

*На правах рукописи*



**Кондратьева Наталья Александровна**

**КЛИНИКО-ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ВЕДУЩИХ  
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РАЗВИТИЯ  
ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АНГИОПАТИЙ ПРИ ДЕКОМПЕНСАЦИИ  
САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА  
(вопросы патогенеза, диагностики и коррекции)**

14.00.05 - внутренние болезни  
14.00.16- патологическая физиология

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Омск-2004

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования Омской государственной медицинской академии Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители: доктор медицинских наук, профессор  
Голецова Зарета Шамиловна;  
доктор медицинских наук, профессор  
Долгих Владимир Терентьевич

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор  
Совалкин Валерий Иванович;  
доктор медицинских наук, профессор,  
Заслуженный деятель науки РФ,  
Теплова Светлана Николаевна

Ведущая организация: Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Тюменская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится « 9 » декабря 2004 г. в 14 часов на заседании диссертационного совета Д.208.065.04 при Омской государственной медицинской академии по адресу: 644099, Омск, ул. Ленина, 12; тел (3812) 23-32-89

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Омской государственной медицинской академии.

Автореферат разослан « 6 » ноября 2004 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, доцент

 И.Г. Ваганова

2005-4

921253

21098

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

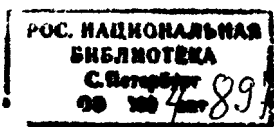
Актуальность **работы**. Периферические диабетические ангиопатии (шифр 1.79.2 по МКБ-Х в разделе «Класс IX. Болезни системы кровообращения»), представляющие собой специфические изменения преимущественно артерий мышечного и мышечно-эластического типа, являются предметом профессионального внимания врачей различных специальностей, и, прежде всего, терапевтов, наблюдающих больных сахарным диабетом до и после формирования сосудистых катастроф (Антоненко И.В., 2001; Акулова Е.М., 1998). Наиболее доступные для диагностики, артерии конечностей обоснованно рассматриваются как модель сосудистых изменений в сосудах, визуализация которых затруднена: коронарные, церебральные, почечные (Затейщикова А.А., 1998; Белоусов Ю.Б., 2004; Маркова Т.Н., 1996).

Сосудистые осложнения сахарного диабета 1 типа (СД 1) признаются актуальной медико-социальной проблемой в большинстве развитых стран мира, так как приводят к раннему снижению трудоспособности и инвалидизации людей молодого возраста (Американская ассоциация сердца, 2000; М.И. Балаболкин, 1997- 2000). Диабетическая макроангиопатия является основной причиной летальности (около 80%) при СД 1 типа (Демидов В.И., 2003; Тюльганова В.Л., 2003; Александров, 2004; Kennedy A.L., 1997; WHO, 1999).

Важным фактором поздней диагностики макроангиопатий является бессимптомное течение сосудистых поражений (Александров А.А., 2004, Дедов И.И., 2003), отсутствие должной осторожности врачей и адекватной оценки первых сосудистых проявлений (Кошкин В.М., 1999, Калинина Е.А., 2002). Необратимость процесса и высокий риск сосудистых катастроф при СД требует дальнейшего совершенствования методов диагностики и лечения макроангиопатий, позволяющих своевременно выявить и оценить степень нарушения функций сосудистого эндотелия и тесно связанного с ним инициального звена гемостаза, особенно - в стадии декомпенсации СД 1 (McNally P.G.; Stern M.P., 1995, Балаболкин М.И., 2004).

В большинстве публикаций подчеркивается необходимость максимально раннего выявления и коррекции макроангиопатий (Салахов А.Д., 2001, Храмова С.Н., 1999; Шестакова М.В., 2002; Ласев К.О., 2000 и др.). В последние годы установлено, что только патогенетически обоснованная ранняя коррекция макроангиопатий способна реально предотвратить тяжелые сосудистые осложнения (Чазова Т.Е., 2001; Чуйко М.Р., 2003; Руднев Н.Е., 2003; Соуэрс Дж., 1999). В связи с вышеизложенным, представляется актуальным на основании изучения состояния сосудистой стенки и системы гемостаза усовершенствовать подходы к диагностике и коррекции макроангиопатий на ранних стадиях развития в условиях метаболической декомпенсации сахарного диабета 1 типа.

**Цель работы.** На основе клинико-патофизиологического анализа ведущих патогенетических факторов развития периферической диабетической ангиопатии разработать алгоритм ранней диагностики и коррекции поражений сосудистой стенки при декомпенсации сахарного диабета 1 типа.



