

**Перевалова  
Евгения Борисовна**

**НЕКОТОРЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЙ  
МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА  
ПРИ КЕТОАЦИДОЗЕ**

14.00.16 – патологическая физиология

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Чита – 2009

Работа выполнена в ГОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия Росздрава».

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук,  
профессор,  
заслуженный врач РФ

**Говорин Анатолий Васильевич**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук,  
профессор

**Горбунов Владимир Владимирович**

кандидат медицинских наук

**Герасимов Александр Александрович**

**Ведущая организация:** ГОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет», г. Иркутск.

Защита диссертации состоится “\_\_\_” декабря 2009 г. в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.118.01 при ГОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия Росздрава» (672090, Чита, ул. Горького, 39а).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия Росздрава» (672090, Чита, ул. Горького, 39а).

Автореферат разослан “\_\_\_” ноября 2009 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета Д 208.118.01  
д.м.н., профессор

**Гаймоленко И.Н.**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

**Актуальность проблемы.** Сахарный диабет 1 типа (СД-1) составляет не более 10-15% от всех случаев СД, однако представляет большую медико-социальную проблему, так как развивается у молодых людей, в 60% – это лица в возрасте от 20 до 40 лет (Дедов И.И. и др., 1997; Бокарев И.Н. и др., 2006; Дедов И.И., 2008). Несмотря на то, что ведущей причиной инвалидизации и смертности у больных СД-1 являются микро- и макрососудистые поражения, в течение первых лет заболевания максимальная летальность отмечается на фоне острых метаболических осложнений (Балаболкин М.И., 1997; Бокарев И.Н., 2006; Маколина Н.П. и др., 2008; Титович Е.В., 2009; DiLiberty John H et al., 2001; Roy M. et al., 2006). В России при диабетическом кетоацидозе смертность у детей и подростков составляет 7%, тогда как отечественных данных по взрослым нет (Дедов И.И., 2008). Между тем, у пациентов с декомпенсированным СД-1 на фоне выраженных метаболических нарушений, помимо отека головного мозга, также могут развиваться и острые сердечно-сосудистые катастрофы, нередко приводящие к гибели больных (Wallace T. M et al., 2004; Hanafusa Toshiaki et al., 2005; Lin K. et al., 2006; Teruki K. et al., 2006; Jainn-Jim Lin et al., 2008).

Большое количество исследований посвящено изменениям в единой клеточно-гуморальной системе защиты организма, приводящим к развитию СД и его осложнений (Флеров М.А., 2003; Дедов И.И., 2004; Полищук Е.Б., 2004; Балаболкин М.И., 2005; Кузник Б.И. и др., 2005; Харченкова Н.В., 2006). При этом особое значение уделяется эндотелию сосудов и тромбоцитарному звену гемостаза, так как дисфункция именно этих двух звеньев запускает каскад патологических реакций, приводящих, в конечном итоге, к нарушению микроциркуляции у больных СД-1 (Нелаева Ю.А., 2003; Ключерева Н.Н., 2005; Тонеева А.Ю., 2005; Шестакова М.В. и др., 2005; Исакова Н.В., 2007; Ница Н.А., 2008). Однако в большинстве работ полученные результаты отражают, в основном, патогенетические механизмы формирования микроангиопатий, тогда как проблема изучения функции эндотелия и тромбоцитарного звена гемостаза

при кетоацидозе освещена в литературе в меньшей степени (Кондратьева Н.А., 2004; Нелаева А.А., 1998; Carl G.F. et al., 2003; Avogaro A. et al., 2008).

В настоящее время уделяется огромное значение влиянию дисбаланса жирных кислот липидов сыворотки крови не только на кардиомициты, но и на состояние эндотелия и функцию тромбоцитов (Тр), в том числе и при СД (Соколов Е.И., 2002; Соколов Е.И., 2006; Титов В.Н., 2006; Yli-Jama P. et al., 2002). Учитывая, что при кетоацидозе происходит массивный липолиз, изучение фракционного состава жирных кислот липидов сыворотки крови, представляет особый интерес. Однако данные литературы, посвященные этой проблеме, единичны (Нелаева А.А., 1998; Avogaro A., 1996).

Таким образом, у пациентов с СД-1 при кетоацидозе изучение роли дисфункции эндотелия, тромбоцитарного звена гемостаза, изменений спектра жирных кислот липидов сыворотки крови в развитии нарушений микроциркуляции представляет собой актуальную задачу.

**Цель работы** – определение патогенетической взаимосвязи между показателями эндотелиальной дисфункции, тромбоцитарного звена гемостаза, изменениями в жирно-кислотном составе липидов сыворотки крови и установление их роли в развитии нарушений микроциркуляции у больных сахарным диабетом 1 типа при кетоацидозе.

Для достижения цели решались следующие **задачи**:

1. Изучить методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) основные показатели микроциркуляции у пациентов с сахарным диабетом 1 типа на фоне кетоацидоза при динамическом наблюдении.

2. Исследовать содержание десквамированных эндотелиоцитов, активность фактора фон Виллебранда, концентрацию эндотелина-1 и уровень метаболитов оксида азота в крови больных сахарным диабетом 1 типа при кетоацидозе в динамике.

3. Оценить агрегационную функцию тромбоцитов и лимфоцитарно-тромбоцитарную адгезию у пациентов с сахарным диабетом 1 типа на фоне кетоацидоза при динамическом наблюдении.

4. Изучить изменения жирно-кислотного состава липидов сыворотки крови у больных сахарным диабетом 1 типа при кетоацидозе в динамике.

5. Оценить характер корреляционных взаимосвязей между изученными показателями и определить их патогенетическую роль в развитии нарушений микроциркуляции крови у пациентов с сахарным диабетом 1 типа на фоне кетоацидоза.

**Научная новизна.** У пациентов с сахарным диабетом 1 типа при кетоацидозе отмечаются разнонаправленные изменения микроциркуляции: несмотря на увеличение показателей базального кровотока ( $M$ ,  $\sigma$ ,  $Kv$ ), вклад эндотелиальных факторов в регуляцию сосудистого тонуса ( $A\sigma/\sigma$ ) к 5-м суткам госпитализации при исходно нормальном значении уменьшается и вновь повышается к 10-м после купирования острых метаболических нарушений.

Выявлено, что при наличии выраженной эндотелиальной дисфункции, характеризующейся повышением содержания десквамированных эндотелиоцитов, эндотелина-1, активности фактора фон Виллебранда в крови больных сахарным диабетом 1 типа с кетоацидозом, также увеличивается содержание метаболитов оксида азота; данные изменения сохраняются и после купирования острых метаболических нарушений.

