарным диабетом 1 типа при кетоацидозе в зависимости от стажа заболевания / Н.В. Муха, А.В. Говорин, Е.Б. Перевалова, В.Б. Цырендоржиева // III съезд терапевтов Южного федерального округа : сборник тезисов, г. Ростов-на-Дону, 17-18 октября. – Ростов-на-Дону, 2013. – С. 63.
43. Лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 1 типа, осложненным кетоацидозом / Н.В. Муха, А.В. Говорин, Е.Б. Перевалова, В.Б. Цырендоржиева // Инновационные технологии в диагностике и терапии внутренних болезней : материалы республиканской научно-практической конференции, 8 ноября 2013 г., Бухоро. – Бухоро, 2013. – С. 128.
44. Динамика изменения спонтанной агрегационной способности тромбоцитов у больных сахарным диабетом 1 типа, осложненным кетоацидозом / Н.В. Муха, А.В. Говорин, Е.Б. Перевалова, В.Б. Цырендоржиева // Восьмой Национальный конгресс терапевтов : сборник материалов, 20-22 ноября 2013 г., г. Москва. – Москва, 2013. – С. 197.
45. Особенности ремоделирования левого желудочка у больных сахарным диабетом 1 типа при кетоацидозе / Н.В. Муха, А.В. Говорин, Е.Б. Перевалова [и др.] // Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины : материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 60-летию Читинской

- государственной медицинской академии, 17-18 октября 2013 г., г. Чита. Т. 1. – Чита, 2013. – С. 117.
46. Муха Н.В. Типы геометрии левого желудочка сердца у больных сахарным диабетом 1 типа при кетоацидозе / Н.В. Муха, А.В. Говорин, Е.Б. Перевалова // I съезд терапевтов Забайкальского края, 14-15 марта 2013 г., г. Чита. – Чита, 2013. – С. 161.
47. «Фосфатный потенциал» у больных сахарным диабетом 1 типа, осложненным кетоацидозом / Н.В. Муха, А.В. Говорин, Е.Б. Перевалова [и др.] // II съезд терапевтов Забайкальского края : материалы съезда, 13-14 марта 2014 г. – Чита, 2014. – С. 104–105.
48. Взаимосвязь показателей жирно-кислотного спектра крови и некоторыми маркерами эндотелиальной дисфункции у больных сахарным диабетом 1 типа, осложненным кетоацидозом в динамике в зависимости от стажа заболевания / Н.В. Муха, А.В. Говорин, Е.Б. Перевалова, В.Б. Цырендоржиева // III съезд терапевтов Забайкальского края : сборник научных трудов, г. Чита, 12-13 марта 2015 г. – Чита, 2015. – С. 121.
49. Динамика некоторых показателей маркеров эндотелиальной дисфункции у больных сахарным диабетом 1 типа, осложненным кетоацидозом / Н.В. Муха, А.В. Говорин, Е.Б. Перевалова, В.Б. Цырендоржиева // VI съезд терапевтов Забайкальского края : сборник научных трудов, г. Чита, 17-18 марта. – Чита, 2016. – С. 99–100.
50. Энергетический метаболизм у пациентов сахарным диабетом 1 типа, осложненным кетоацидозом в зависимости от наличия диастолической дисфункции левого желудочка / Н.В. Муха, Е.Б. Перевалова, А.П. Филев, Д.Н. Зайцев // VII съезд терапевтов Забайкальского края : сборник научных трудов, 21-22 марта 2019 г., г. Чита. – Чита, 2019. – С. 76–77.
51. Синдром нарушения утилизации жирных кислот у больных сахарным диабетом 1 типа в зависимости от тяжести кетоацидоза / Н.В. Муха, П.В. Василенко, В.Б. Цырендоржиева, Н.В. Фетисова // VII съезд терапевтов

Забайкальского края : сборник научных трудов, 21-22 марта 2019 г., г. Чита.
– Чита, 2019. – С. 77.

Список сокращений

АДФ — аденозиндифосфат

АМФ — аденозинмонофосфат

АТФ — аденозинтрифосфат

ВСР — вариабельность сердечного ритма

ДД ЛЖ — диастолическая дисфункция левого желудочка

ДКА — диабетический кетоацидоз

ЛП — левое предсердие

ЛЖ — левый желудочек

ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка

НЖК — насыщенные жирные кислоты

ННЖК — ненасыщенные жирные кислоты

НЭЖК — неэтерифицированные жирные кислоты

ПМ — показатель микроциркуляции

СД-1 — сахарный диабет 1 типа

HF — мощность в диапазоне высоких частот 0,15 – 0,4 Гц

LF — мощность в диапазоне низких частот 0,04 – 0,15 Гц

vWF — фактор фон Виллебранда

σ — среднеквадратичное отклонение (среднее колебание перфузии относительно среднего значения потока крови ПМ)

Kv — коэффициент вариации