### **Задачи исследования.**

1. Провести клинико-патофизиологический анализ состояния больных сахарным диабетом 1 типа с периферическими ангиопатиями в условиях метаболической декомпенсации.
2. Оценить патогенетическую значимость нарушений вазомоторной функции сосудистого эндотелия, тромбоцитарно-сосудистого и коагуляционного звеньев системы гемостаза в формировании диабетических макроангиопатий у больных с декомпенсацией сахарного диабета 1 типа.
3. Разработать алгоритм ранней диагностики периферических ангиопатий и методов коррекции сосудистых поражений в условиях декомпенсации сахарного диабета 1 типа.
4. Изучить влияние препарата триметазидин в сравнении со стандартной терапией в плацебо-контролируемом проспективном исследовании на сосудистый эндотелий и систему гемостаза в начальной стадии периферической ангиопатии при декомпенсации сахарного диабета 1 типа.

**Научная новизна.** Впервые предложена комплексная клинико-патофизиологическая оценка нарушений функций сосудистого эндотелия и гемостаза во взаимосвязи с метаболическими нарушениями при СД 1. Выявлена патогенетическая связь этих изменений с тяжестью декомпенсации и развитием клинических проявлений диабетического кетоацидоза. Показано, что общая направленность патологических реакций эндотелиоцитов в ответ на многофакторное воздействие при декомпенсации СД 1 носит прокоагулянтный характер. Установлены наиболее ранние проявления и уточнены механизмы развития специфических сосудистых изменений, с учетом которых впервые предложен и апробирован патогенетически обоснованный способ ранней диагностики и оценки тяжести сосудистых поражений при СД 1. Реализация достаточно нового подхода к оценке системы регуляции агрегатного состояния крови, проведенного в условиях тестирующих функциональных проб, позволила впервые получить дополнительную и важную информацию о вазомоторной дисфункции эндотелия и активации тромбоцитарного звена гемостаза в начальной стадии диабетической макроангиопатии при декомпенсации сахарного диабета 1 типа. Полученные данные имеют значение для развития фундаментальных исследований по изучению изменений сосудистой стенки при диабете и вкладу гипергликемии и кетоацидоза в нарушение эндотелийзависимых функций.

Настоящая работа (Номер государственной регистрации 01.2.00107671) является частью комплексной темы Омской Государственной медицинской академии (ОмГМА) «Изменение центральной и периферической гемодинамики, микроциркуляции, сосудистой стенки и гемостаза при патологии внутренних органов». Исследование проводилось на кафедре пропедевтики внутренних болезней ОмГМА в 1999-2004 гг.

**Практическая значимость.** Обоснована необходимость комплексной оценки изменений сосудистой системы, функции васкулярного эндотелия и гемостаза для решения вопроса о наличии и выраженности диабетического поражения сосудов и предложен ряд показателей, которые могут использоваться

для динамического наблюдения. Разработан способ раннего выявления диабетических макроангиопатий. Практически применен новый диагностический подход для определения выраженности периферических ангиопатий, который может быть использован у пациентов с СД 1 как в стационарных, так и в амбулаторных условиях. Выделены корреляционные связи, позволяющие исследовать наиболее важные показатели из комплекса, характеризующего состояние сосудистой системы при СД 1. Патогенетически обосновано практическое применение триметазида у больных СД 1 с начальной стадией сосудистых поражений в условиях декомпенсации.

**Положения диссертации, выносимые на защиту:**

1. При декомпенсации сахарного диабета 1 типа у больных с начальной стадией периферической ангиопатий обнаруживается выраженное нарушение вазомоторной функции эндотелия и значительная активация сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, находящиеся в прямой зависимости от степени метаболической декомпенсации сахарного диабета;
2. Нарушение функций сосудистого эндотелия у больных с начальной стадией периферической ангиопатий при декомпенсации сахарного диабета 1 типа является существенным патогенетическим фактором прогрессирования диабетической макроангиопатий, что обуславливает необходимость их ранней диагностики и динамического контроля.
3. Оптимизация лечения декомпенсации сахарного диабета 1 типа путем включения в комплексную терапию препарата триметазидин позволяет сократить продолжительность кетонобразования, улучшить вазомоторную функцию сосудистого эндотелия и состояние гемостаза у больных периферической ангиопатией в начальной стадии.

**Внедрение результатов исследования.** Разработанные в диссертации положения использованы в работе городской клинической больницы скорой медицинской помощи №1 (имеется акт внедрения), а также применяются в педагогическом процессе на кафедре пропедевтики внутренних болезней Омской государственной медицинской академии. Получены удостоверения на рационализаторские предложения: №2530 от 19.11.2003 «Способ лечения кетоацидоза при сахарном диабете» и №2529 от 19.11.2003 «Способ лечения ангиопатий при сахарном диабете».