У больных сахарным диабетом, осложненным кетоацидозом, на протяжении всего периода наблюдения установлено усиление спонтанной и понижение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. Лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия изменяется разнонаправлено: у пациентов с ранее установленным диагнозом в 1-е сутки госпитализации отмечается усиление лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии, тогда как при впервые выявленном сахарном диабете 1 типа на протяжении всего периода наблюдения количество лимфоцитарно-тромбоцитарных агрегатов снижено.

Впервые показано, что в крови больных сахарным диабетом 1 типа на фоне кетоацидоза, кроме увеличения удельного веса насыщенных жирных кислот и уменьшения ненасыщенных, сохраняющихся и после купирования острых метаболических нарушений, имеются разнонаправленные сдвиги в

обоих пулах жирных кислот: максимальные изменения в пуле насыщенных кислот выявлены в 1-е сутки наблюдения за счет повышения миристиновой, пальмитиновой и стеариновой кислот; наибольшие отклонения в пуле ненасыщенных жирных кислот в 1-е сутки отмечаются за счет арахидоновой, а в 5-е и 10-е сутки госпитализации – за счет  $\alpha$ -линоленовой кислоты.

Между изученными показателями жирно-кислотного обмена, тромбоцитарного гемостаза, функции эндотелия и показателями лазерной доплеровской флоуметрии установлены разнонаправленные корреляционные взаимосвязи, которые указывают на патогенетическую роль выявленных изменений в нарушениях микроциркуляции.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** В результате проведенного исследования показана роль эндотелиальной дисфункции, нарушений в тромбоцитарном звене гемостаза, сдвигов в жирно-кислотном спектре липидов сыворотки крови, а также значение лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии в развитии расстройств капиллярного кровотока у больных сахарным диабетом 1 типа при кетоацидозе. Для определения нарушений микроциркуляции может быть использовано динамическое проведение лазерной доплеровской флоуметрии.

**Внедрение результатов в практику.** Основные положения, вытекающие из проведенных исследований, внедрены в учебный процесс ГОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» кафедр факультетской терапии, терапии ФПК и ППС, патологической физиологии и лечебно-диагностическую практику отделения терапии МУЗ «Городская клиническая больница №1» г. Читы.

**Апробация диссертации.** Результаты исследования доложены и обсуждены на II Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2007); XV Всероссийском конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2008); V конференции молодых учёных России с международным участием: «Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины» (Москва, 2008); Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 55-летию

Читинской государственной медицинской академии (Чита, 2008); Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2008); Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва, 2009).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 9 работ, из них 1 статья в ведущем научном рецензируемом журнале, определенном Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации.

**Структура и объем работы.** Диссертация изложена на 171 странице машинописного текста, иллюстрирована 32 таблицами и 7 рисунками. Состоит из введения, обзора литературы, описания методов исследования и клинической характеристики групп больных, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, состоящего из 243 отечественных и 121 зарубежных источников.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. При сахарном диабете 1 типа с кетоацидозом имеются существенные нарушения микроциркуляции, характеризующиеся увеличением показателей базального кровотока ( $M$ ,  $\sigma$ ,  $Kv$ ) в течение всего периода наблюдения при одновременном снижении эндотелиальных факторов регуляции ( $A\alpha/\sigma$ ) на 5-е сутки госпитализации.
2. У больных сахарным диабетом 1 типа, осложненным кетоацидозом, на протяжении всего периода наблюдения выявлены признаки значительной эндотелиальной дисфункции и изменений тромбоцитарного звена гемостаза.
3. При сахарном диабете 1 типа на фоне кетоацидоза в течение всего периода наблюдения установлены существенные сдвиги в фракционном составе жирно-кислотного спектра крови, характеризующиеся увеличением пула насыщенных и снижением пула ненасыщенных жирных кислот.
4. Основные показатели эндотелиальной дисфункции, жирно-кислотного спектра липидов сыворотки крови, тромбоцитарного гемостаза, лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии взаимосвязаны между собой, а также показателями лазерной доплеровской флоуметрии, и могут

указывать на роль выявленных изменений в патогенезе нарушений микроциркуляции у пациентов с сахарным диабетом 1 типа, осложненным кетоацидозом.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В работе содержатся результаты обследования 108 пациентов с СД-1, находившихся на лечении и обследовании в терапевтическом отделении МУЗ «Городская клиническая больница № 1» г.Читы и эндокринологическом отделении ГУЗ «Краевая клиническая больница» г. Читы за период с 2007 по 2009 гг. Средний возраст больных составил  $29 \pm 8,9$  лет. Все пациенты с СД-1 были разделены на 2 группы:

1-я группа – 64 больных с СД-1 в стадии декомпенсации, осложненным кетоацидозом; из них – 35 мужчин и 29 женщин; 2-я группа – 44 пациента с СД-1 без кетоацидоза; из них – 26 мужчин и 18 женщин; длительность заболевания составила от одного года до 5 лет среди женщин (39%), и от 6 до 10 лет – у мужчин (44%).

Больные СД-1, осложненным кетоацидозом были разделены на 2 подгруппы, в зависимости от длительности заболевания:

1-я подгруппа – 29 пациентов, из них – 19 мужчин и 10 женщин, у которых СД-1 был выявлен впервые. 2-я подгруппа – 35 больных с ранее установленным диагнозом СД-1, из них – 16 мужчин и 19 женщин. Средний стаж болезни у них составил  $5,7 \pm 3,8$  лет.

Диагноз СД-1 выставлялся на основании национальных рекомендаций по диагностике и лечению больных СД, базирующихся на терапевтических стандартах, принятых ВОЗ. Критериями исключения из исследования явилось наличие у пациентов пролиферативной стадии ретинопатии, хронической болезни почек на стадии терминальной почечной недостаточности, а также тяжелой сопутствующей патологии. Группу контроля составили 15 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту, не имеющих факторов риска по СД.

Пациенты были сопоставимы по наличию диабетических ангиопатий, сопутствующей патологии, лечению. Помимо общеклинического обследования, всем исследуемым проводилось специальное исследование.