**Апробация работы.** Основные положения диссертации доложены на выездном пленуме Межведомственного научного совета по проблемам скорой медицинской помощи РАМН и МЗ РФ (Омск, 21 декабря 2000 г.), на конференциях городской клинической больницы скорой медицинской помощи №1 г. Омска (февраль 2001 г., сентябрь 2003 г.), на I Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные проблемы гемостазиологии и эндотелиологии» (Омск, 29 октября 2003 г.), на первой международной научной конференции «Неотложная медицина в мегаполисе» (Москва, 13-14 апреля 2004 г.), на первой международной научно-практической конференции «Неотложные состояния в медицинской практике» (Павлодар, 6-7 июня 2002 г.), на IV Российской научной конференции с международным участием «Реабилитация и вторичная профилактика в кардио-

логии» (Москва, март 2001), обсуждены на совместном заседании кафедр пропедевтики внутренних болезней, внутренних болезней №1 и №2, внутренних болезней и семейной медицины ЦПК и ППС и патологической физиологии ОмГМА (01.11.2004).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 11 научных работ.

**Структура и объем работы.** Диссертация изложена на 150 страницах компьютерного текста, состоит из введения, 5 глав, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, включающего 167 отечественных и 169 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 41 таблицей и 20 рисунками.

## МАТЕРИАЛИ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование был включен 101 больной сахарным диабетом 1 типа (СД 1) и практически здоровые лица группы контроля (n=31). Диагноз СД 1 устанавливался в соответствие с общепринятыми классификациями, утвержденными МЗ РФ: классификация СД, принятая комитетом экспертов ВОЗ (1999); критерии компенсации и декомпенсации СД 1 (ВОЗ, 1999); классификация диабетической нефропатии (Шестакова М.В., 2001); классификация диабетической ретинопатии (Koher E., 1992); классификация артериальной гипертензии (ВОЗ, 2001).

У 82 больных диагноз СД 1 был установлен на догоспитальном этапе, у 19 — впервые в терапевтических отделениях ГКБСМП № 1 г. Омска. Уточнение типа СД в стационаре проводилось на основании клинического течения заболевания с учетом степени абсолютной недостаточности инсулина методом определения потребности в инсулине на единицу массы тела больного (Шамбах Р., 1988).

На основании критериев Национальных стандартов диагностики и лечения больных сахарным диабетом (2002) определялось наличие и уточнялась степень тяжести периферической диабетической ангиопатии. Декомпенсация СД 1 верифицировалась основными клиническими симптомами (полидипсия, полиурия, снижение аппетита, тошнота, рвота, похудание, слабость, сухость кожи и слизистых, угнетение сознания, нарушение зрения, появление «шумного дыхания» Куссмауля) и результатами дополнительного исследования: гипергликемия натощак, повышение уровня HbA<sub>1c</sub> более 6,1%, глюкозурия, кетонурия.

**Критерии включения пациентов в исследование:** обязательное добровольное информированное согласие пациента на участие в исследовании; наличие клинико-лабораторных признаков декомпенсации СД1; отсутствие клинических признаков периферической ангиопатии; наличие диабетической ретинопатии и нефропатии 1-2-й стадии; отсутствие анамнестических данных о перенесенных или текущих острых или обострениях хронических воспалительных заболеваний как причины декомпенсации за две недели до начала и на момент проведения исследования; неиспользование гормональных контрацептивов; отсутствие хронической алкогольной интоксикации, табакокурения.

**Критерии исключения:** Нежелание пациента продолжать участие в исследовании и/или несоблюдение больным намеченного плана обследования; необходимость использования медикаментозной терапии по поводу сопутствующих заболеваний; обострение хронических или появление острых воспалительных заболеваний в процессе исследования; наличие явных клинических признаков периферической ангиопатии, соответствующей 2-4-й стадии, ретинопатии и нефропатии 3-й стадии, злоупотребление алкоголем, лекарственными препаратами, наркотиками в настоящее время или в анамнезе; указания на индивидуальную непереносимость исследуемого препарата и побочные эффекты проводимой терапии; полипрагмазия.

Все больные были госпитализированы по неотложной помощи, имели явные признаки декомпенсации СД: некорригируемая лабильная гипергликемия, глюкозурия, кетонурия. В зависимости от степени метаболических нарушений сахарного диабета (кетонурия) больные были разделены на 3 группы: группа 1 - без кетоацидоза ( $n=31$ ); группа 2 - с легким и среднетяжелым кетоацидозом - уровень кетонурии до  $7,5$  ммоль/л ( $n=32$ ); группа 3 - с тяжелым кетоацидозом - уровень кетонурии  $7,5-15$  ммоль/л ( $n=38$ ).

Все обследованные больные были в трудоспособном возрасте (от 16 до 30 лет), средний возраст составил  $28,5 \pm 9,5$  лет.

Контрольная группа состояла из 31 практически здорового человека от 16 до 35 лет (18 мужчин и 13 женщин, средний возраст  $23,3 \pm 1,6$  года), сопоставимых по возрасту и полу с исследуемой группой, без клинических признаков поражения сосудистой стенки, хронических заболеваний внутренних органов и отсутствием факторов риска по сахарному диабету.

### **Методы исследования**

**Общеклинические методы.** Проводился детальный расспрос и подробный сбор анамнеза. Осуществлялось клиническое обследование больных, включавшее осмотр, пальпацию, перкуссию и аускультацию. Рассчитывался индекс массы тела (ИМТ) как отношение массы тела (в кг) к росту, возведенному в квадрат (в  $m^2$ ) (по Кегле).

Для оценки нарушений углеводного обмена ежедневно исследовали гликемический профиль в 8, 11, 14, 17, 20 и 23 часа. Кратность контроля гликемии определялась в зависимости от тяжести состояния больного. Среднесуточная гликемия (Гс) определялась как среднее арифметическое по 6 замерам в течение суток. Амплитуда гликемии (Га) вычислялась как разница между Г макс и Г мин. Гликемический показатель (Гп) определяли как  $Gc + 1/2 Ga$ . Учитывали суточную дозу инсулина (СДИ, ЕД), отношение СДИ к массе тела (ЕД/кг) (По Шамбах Х., 1988). Исследовали уровень гликозилированного гемоглобина диагностическим набором «Диабет-тест-увершенствованный» с определением показателей GНb, НbA<sub>1c</sub>, НbA<sub>1c</sub>.

Определяли уровень кетоновых тел в моче тест-полосками «Ketophan». Определяли липидный спектр крови, коэффициент атерогенности рассчитывали по формуле Фридвальда.

Наличие периферической диабетической ангиопатии уточняли по результатам пальпации и аускультации сосудов конечностей с использованием

проб Оппеля и Самуэлса, а объективизировали с помощью ультразвуковой доплерографии с вычислением лодыжечно-плечевого индекса, реовазографии конечностей с определением периферического сосудистого сопротивления в интегральной реографии (по Тищенко М.И.).

Нагрузочные пробы проводились в горизонтальном положении больного. Для проведения пробы Оппеля больной приподнимал нижние конечности под углом в 40-50° после чего в течение 1 минуты визуально определяли, наступали ли мраморная бледность, общая бледность или цианотичность, а также гипотермия и гипергидроз кожи стоп. Положительные результаты пробы доказывали наличие скрытой ангиопатии. Проба Самуэлса, выполнявшаяся при отрицательной пробе Оппеля, заключалась в определении цвета и местной температуры кожи стоп при быстром сгибании и разгибании в течение 5-10 секунд. Положительные результаты оценивались аналогично предыдущей пробе.

Осуществлялись также исследование глазного дна (осмотр офтальмолога), осмотр невролога, ЭКГ, по показаниям - ЭхоКГ.

*Специальные исследования.* Для комплексной оценки сосудодвигательной функции эндотелия и системы гемостаза обследуемых больных использовались следующие методы:

1. Определение эндотелийзависимой вазодилатации плечевой и бедренной артерии (метод оценки функциональной активности сосудистого эндотелия) (Celertauer D.S. et al., 1992 в модификации Stadler A. et al. 1998).
2. Определение количества тромбоцитов, спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов (Габбасов З.А., 1999).
3. Определение концентрации фибриногена, активированного времени рекальцификации плазмы, активированного частичного тромбопластинового времени, аутокоагуляционный тест, тромбинового времени, бета-нафтоловый тест, содержание растворимых фибрин-мономерных комплексов. (Баркаган З.С., 2003)

*Методика изучения влияния триметазидина на функцию сосудистого эндотелия и активность тромбоцитарно-сосудистого гемостаза.* Оценка действия медикаментозной терапии триметазидином проводилась не менее 3 недель непрерывной терапии (32 пациента), а в ряде случаев - до 6 недель (16 пациентов). Препарат для исследования - триметазидин (Предуктал-20 мг, фармацевтической компании «Сервье», Франция) на госпитальном этапе был получен из аптеки ГКБСМП № 1, а для амбулаторного приема - из аптек по месту жительства. После первичного обследования триметазидин назначался в дозе 60 мг в сутки в три приема. В соответствии с утвержденной инструкцией к препарату, назначение триметазидина осуществлялось в связи с его способностью восстанавливать функциональную активность сетчатки у больных с хориоретинальными сосудистыми нарушениями, которые были выявлены у всех обследованных больных (Мкртчян В.Р., 2004; «Видаль», 2001).