**Метод оценки состояния микроциркуляции.** ЛДФ-метрия осуществлялась лазерным анализатором капиллярного кровотока ЛАКК-02 производства НПП «Лазма» (Россия). При анализе ЛДФ-граммы определялись: 1) показатели среднего значения изменения перфузии (показатель микроциркуляции – М, среднееквадратическое отклонение –  $\delta$ , коэффициент вариации – Kv); 2) амплитудно-частотный спектр колебаний с помощью вейвлет-анализа, а именно: амплитуда эндотелиальных колебаний кровотока – Аэ и вклад ее относительно средней модуляции кровотока, вычисляемый, как  $(Аэ / \delta) \times 100\%$ . Обследование проводилось в течение 10 минут, тестируемой областью служила нижняя треть предплечья.

**Методы оценки состояния эндотелия.** Определение количества десквамированных эндотелиоцитов (ДЭЦ) в периферической крови проводили по методу Hladovec J. (1978). Уровень метаболитов оксида азота определяли по методу Голикова П.П. (2000). Концентрацию эндотелина-1 (ЭТ-1) в плазме крови определяли методом ИФА наборами Biomedica ENDOTELIN (1-21), кат. № 442-0052 (Австрия), с помощью программного обеспечения DicitScan. Коллагенсвязывающую активность фактора фон Виллебранда (ФВ) определяли на лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов «Биола» (модель LA230, Россия) и наборов реактивов (фирмы «НПО Ренам», Россия).

**Оценка состояния тромбоцитарного гемостаза.** Определение спонтанной и индуцированной агрегации Тр проводили на лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов «Биола» (модель LA230, Россия). В качестве индуктора агрегации использовали АДФ в концентрациях 2,5 и 10 мкг/мл. Лимфоцитарно-тромбоцитарную адгезию (ЛТА) определяли по методу Витковского Ю.А. и соавт. (1999).

**Оценка жирно-кислотного статуса липидов сыворотки крови.** Экстракцию липидов из сыворотки крови проводили методом Folch et al.

(1957), метилирование ЖК – по методу Синяк К.М. и соавт. (1976), затем экстрагировали и анализировали на газовом хроматографе «Кристалл-2000М» (Россия) с плазменно-ионизационным детектором, подсчет результатов осуществляли с помощью программно-аппаратного комплекса «Analytica for Windows».

**Статистическая обработка** проводилась при помощи электронных таблиц EXCEL 2000 for Windows (Microsoft, USA) и программы «BIOSTAT». Результаты представлены как M (среднее значение) и SD (стандартное отклонение), либо Me (25; 75 перцентиль). Перед началом анализа вариационные ряды тестировались на нормальность. При нормальном распределении рассчитывался t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони, однако преимущественно распределение признака было асимметричным, поэтому применялись непараметрические методы статистики: вычисление критерия Крускала-Уоллиса, критерия Данна. Корреляционный анализ выполнен с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для всех видов анализа статистически значимыми считали значения  $p < 0,05$ .

## **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

### **Изменение показателей микроциркуляции у больных СД-1 при кетоацидозе**

Установлено, что у пациентов с СД-1, осложненным кетоацидозом, на протяжении всего периода наблюдения показатель микроциркуляции M и среднеквадратическое отклонение  $\sigma$  были выше в 1,5 и 2,5 раза, соответственно, контрольных значений, при этом от показателей больных СД-1 без кетоацидоза отличий не выявлено. Тогда как коэффициент вариации Kv у пациентов с СД-1 при кетоацидозе был выше в 2,3 раза значений здоровых лиц и больных СД-1 без кетоацидоза.

При сравнении амплитудно-частотных показателей ритмов кровотока в группе пациентов с СД-1 при кетоацидозе установлено повышение амплитуды эндотелиальных колебаний Аэ в 3 раза по отношению к контрольному. При этом отличий от больных СД-1 без кетоацидоза не выявлено. В 1-е сутки

госпитализации коэффициент (коэфф.)  $A\sigma$  не отличался от показателей здоровых лиц, к 5-м суткам снижался в 1,5 раза и становился меньше контрольного, а к 10-м – вновь увеличивался до исходного уровня. При этом в 1-е и 10-е сутки коэфф.  $A\sigma$  у пациентов 1-й группы был выше такового больных СД-1 без кетоацидоза и в 5-е – не отличался от значений больных 2-й группы (табл. 1).

Таблица 1

Показатели микроциркуляции у больных с сахарным диабетом 1 типа при кетоацидозе Me (25;75 перцентиль)

Показатель	Контроль (n=15)	СД-1, без кетоацидоза (n=14)	СД-1, кетоацидоз (n=15)		
			1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки
<b>M</b> , пф.ед	7,3 (6,7; 7,6)	13,0 (9,8; 14,9)	10,2 (9,8; 14,9)*	11,2 (8,9; 11,1)*	11,1 (8,4; 12,2)*
<b><math>\sigma</math></b> , пф.ед	1,1 (0,8; 1,2)	2,2 (2,1; 2,3)	2,7 (1,8;2,8) *	2,46 (2,38;2,93)*	2,5 (1,8; 2,7)*
<b>Kv</b> ,%	16,1 (11,9; 19,1)	16,9 (14,4; 17,1)	28,5 (28,3; 29,8) *, #	20,9 (17,7; 38,0) *, #	20,2 (17,9; 39,7) *, #
<b>A<math>\sigma</math></b> , пф.ед	0,38 (0,23; 0,41)	0,73 (0,68; 0,77)	0,73 (0,64;0,74)*	0,9 (0,6; 1,4)*	1,06 (1,06;1,1)*
<b>A<math>\sigma</math>/ <math>\sigma</math></b> , пф.ед/%	40,0 (39,4; 41,4)	31,4 (28,5; 45,5)	49,2 (53,9;57,9) #, &	33,8 (30,5;34,6) *, &	50,9 (47,8; 50,9) #, &

Примечания: \* – достоверные различия по сравнению с контролем; # – достоверные различия по сравнению со 2-й группой; & – достоверные различия внутри 1-й группы по сравнению с 5-ми сутками госпитализации;  $p < 0,01$ .

### Показатели эндотелиальной дисфункции у больных сахарным диабетом 1 типа при кетоацидозе

Установлено, что среднее содержание ДЭЦ у пациентов с диабетическим кетоацидозом в 1-е сутки госпитализации не отличалось от такового больных 2-й группы. Однако уже на 5-е сутки количество ДЭЦ было в 1,5 раза, а на 10-е сутки лечения – в 2 раза больше, чем у больных без кетоацидоза. Минимальное содержание ДЭЦ у пациентов 1-й группы отмечалось при поступлении, а затем увеличивалось на 5-е сутки и достигало максимальных значений к 10-м суткам. Среднее содержание ДЭЦ у здоровых лиц было достоверно ниже таковых

больных 2-й группы, а также пациентов 1-й группы на протяжении всего периода наблюдения (табл. 2)

Таблица 2

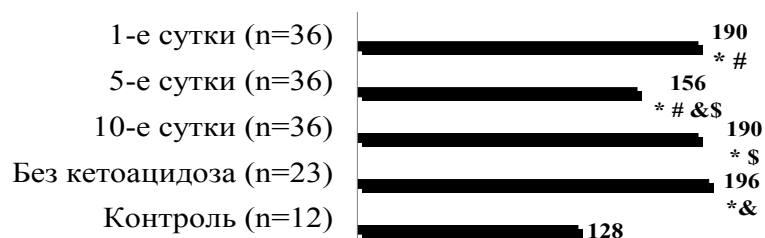
Содержание десквамированных эндотелиоцитов в крови у больных сахарным диабетом 1 типа (M±SD)

Группа		Эндотелиальные клетки	p
Контроль (n=12)		$1,2 \pm 0,6 \times 10^4 / \text{л}$	
СД-1, без кетоацидоза (n=39)		$3,8 \pm 0,32 \times 10^4 / \text{л}$	$p_1 < 0,001$ $p_5 < 0,05$ $p_6 < 0,001$
СД-1, кетоацидоз (n=59)	1-е сутки	$3,7 \pm 0,44 \times 10^4 / \text{л}$	$p_2 < 0,001$ $p_7 < 0,05$ $p_8 < 0,001$
	5-е сутки	$5,6 \pm 0,4 \times 10^4 / \text{л}$	$p_3 < 0,001$ $p_5 < 0,05$ $p_7 < 0,05$ $p_9 < 0,05$
	10-е сутки	$7,4 \pm 0,28 \times 10^4 / \text{л}$	$p_4 < 0,001$ $p_6 < 0,001$ $p_8 < 0,001$ $p_9 < 0,05$

Примечания:

- p<sub>1</sub> – достоверные различия между контролем и 1-й группой;
- p<sub>2</sub> – достоверные различия между контролем и 2-й группой, 1-ми сутками лечения;
- p<sub>3</sub> – достоверные различия между контролем и 2-й группой, 5-ми сутками лечения;
- p<sub>4</sub> – достоверные различия между контролем и 2-й группой, 10-ми сутками лечения;
- p<sub>5</sub> – достоверные различия между 2-й группой и 1-й группой, 5-ми сутками лечения;
- p<sub>6</sub> – достоверные различия между 2-й группой и 1-й группой, 10-ми сутками лечения;
- p<sub>7</sub> – достоверные различия внутри 1-й группы, 1-ми и 5-ми сутками лечения;
- p<sub>8</sub> – достоверные различия внутри 1-й группы, 1-ми и 10-ми сутками лечения;
- p<sub>9</sub> – достоверные различия внутри 1-й группы, 5-ми и 10-ми сутками лечения.

Установлено, что у пациентов с СД-1, осложненным кетоацидозом, за весь период наблюдения по сравнению со здоровыми лицами отмечалась повышенная активность ФВ в крови, наиболее выраженная в 1-е и 10-е сутки госпитализации. При этом также зарегистрированы высокие цифры исследуемого показателя и во 2-й группе больных (рис.1).



Примечания:

- \* – достоверные различия по сравнению с контролем,  $p < 0,0001$ ;
- # – достоверные различия между 1-ми и 5-ми сутками,  $p < 0,05$ ;
- \$ – достоверные различия между 5-ми и 10-ми сутками,  $p < 0,05$ ;
- & – достоверные различия по сравнению со 2-й группой,  $p < 0,05$ .

Рис.1. Активность фактора фон Виллебранда (%) в крови у больных СД-1.

Установлено, что уровень ЭТ-1 был значительно повышен у всех пациентов с СД-1 по сравнению с контролем (табл. 3), при этом максимальные цифры его зарегистрированы у больных 1-й группы с длительностью СД-1 более 5 лет в 5-е сутки госпитализации: в 80 раз выше контрольных значений.

Таблица 3

Содержание эндотелина-1 в крови у больных сахарным диабетом 1 типа, осложненным кетоацидозом  
Me (25; 75 перцентиль)

Клиническая группа		Уровень ЭТ-1 (фмоль/л)	p
Контроль (n=12)		0,25 (0,07; 0,31)	
СД-1, без кетоацидоза (n=27)		7,89 (0,6; 8,56)	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$ $p_4 < 0,01$ $p_5 < 0,01$
СД-1, впервые выявленный, кетоацидоз (n=21)	1-е сутки	1,25 (0,63; 2,02)	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$ $p_6 < 0,05$ $p_7 < 0,05$
	5-е сутки	2,1 (2,0; 2,6)	$p_1 < 0,001$ $p_8 < 0,01$
	10-е сутки	3,85 (2,08; 4,97)	$p_1 < 0,001$ $p_5 < 0,001$ $p_7 < 0,05$

			$p_9 < 0,01$
СД-1, стаж до 5 лет, кетоацидоз (n=14)	1-е сутки	0,99 (0,76; 2,86)	$p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,05$ $p_{10} < 0,05$
	5-е сутки	1,28 (0,51; 1,99)	$p_1 < 0,001$ $p_4 < 0,01$ $p_{11} < 0,01$
	10-е сутки	0,80 (0,60; 4,05)	$p_1 < 0,001$ $p_5 < 0,01$ $p_{12} < 0,01$
СД-1, стаж более 5 лет, кетоацидоз (n=19)	1-е сутки	2,69 (2,15; 5,72)	$p_1 < 0,001$ $p_6 < 0,05$ $p_{10} < 0,05$ $p_{11} < 0,01$ $p_{12} < 0,01$
	5-е сутки	17,72 (1,85; 23,27)	$p_1 < 0,001$ $p_8 < 0,01$ $p_{11} < 0,01$ $p_{13} < 0,01$
	10-е сутки	9,01 (5,08; 15,14)	$p_1 < 0,001$ $p_5 < 0,001$ $p_9 < 0,01$ $p_{12} < 0,01$ $p_{13} < 0,01$

Примечания:

в таблице указаны только достоверные различия;

$p_1$  – достоверные различия по сравнению с контролем;

$p_2$  – достоверные различия между 1-ми сутками 1-й подгруппы и группой сравнения;

$p_3$  – достоверные различия между 1-ми сутками 2-й подгруппы и группой сравнения;

$p_4$  – достоверные различия между 5-ми сутками 2-й подгруппы и группой сравнения;

$p_5$  – достоверные различия между 10-ми сутками 2-й подгруппы и группой сравнения;

$p_6$  – достоверные различия в 1-е сутки между 1-й подгруппой и 2-й подгруппой;

$p_7$  – достоверные различия между 1-ми и 10-ми сутками в 1-й подгруппе;

$p_8$  – достоверные различия в 5-е сутки между 1-й и 3-й подгруппой;

$p_9$  – достоверные различия в 10-е сутки между 1-й и 3-й подгруппой;

$p_{10}$  – достоверные различия в 1-е сутки между 2-й и 3-й подгруппой;

$p_{11}$  – достоверные различия между 1-ми и 5-ми сутками в 3-й подгруппе;

$p_{12}$  – достоверные различия между 5-ми и 10-ми сутками в 3-й подгруппе;

$p_{13}$  – достоверные различия между 1-ми и 10-ми сутками в 3-й подгруппе.