*Статистические методы исследования.* Статистическая обработка результатов осуществлена на персональном компьютере в программах



Microsoft Excel 7,0; SPSS 12.0 и StatSoft Statistica 6.0. Определяли характер распределения количественных признаков методами Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова и с учетом равенства дисперсий. В случае нормального распределения вычисляли среднюю арифметическую величину (M), среднеквадратичное (стандартное) отклонение (y), ошибку средней арифметической (t). При помощи парного и непарного t-теста Стьюдента и корреляционного анализа Пирсона проводили сравнение выборок и корреляционный анализ. При отсутствии нормального распределения вычисляли медианы (Me) и интерквартильные интервалы (25-75%), независимые выборки сравнивали с использованием U-критерия Манна-Уитни, зависимые выборки - при помощи Z-критерия Вилкоксона, корреляционный анализ проводили по Спирмену. Для множественных сравнений использовали дисперсионный анализ, построение регрессионной модели (по значимости коэффициента бета (P) при общем виде уравнения регрессии  $Y = \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_n X_n$ ) и факторный анализ по Кайзеру и с построением графической модели «каменистой осыпи». Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05; при  $p < 0,05$  принималась альтернативная нулевой статистической гипотеза. Данные представлены как среднее значение плюс/минус стандартное отклонение или медиана с доверительным интерквартильным интервалом 25-75% (для непараметрических тестов). При анализе корреляционных связей сильной корреляцией считали  $r > 0,7$ ; корреляция средней выраженности была при  $0,3 < r < 0,7$ ; слабая корреляционная связь - при  $r < 0,3$ . Статистическую значимость полученных значений корреляций оценивалась с определением показателя статистической достоверности (p).

**Дизайн исследования.** Данное исследование являлось одноцентровым, динамическим (проспективным) с элементами ретроспективного, активным параллельным плацебо-контролируемым рандомизированным. Для сравнения результатов лечения традиционным способом и комплексной терапией с включением триметазидина в группах больных проводилась рандомизация и формирование подгрупп методом случайных чисел (рис. 1).

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе исследования изучалось состояние периферических сосудов в условиях декомпенсации сахарного диабета 1 типа по показателям функции эндотелия, спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов, гемокоагуляции и фибринолитической активности крови. В ранней стадии диабетической ангиопатии, даже в условиях декомпенсации диабета, данные опроса и обычного объективного обследования не выявляли специфических изменений сосудистой системы. Полученные при проведении специальных функциональных проб Оппеля ч Самуэла данные указывали на начальные изменения в артериях конечностей, соответствующие по критериям «Национальных стандартов» (2002) первой стадии периферической ангиопатии.



Рис. 1 Дизайн исследования

Относительная доля положительных результатов в пробе Опделя была выше во 2-й и 3-й группах (40,6% и 39,5% соответственно), чем в 1-й (16,1%), что свидетельствует о наличии и связи скрытой клинической симптоматики со стороны артерий конечностей с тяжестью метаболических нарушений, обусловленных декомпенсацией СД 1.

По результатам реографии у всех больных выявлено достоверное увеличение ОПСС ( $p < 0,05$ ) и снижение амплитудных показателей артерий, что свидетельствовало о системном повышении тонуса артерий. Отмечена прямая зависимость характера изменений изученных параметров от тяжести декомпенсации СД 1: с увеличением тяжести кетоацидоза отмечалось увеличение ОПСС, тонуса сосудистой стенки, снижение артериального кровенаполнения тканей, выраженное увеличение анакротического индекса, что можно связать со снижением эластичности артерий. Ультразвуковое доплеровское исследование артерий верхних и нижних конечностей и крупных сосудов шеи структурных изменений не выявлено. У всех больных выявлено достоверное снижение ЛПИ  $< 1$ , зависящее от тяжести декомпенсации СД. Максимальное снижение данного показателя имело место в 3-й группе исследуемых. Анализ характера и силы связи реографических показателей и ЛПИ выявил при декомпенсации СД 1 нарушения функциональной активности артерий конечностей и сосудистой стенки, зависящие от тяжести метаболических нарушений. При этом, информативность аппаратных методов диагностики оказалась выше, чем клинических. Выявленные изменения были расценены как начальные проявления периферической диабетической ангиопатии.

У всех пациентов обнаружена закономерная связь уровня параметров гликемии ( $G_{\max}$ , Гп, Га, Гс) и глюкозурии с выраженностью кетоацидоза, заключающаяся в статистически значимом повышении указанных показателей при нарастании тяжести клинических признаков декомпенсации СД 1.

Аналогичная тенденция отмечена также в отношении суточной дозы инсулина ( $r_{\text{СДИ1}} = 0,7$ ;  $r_{\text{СДИ2}} = 0,75$ ;  $r_{\text{СДИ3}} = 0,84$ ) и коэффициента СДИ\масса ( $r_1 = 0,7$ ;  $r_2 = 0,81$ ;  $r_3 = 0,84$ ), отражающего степень абсолютной недостаточности эндогенного инсулина. По мере увеличения тяжести кетоацидоза выявлялось статистически значимое нарастание уровня гликозилированного гемоглобина. Обнаружена также прямая выраженная корреляция между уровнем гликозилированного гемоглобина и суточной дозой инсулина ( $r = 0,87$ ;  $p < 0,05$ ).

У пациентов всех групп выявлены изменения липидного профиля, соответствовавшие II типу по классификации Фредриксона.