При изучении нитроксидпродуцирующей функции эндотелия выявлено, что на протяжении всего периода наблюдения уровень нитрит-ионов у больных с СД-1, осложненным кетоацидозом, превышал таковой пациентов 2-й группы (табл.4). У больных с впервые диагностированным заболеванием на фоне

кетацидоза содержание нитритов в 1-е сутки госпитализации также было больше и контрольных значений в 1,5 раза.

Таблица 4

Нитроксидпродуцирующая функция эндотелия у больных сахарным диабетом 1 типа, осложненным кетацидозом  
(содержание нитрит-ионов) Me (25;75 перцентиль)

		NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> (мкм/л)	p
Контроль (n=12)		25,6 (22,2; 26,0)	
СД-1, без кетацидоза (n=35)		17,2 (15,5; 22,9)	p <sub>1</sub> <0,01
Впервые выявленный СД-1, кетацидоз (n=19)	1-е сутки	30,8 (26,1; 37,1)	p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,05 p <sub>4</sub> <0,05 p <sub>5</sub> <0,05
	5-е сутки	25 (21,8; 27,4)	p <sub>2</sub> <0,01 p <sub>3</sub> <0,05
	10-е сутки	25,4 (22,1; 30,2)	p <sub>2</sub> <0,01 p <sub>4</sub> <0,05
Ранее выявленный СД-1, кетацидоз (n=23)	1-е сутки	21,6 (17,2; 27,2)	p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>5</sub> <0,05 p <sub>6</sub> <0,05
	5-е сутки	23,4 (18,2; 33,8)	p <sub>2</sub> <0,01
	10-е сутки	26,2 (20,3; 32,5)	p <sub>2</sub> <0,01 p <sub>6</sub> <0,05

Примечания:

- p<sub>1</sub> – достоверные различия по сравнению с контролем;
- p<sub>2</sub> – достоверные различия по сравнению со 2-й группой;
- p<sub>3</sub> – достоверные различия между 1-ми и 5-ми сутками в 1-й подгруппе;
- p<sub>4</sub> – достоверные различия между 1-ми и 10-ми сутками в 1-й подгруппе;
- p<sub>5</sub> – достоверные различия между 1-й и 2-й подгруппами в 1-е сутки;
- p<sub>6</sub> – достоверные различия между 1-ми и 10-ми сутками во 2-й подгруппе.

**Состояние тромбоцитарного звена гемостаза у больных сахарным диабетом 1 типа при кетацидозе**

Установлено, что у пациентов с СД-1, осложненным кетоацидозом, на протяжении всего периода наблюдения отмечалось усиление спонтанной агрегации Тр по отношению к здоровым лицам, а в 5-е и 10-е сутки госпитализации – и по отношению к больным без кетоацидоза (табл. 5).

При использовании в качестве индуктора агрегации Тр АДФ в высоких и малых дозах (10 мкг/мл и 2,5 мкг/мл) у пациентов с СД-1 на фоне кетоацидоза в течение всего периода наблюдения выявлено снижение агрегационной способности Тр по сравнению со здоровыми лицами. При добавлении АДФ в концентрации 10 мкг/мл у больных 1-й группы в течение всего периода наблюдения агрегация Тр была значительно усилена по отношению к таковой больных без кетоацидоза. Однако при использовании АДФ в малой концентрации (2,5 мкг/мл) уже отмечалась гипоагрегация Тр у пациентов с СД-1, осложненным кетоацидозом, по сравнению с показателями больных без кетоацидоза (табл. 5).

На 5-е, а также и 10-е сутки госпитализации установлено усиление спонтанной агрегации Тр по сравнению с исходными значениями. При добавлении АДФ в концентрации 10 мкг/мл у пациентов с СД-1, осложненным кетоацидозом, выявлены изменения в виде постепенного снижения агрегации Тр к 5-м, а затем и 10-м суткам лечения по сравнению с исходными значениями. При индукции агрегации АДФ в малой концентрации (2,5 мкг/мл) к 5-м суткам госпитализации отмечалось уменьшение, а к 10-м – усиление агрегационной способности Тр (табл. 4).

Установлено, что у пациентов с ранее выявленным СД-1 в 1-е сутки госпитализации количество лимфоцитарно-тромбоцитарных агрегатов составило, в среднем,  $20,3 \pm 5,5\%$ , что почти в 2 раза превышало контрольные значения ( $14 \pm 1,1\%$ ,  $p < 0,05$ ). На 5-е и 10-е сутки лечения у 53% больных уровень ЛТА не менялся и оставался таким же высоким. Тогда как у 47% пациентов количество лимфоцитарно-тромбоцитарных агрегатов значительно снижалось (в 2,3 и 3,4 раза, соответственно,  $p < 0,05$ ) по сравнению с исходными показателями. У пациентов с впервые диагностированным СД-1 содержание

лимфоцитарно-тромбоцитарных агрегатов по сравнению с контролем было понижено ( $10,9 \pm 1,5\%$   $p < 0,05$ ) в течение всего периода наблюдения; при этом полученные значения были сопоставимы с таковыми больных без кетоацидоза.

### **Спектр высших жирных кислот липидов сыворотки крови у больных сахарным диабетом 1 типа при кетоацидозе**

Установлено, что в 1-е сутки госпитализации суммарное содержание НЖК и коэффициент НЖК/ННЖК были повышены (на 25,5 и 40,8%, соответственно), а суммарное содержание ННЖК – понижено (на 12,4%) по сравнению с показателями здоровых лиц. Несмотря на некоторое уменьшение НЖК и повышение ННЖК на 5-е сутки наблюдения, к 10-м суткам в основных пулах жирных кислот вновь было преобладание НЖК над ННЖК. При анализе динамики каждой из данных НЖК по суткам обращало на себя внимание, что только содержание пальмитиновой кислоты изменялось однонаправлено со сдвигами общего пула НЖК (табл. 6).