Наиболее значимые корреляции установлены во всех трех группах для общего холестерина и среднесуточной гликемии, общего холестерина и гликозилированного гемоглобина, триглицеридов и среднесуточной гликемии, триглицеридов и гликозилированного гемоглобина. Данные критерии расценены как наиболее показательные для характеристики взаимосвязей углеводного и липидного обмена в условиях декомпенсации СД 1.

У всех обследованных больных ( $p < 0,05$ ) при декомпенсации сахарного диабета функциональные признаки периферической макроангиопатии были

тесно связаны с краткосрочными и долгосрочными показателями нарушений углеводного обмена (максимальная гликемия и среднесуточная гликемия, гликозилированный гемоглобин) и выраженностью дислипидемии (общий холестерин, холестерин липопротеидов низкой плотности и триглицериды).

По данным регрессионного анализа при высоком уровне статистической значимости ( $p < 10^{-6}$ ) по силе влияния на показатель ЛПИ во всей опытной группе ( $n=101$ ) указанные метаболические факторы расположились в следующем порядке: Гс ( $0,61 \pm 0,06$ ),  $\text{HbA}_{1c}$  ( $0,56 \pm 0,19$ ), ТГ ( $0,45 \pm 0,06$ ), ХЛПНП ( $0,31 \pm 0,07$ ), что позволило судить о повреждающем вкладе каждого из них на формирование ангиопатий, особенно в период декомпенсации.

Таким образом, по мере углубления метаболической декомпенсации и нарастания выраженности кетонурии функциональная активность сосудистой стенки снижалась. При корреляционном анализе и построении регрессионной модели у больных с декомпенсацией СД 1 выявлена зависимость между ранними функциональными нарушениями артерий и рядом метаболических факторов прогрессирования сосудистых поражений (среднесуточная гликемия, гликозилированный гемоглобин, а также триглицериды и В-липопротеины). Основываясь на изменениях данных показателей, можно обоснованно судить о вкладе метаболических факторов в повреждение сосудистой стенки при СД 1.

**Результаты исследования ЭЗВР** показали, что в группе больных в период релаксации после снятия манжеты прирост изучаемой артерии был достоверно меньше (2,37%), чем в контрольной группе (11,89%).

У больных с периферическими ангиопатиями в условиях декомпенсации СД 1 степень нарушения ЭЗВР существенно зависела от наличия кетонурии: в 1-й группе (без кетоацидоза) функция эндотелия была изменена в меньшей степени ( $5,3 \pm 0,24$ ), чем во 2-й и 3-й группах ( $2,58 \pm 0,81$ ).

Во всех группах больных при проведении манжеточной пробы с созданием реактивной гиперемии отмечалось, как правило, расширение исследуемой артерии. В контрольной группе и 1-й группе расширение просвета артерии у большинства пациентов достигало максимума к 30-й секунде (93,5% и 77,4% соответственно), далее не нарастая, а у большей части пациентов 2-й и 3-й групп (81,3% и 65,8%, соответственно) этот процесс происходил медленнее, достигая наибольших значений лишь к 60-й секунде.

Однако в ряде случаев, а особенно в группах больных с кетонурией, отмечено отсутствие дилатации артерии в контрольное время, а у некоторых больных была зафиксирована парадоксальная вазоконстрикция. Следует подчеркнуть, что патологическая сосудистая реакции (отсутствие расширения или вазоконстрикция) чаще всего встречалась у пациентов с максимально выраженной кетонурией и отсутствовала в группе без кетонурии.

Регрессионный анализ показателей ЭЗВР и метаболических факторов установил: статистически значимыми по влиянию на изменение ЭЗВР стали следующие показатели: кетонурия ( $0,65 \pm 0,09$ ) >  $\text{HbA}_{1c}$  ( $0,43 \pm 0,05$ ) > Гс ( $0,24 \pm 0,025$ ) > ТГ ( $0,18 \pm 0,012$ ) > ОХ ( $0,14 \pm 0,031$ ). Другие анализируемые метаболические факторы не имели должной достоверности.

Таким образом, в результате проведения пробы с реактивной гиперемией выявленное нами нарушение вазомоторной функции эндотелия было наиболее выраженным в группе с максимальным кетоацидозом, что свидетельствует об ухудшении исследуемой эндотелиальной функции по мере нарастания степени метаболической декомпенсации СД 1. Сильные корреляционные взаимосвязи между функциональными характеристиками сосудистого тонуса и результатами определения ЭЗВР подтверждают патогенетический вклад эндотелиальной дисфункции в формирование периферических ангиопатий.