При изучении изменений в фракционном составе ННЖК у больных СД-1 при кетоацидозе, также были выявлены существенные изменения: уменьшение на 5-е и 10-е сутки наблюдения пула  $\alpha$ -линоленовой кислоты, а также уровня арахидоната в 1-е сутки госпитализации при дальнейшем его повышении до показателей здоровых лиц. При этом уровень  $\alpha$ -линоленовой кислоты снижался значительно: к 5-м и 10-м суткам госпитализации на 77,3% и 83,7%, соответственно, по сравнению с контрольными значениями; соответственно, в течение всего периода наблюдения уменьшался и коэффициент  $\omega 3 / \omega 6$ -ПНЖК, особенно на 10-е сутки (16,4% от контрольных значений).

### **Корреляционный анализ**

Между изученными показателями у больных СД-1 с кетоацидозом установлены разнонаправленные связи, а именно: 1) обратная связь средней силы ( $r$  от -0,3 до -0,61) между показателями ЛДФ-метрии  $A\epsilon$ ,  $A\epsilon/\sigma$ , с одной стороны, и содержанием десквамированных эндотелиальных клеток, ЭТ-1, активностью ФВ и агрегацией тромбоцитов, с другой; 2) прямая связь средней силы ( $r=0,67$ ) между показателями ЛДФ-метрии  $A\epsilon$ ,  $A\epsilon/\sigma$  и содержанием

нитрит-ионов; 3) прямая связь средней силы ( $r=0,6$ ) между суммарным содержанием НЖК, коэффициентом  $\Sigma\text{НЖК}/\Sigma\text{ННЖК}$ , с одной стороны, и уровнем спонтанной агрегации и активностью ФВ, с другой; 4) обратная связь средней силы ( $r$  от  $-0,48$  до  $-0,6$ ) между уровнем  $\alpha$ -линоленовой кислоты, суммарным содержанием ННЖК и уровнем спонтанной агрегации и активностью ФВ, с другой; 5) прямая связь средней силы ( $r$  от  $0,3$  до  $0,6$ ) между уровнем нитрит-ионов и уровнем  $\alpha$ -линоленовой кислоты, суммарным содержанием ННЖК; 6) обратная связь средней силы ( $r=-0,6$ ) между уровнем нитрит-ионов и суммарным содержанием НЖК, пальмитиновой кислоты.

Таким образом, между маркерами эндотелиальной дисфункции, показателями жирно-кислотного спектра липидов сыворотки крови, тромбоцитарного гемостаза, лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезией и показателями ЛДФ-метрии установлены разнонаправленные корреляционные взаимосвязи, указывающие на роль выявленных изменений в патогенезе нарушений микроциркуляции у пациентов с СД-1, осложненным кетоацидозом.

Таблица 5

Динамика изменения агрегационной способности тромбоцитов у больных с сахарным диабетом I типа при кетоацидозе M (25;75 перцентиль)

Лиганд	Вид кривой	Показатель	Контроль (n=15)	СД-1, без кетоацидоза (n=15)	СД-1, кетоацидоз (n=19)		
					1-е сутки	5-е сутки	10-е сутки
Спонт. агр.	Ст.св.	Макс. зн.,%	0	3,0 (1,5; 3,9)*	3,4 (1,1; 4,9) *	2,7 (2,0; 4,5) *	1,9 (1,0; 5,1) *
		Макс. накл., %/мин	0,53 (0,44; 0,68)	2,3 (1,8; 2,9)*	2,2 (1,2; 2,5)	2,7 (1,6; 3,6)	2,4 (1,7; 2,9)
	СРА	Макс. зн., ед.	0,99 (0,96; 1,11)	0,96 (0,8; 1,12)	1,2 (1,0; 1,3)	1,4 (1,3; 1,7) #.&	1,5 (1,1; 1,7) *# °
		Макс. накл., ед./мин.	0,47 (0,32; 1,1)	0,28 (0,14; 0,35)	0,35 (0,24; 0,53)	0,31 (0,21; 0,5)	0,29 (0,27; 0,84)
АДФ, 10 мкг	Ст.св.	Макс. зн.,%	55,4 (38,7; 61,4)	10,4 (7,0; 22,1)*	77,0 (69,3; 90,6) #	63,5 (39,5; 77,7) #	39,9 (19,6; 60,7) #.°
		Макс.накл., %/мин	82,6 (74,9; 92)	26,8 (19,6; 47,2)*	83,3 (57,9; 85,9) #	28,9 (22,6; 66,9) #	79,3 (49,3; 89,3) #
	СРА	Макс. зн., ед.	9,44 (7,16; 9,87)	4,6 (3,2; 5,2)*	7,5 (4,6; 9,2)#	6,9 (4,0; 9,7) #	5,3 (4,0; 9,5)#
		Макс. накл., ед./мин.	30,1 (24,2; 32,8)	8,9 (3,4; 12,5)*	19,4 (10,5; 23,8)*.#	18,1 (8,8; 30,2)*.#	15,5 (11,7; 27,3)*.#
АДФ, 2,5 мкг	Ст.св.	Макс. зн., %	54,5 (39,6; 66,3)	63,7 (42,0; 87,3)	73,7 (34,3; 78,2)	21,6 (8,0; 39,6) *.#.&	68,2 (18,6; 89,3) "
		Макс. накл., %/мин	60,6 (48,8; 76,6)	56,7 (12,4; 76,1)	22,1 (19,7; 42,6) #	26,6 (18,1; 44,6) #	59,4 (47,3; 73,5) °."
	СРА	Макс. зн., ед.	10,3 (7,3; 11,7)	13,4 (3,25; 51,0)	6,6 (4,8; 8,4) #	5,1 (3,5; 8,6) #	5,5 (4,0; 8,2) #.
		Макс. накл., ед./мин.	33,1 (23,0; 38,0)	10,3 (2,63; 18,3)*	9,6 (5,2; 13,9)*	8,4 (3,9; 12,7)*	10,5 (5,9; 17,5)*

Примечание: Спонт. агр. – спонтанная агрегация; ст.св. – степень светопропускания; СРА – средний размер агрегатов; Макс. зн. – максимальное значение; Макс. накл. – максимальный наклон; \* – p<0,05 достоверность различий по сравнению с контролем, # – p<0,05 достоверность различий по сравнению с компенсацией, & – p<0,05 достоверность различий между 1-ми и 5-ми сутками, ° – p<0,05 достоверность различий между 1-ми и 10-ми сутками, " – p<0,05, достоверность различий между 5-ми и 10-ми сутками.