**Вклад гемостазиологических нарушений в патогенез периферической ангиопатий при декомпенсации сахарного диабета 1 типа.** Функциональную активность инициального звена гемостаза оценивали по состоянию и характеру изменений тромбоцитарной агрегационной способности. Параметры спонтанной агрегации тромбоцитов (САТ) в контрольной группе с высокой степенью достоверности ( $p < 0,001$ ) были ниже (1,1; 1,05-1,14), чем в группе больных в целом (1,76; 1,65-2,76). Аналогично степени САТ, менялась ее скорость. Отмечено возрастание R max по мере нарастания степени кетоацидоза. В 3-й группе больных с клинически и лабораторно более выраженным кетоацидозом, показатели САТ изменялись в значительно большей степени по сравнению с контролем, чем во 2-й и 3-й группах [соответственно 1,48 (1,27; 1,72); 1,68 (1,57; 1,83); 3,65 (2,77; 4,82)].

Определение индуцированной агрегации тромбоцитов (ИАТ) показало, что применение АДФ в концентрации 5 мкмоль/л вызывает быструю необратимую агрегацию у больных с декомпенсацией СД 1 по отношению к данным контрольной группы [68,3 (58,1;75,8) и 30,6 (27,5;34,99) соответственно].

Установлено, что в 3-й группе при наличии кетонурии 7,5-15 ммоль/л и выраженных клинических признаков кетоацидоза ИАТ повышена в большей степени, чем в 1-й и 2-й группах [84,6 (81,3; 91,2); 68,1 (61,1; 89,2); 72,2 (64,2; 75,8) соответственно].

*Коагуляционное звено гемостаза и продукты деградации фибрина* исследовались с целью всесторонней оценки системы РАСК в условиях сочетанного влияния измененной сосудистой стенки за счет ангиопатий и декомпенсированного СД 1. По большинству показателей (ПТИ, АЧТВ, фибриноген, ТВ, АКТ, АВР, фибринолиз) отмечался сдвиг в сторону гиперкоагуляции с истощением противосвертывающей системы.

Статистически значимые различия между контрольной и опытной группой зарегистрированы по содержанию фибриногена [гиперфибриногенемия 4,3 (3,6; 5,3) г/л], показателю АКТ [снижение антикоагуляционного потенциала 1,2 (0,8; 1,6) ед.], АВР [укорочение в опытной группе до 40 (32; 51) с], а также по показателю спонтанного фибринолиза [снижение активности до 10 (5; 16) с].

Следует отметить, что в 3-й группе (кетонурия более 7,5 ммоль/л) в 14 случаях выявлен положительный тест РФМК с разнонаправленными сдвигами гемостаза, свидетельствующий об активации механизмов ДВС-синдрома.

Таким образом, была выявлена активация коагуляционного звена гемостаза и снижение фибринолитической активности крови у больных с сосудистыми осложнениями при декомпенсации СД1. Вариационный анализ обнаружил, что по мере нарастания тяжести кетоацидоза появлялись прокоагулянтные сдвиги с признаками ДВС-синдрома.

*Факторный анализ полученных результатов.* С целью объективной оценки результатов изучения особенностей нарушений функционального состояния сосудистой стенки и гемостаза был проведен факторный анализ параметров, отражающих характер изменений основных метаболических, эндотелиальных и гемостазиологических параметров у больных с начальными признаками периферических ангиопатий при декомпенсации СД 1. Для выявления первостепенных факторов риска прогрессирования макроангиопатий, обобщающих несколько переменных, использовали критерий Кайзера, с помощью которого были выделены пять основных факторов (значение каждого более 1,000). Кумуляция для этих факторов составила 71% обработанных значений.

Ведущий фактор по влиянию на сосудистую стенку при декомпенсации СД 1 (5,024; 29,5%) характеризовался более высокими нагрузками на четыре переменных: степень кетоацидоза, выраженность нарушений ЭЗВР, степень гликозилирования (по  $HbA_{1c}$ ), уровень гипертриглицеридемии. На втором месте (2,55; 14,9%) находился фактор, объединивший показатели нарушенных САТ и ИАТ, гемокоагуляции, уровня гиперхолестеринемии и ХЛНП. Далее по значимости (1,8; 10,7%) находились обобщающие для краткосрочных показателей гликемии: Гс; Гмах, Гп. Четвертое место (1,5; 9,0%) занимали длительность СД 1 и возраст больного. На пятом месте (1,1; 6,6%) располагался фактор суточной дозы инсулина (СДИ).

Таким образом, комплексный факторный анализ позволил выделить и ранжировать по значимости ведущие факторы риска прогрессирования периферических диабетических ангиопатий, требующих наибольшего внимания лечащего врача в период декомпенсации СД1 как цели лечебного воздействия. Существенно, что обнаруженные нарушения функционального состояния сосудистого эндотелия и гемостаза по степени влияния на формирование макроангиопатий при декомпенсации СД1 не уступают общеизвестным нарушениям углеводного и липидного обменов, и, следовательно, должны включаться в комплексную оценку состояния больного СД1 и подлежать своевременной коррекции.