Таблица 6

Жирно-кислотный состав липидов сыворотки крови у больных сахарным диабетом 1 типа при кетоацидозе Me (25;75 перцентиль)

Кислота	Контроль (n=12)	СД-1, без кетоацидоза (n=29)	СД-1, кетоацидоз (n=25)		
			1 сутки	5 сутки	10 сутки
<b>миристиновая</b>	1,05(0,69;1,26)	1,86 (1,21;1,99) <sup>e</sup>	1,59 (1,21;2,06) <sup>c,e</sup>	1,86(1,19;2,08) <sup>d,e</sup>	1,28 (0,94;1,51) <sup>a,c,d</sup>
<b>пальмитиновая</b>	25,03 (23,52;26,5)	30,08(26,91;30,39) <sup>e</sup>	31,16 (28,92;32,48) <sup>b,e</sup>	28,18 (24,58;29,89) <sup>a,b,d</sup>	29,7 (28,22;31,33) <sup>d,e</sup>
<b>пальмитоолеиновая</b>	3,49 (2,92;4,74)	3,63(2,66;4,02)	2,82(2,72;3,17)	3,5 (2,94;4,11)	2,89(2,37;3,38)
<b>стеариновая</b>	7,52 (6,73;8,02)	7,32(6,1;8,06)	8,65(7,25;9,29) <sup>a,b,c</sup>	6,71(6,04;7,09) <sup>b</sup>	6,2(5,33;7,01) <sup>c</sup>
<b>олеиновая</b>	22,13 (21,22;24,71)	24,13(21,42;25,19)	21,24±0,47 <sup>a,b,c,e</sup>	25,79(23,92;27,34) <sup>b</sup>	23,85(23,46;26,64) <sup>c</sup>
<b>линолевая</b>	30,08 (28,41;32,39)	25,44 (23,85;26,41) <sup>e</sup>	29,75(26,67;32,08) <sup>a</sup>	27,7 (25,04;31,92) <sup>a</sup>	31,7 (29,85;31,82) <sup>a</sup>
<b>α-линоленовая</b>	1,88 (1,45;2,69)	0,99(0,53;1,19)	0,69 (0,42;1,27) <sup>b,c</sup>	0,46(0,23;0,68) <sup>a,b,e</sup>	0,33(0,25;0,81) <sup>a,c,e</sup>
<b>γ-линоленовая</b>	0,58(0,37;0,73)	0,93(0,54;1,06)	0,77(0,62;0,89)	0,74(0,47;0,96)	0,81(0,4;1,12)
<b>дигомо-γ-линоленовая</b>	0,79 (0,77;0,94)	1,55(1,08;1,79)	1,01(0,72;1,6)	1,46(0,9;1,65)	0,89(0,78;1,19)
<b>арахидоновая</b>	5,06 (3,96;5,52)	2,89 (2,68;3,85) <sup>e</sup>	2,69 (1,9;3,08) <sup>a,b,c,e</sup>	4,07(3,35;4,23) <sup>b</sup>	3,87(3,43;4,97) <sup>c</sup>
<b>ΣНЖК</b>	33,08 (31,31; 34,26)	36,89 (36,35; 39,02) <sup>e</sup>	38,56 (35,26; 42,11) <sup>b,c,e</sup>	35,98 (33,43; 38,56) <sup>a,b,e</sup>	37,8(33,79; 38,72) <sup>c,e</sup>
<b>ΣННЖК</b>	65,94 (65,64; 67,98)	63,12 (61,21; 63,56) <sup>e</sup>	61,44 (57,64; 64,34) <sup>b,c,e</sup>	64,02 (61,36; 65,94) <sup>a,b,e</sup>	62,2(61,79; 66,54) <sup>c,e</sup>
<b>Σмоноеновых</b>	26,84 (23,48; 27,9)	27,22 (26,16; 31,25)	26,09 (24,73; 29,57) <sup>a,b,c</sup>	27,85 (25,76; 29,79) <sup>b</sup>	26,36(25,55; 30,56) <sup>c</sup>
<b>Σполиеновых</b>	39,44 (37,5; 40,13)	33,29 (31,39; 36,12) <sup>e</sup>	33,94 (32,16; 37,81) <sup>e</sup>	35,61 (32,75; 39,89) <sup>e</sup>	36,65(33,4; 39,62) <sup>e</sup>
<b>Σω3 кислот</b>	1,88 (1,45;2,69)	0,99(0,53;1,19)	0,69 (0,42;1,27) <sup>b,c</sup>	0,46(0,23;0,68) <sup>a,b,e</sup>	0,33(0,25;0,81) <sup>a,c,e</sup>
<b>Σω6 кислот</b>	36,94 (34,82; 38,38)	31,73 (30,47; 34,66) <sup>e</sup>	33,07 (29,99; 36,36) <sup>c,e</sup>	35,3 (31,58; 38,5) <sup>e</sup>	36,4 (31,26;37,99) <sup>a,c</sup>
<b>Насыщ/ненас, ед</b>	0,49 (0,46; 0,52)	0,58 (0,57; 0,64) <sup>e</sup>	0,63 (0,56; 0,73) <sup>b,e</sup>	0,55 (0,49; 0,63) <sup>a,b</sup>	0,61 (0,51; 0,63) <sup>e</sup>
<b>Поли/моно, ед</b>	1,44 (1,34; 1,53)	1,16 (1,04; 1,41) <sup>e</sup>	1,26 (1,09; 1,5) <sup>a</sup>	1,22 (1,12; 1,49) <sup>b</sup>	1,4 (1,13;1,53) <sup>c</sup>
<b>ω3/ω6, ед</b>	0,055(0,036;0,070)	0,031 (0,015;0,044) <sup>e</sup>	0,015 (0,008;0,024) <sup>e</sup>	0,018(0,005;0,023) <sup>e</sup>	0,009(0,004;0,025) <sup>e</sup>

Примечания: Σ - сумма; а – достоверные различия по сравнению с 1-й группой, p<0,05; b- достоверные различия между 1-ми и 5-ми сутками госпитализации, p<0,05; с - достоверные различия между 1-ми и 10-ми сутками госпитализации, p<0,05; d - достоверные различия между 5-ми и 10-ми сутками госпитализации, p<0,05; e – достоверные различия по сравнению с контролем, p<0,05.

## **Выводы:**

1. У пациентов с сахарным диабетом 1 типа при кетоацидозе наряду с усилением капиллярного кровотока, характеризующимся увеличением показателей перфузии  $M, \sigma$ ,  $K_v$  на протяжении всего периода наблюдения, выявлено снижение вклада эндотелиальных факторов в регуляцию тонуса сосудов на 5-е сутки госпитализации.
2. При сахарном диабете 1 типа, осложненном кетоацидозом, независимо от стажа заболевания, выявлена эндотелиальная дисфункция, проявляющаяся в увеличении количества десквамированных эндотелиоцитов в крови (максимально выраженным на 10-е сутки лечения); уровня эндотелина-1 (с пиком повышения на 5-е сутки госпитализации), а также активности фактора Виллебранда, сохраняющейся высокой в течение всего периода наблюдения.
3. У пациентов с сахарным диабетом 1 типа, осложненным кетоацидозом, установлено усиление нитроксидпродуцирующей функции эндотелия, проявляющейся в повышенном синтезе метаболитов азота и сохраняющемся в течение всего периода госпитализации. Наиболее выраженные изменения зарегистрированы у больных с впервые диагностированным заболеванием при поступлении в стационар.
4. При сахарном диабете 1 типа, осложненном кетоацидозом, выявлены существенные изменения в жирно-кислотном составе липидов сыворотки крови: в течение всего периода наблюдения установлено увеличение удельного веса насыщенных жирных кислот, максимально выраженного в 1-е сутки госпитализации (за счет миристиновой, пальмитиновой и стеариновой кислот), а также уменьшение содержания ненасыщенных жирных кислот (в 1-е сутки – за счет арахидоновой, в 5-е и 10-е сутки – за счет  $\alpha$ -линоленовой кислоты).
5. У больных сахарным диабетом 1 типа с кетоацидозом выявлены изменения агрегационной способности крови: на протяжении всего периода наблюдения установлено усиление спонтанной и понижение АДФ-

индуцированной агрегации тромбоцитов; наиболее выраженные сдвиги зарегистрированы на 10-е сутки госпитализации.

6. При сахарном диабете 1 типа, 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.
7. Между маркерами эндотелиальной дисфункции, показателями жирнокислотного спектра липидов сыворотки крови, тромбоцитарного гемостаза, лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезией и показателями ЛДФ-метрии установлены разнонаправленные корреляционные взаимосвязи, указывающие на возможную роль выявленных изменений в патогенезе нарушений процессов микроциркуляции у пациентов с СД-1, осложненным кетоацидозом.

#### **Практические рекомендации:**

Для оценки нарушений микроциркуляции больным сахарным диабетом 1 типа с кетоацидозом необходимо проведение лазерной доплеровской флоуметрии в динамике (на 1-е, 5-е и 10-е сутки лечения). Кроме определения показателей базального кровотока ( $M$ ,  $\sigma$  и  $Kv$ ), также необходимо рассчитывать вклад эндотелиальных факторов (коэффициент  $A\sigma/\sigma$ ).

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Перевалова Е.Б. Эндотелиальная дисфункция у больных сахарным диабетом 1 типа при кетоацидозе / Е.Б. Перевалова, А.В. Говорин, Н.В. Муха // Материалы II Нац. конгресса терапевтов. – Москва, 2007. – С. 171-172.
2. Содержание эндотелина-1 в крови у больных сахарным диабетом 1 типа при кетоацидозе / Е.Б. Перевалова [и др.] // Человек и лекарство : материалы Рос. Нац. конгресса. – Москва, 2008. – С. 261-262.
3. Нитроксидпродуцирующая функция эндотелия у больных сахарным диабетом 1 типа при кетоацидозе / Е.Б. Перевалова [и др.] // Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины : тез. докл. V конф. молодых ученых России с междунар. участием. – Москва, 2008. – С. 329-330.
4. Перевалова Е.Б. Лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия у больных сахарным диабетом 1 типа при кетоацидозе / Е.Б. Перевалова, А.В. Говорин, Н.В. Муха // Материалы Рос. Нац. конгресса кардиологов. – Москва, 2008. – С. 284.
5. Перевалова Е.Б. Функция эндотелия у больных сахарным диабетом 1 типа при кетоацидозе / Е.Б. Перевалова, А.В. Говорин, Н.В. Муха // Актуальные проблемы клинической и экспериментальной медицины : тез. докл. науч.-практ. конф. посвящ. 55-летию образования ЧГМА. – Чита, 2008. – С. 27.
6. Перевалова Е.Б. Содержание фактора Виллебранда в крови у больных с впервые выявленным сахарным диабетом 1 типа при кетоацидозе / Е.Б. Перевалова, А.В. Говорин, Н.В. Муха // Человек и лекарство : материалы Рос. Нац. конгресса. – Москва, 2009. – С. 340.
7. Жирно-кислотный состав липидов сыворотки крови у больных сахарным диабетом 1 типа при кетоацидозе / Е.Б. Перевалова [и др.] // Человек и лекарство : материалы Рос. Нац. конгресса. – Москва, 2009. – С. 340.

8. Спонтанная агрегация у больных сахарным диабетом 1 типа при кетоацидозе / Е.Б. Перевалова [и др.] // Материалы Рос. Нац. конгресса кардиологов. – Москва, 2009. – С. 271.
9. Жирно-кислотный состав липидов сыворотки крови у пациентов с сахарным диабетом при кетоацидозе / А.В. Говорин, Е.Б. Перевалова, Н.В. Муха, И.А. Суворова, Е.В. Радаева // Рос. Мед. Вести. – 2009. – № 3. – С. 44-49.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Аэ	–	амплитуда эндотелиальных колебаний
АДФ	–	аденозинтрифосфат
ДЭЦ	–	десквамированные эндотелиальные клетки
ИФА	–	иммуноферментный анализ
Kv	–	коэффициент вариации
ЛДФ	–	лазерная доплеровская флоуметрия
ЛТА	–	лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия
М	–	показатель микроциркуляции
НЖК	–	насыщенные жирные кислоты
ННЖК	–	ненасыщенные жирные кислоты
ПНЖК	–	полиненасыщенные жирные кислоты
СД	–	сахарный диабет
СД-1	–	сахарный диабет 1 типа
Тр	–	тромбоциты
ФВ	–	фактор фон Виллебранда
ЭТ-1	–	эндотелин-1
$\sigma$	–	среднеквадратическое отклонение