### **Влияние медикаментозной терапии на факторы прогрессирования периферической ангиопатий при декомпенсации сахарного диабета 1 типа.**

На втором этапе в рамках проспективной части исследования нами оценивалось влияние традиционной терапии без и с назначением триметазида на факторы прогрессирования периферических ангиопатий при декомпенсации СД 1. В исследовании в соответствии с критериями включения участвовал 61 пациент. Продолжительность наблюдения составила не менее 3 недель (максимум - 6 недель, n=16), в течение которых на фоне

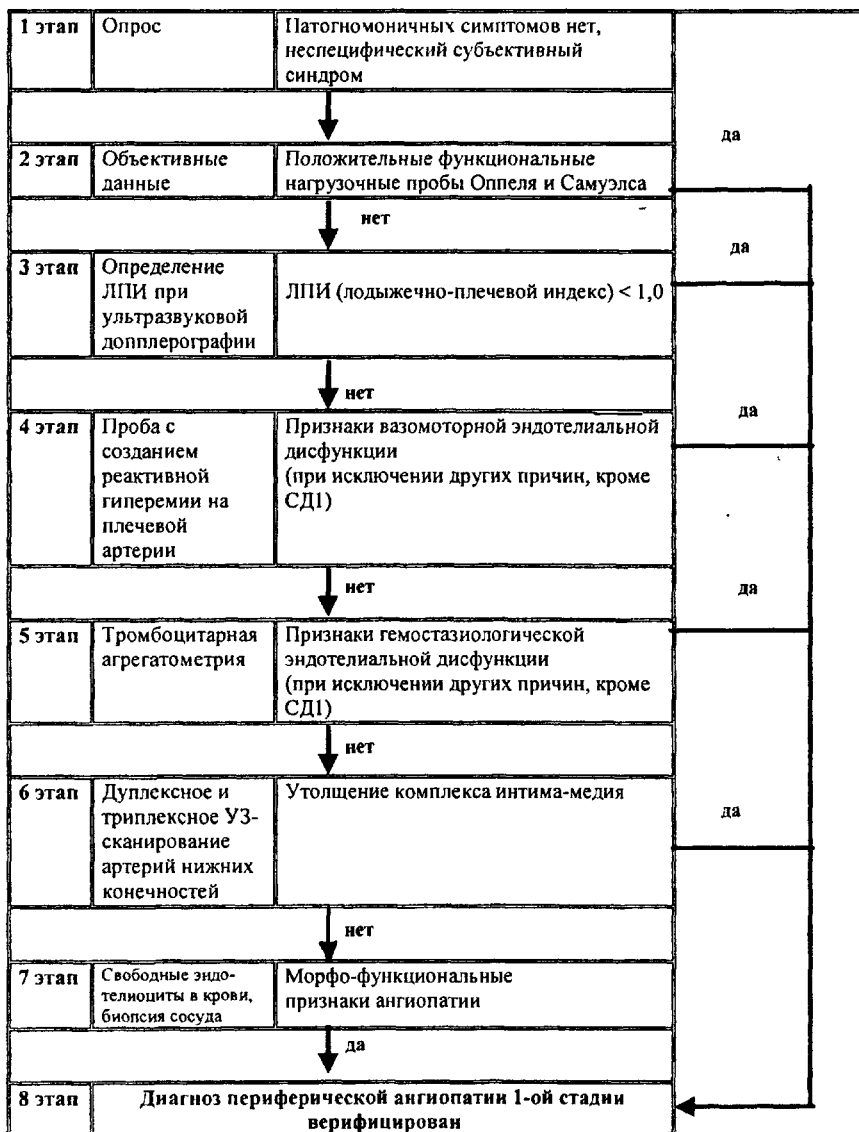


Рис. 2. Блок-схема «Алгоритм комплексной ранней диагностики периферической ангиопатии у больных сахарным диабетом типа 1».

традиционной терапии 32 больных получали триметазидин (подгруппа Тм) и 29 пациентов - плацебо (подгруппа П). Рекомендованная Российским стандартом традиционная терапия включала в период госпитализации: диету; интенсифицированную инсулинотерапию; регидротацию; коррекцию электролитного баланса и кислотно-щелочного состояния; устранение факторов, вызвавших кетоацидоз. В последующем перед выпиской осуществлялся перевод на поддерживающую терапию (диета, рекомендации по образу жизни, подбор схемы комбинированной инсулинотерапии).

Изучение большинства показателей углеводного и липидного обмена при достижении компенсации по общепринятым критериям между двумя подгруппами не выявило достоверных различий, то есть не обнаруживало явной зависимости от назначения триметазида.

Однако установлено достоверное сокращение сроков кетонурии в подгруппе триметазида (3,2 койко-дня) по сравнению с подгруппой плацебо (4,5 койко-дней), что, по-видимому, обусловлено его способностью блокировать цикл р-окисления (Kantor P., 2000).

Учитывая сопоставимость и случайный характер формирования подгрупп, доказано уменьшение продолжительности кетоацидоза при назначении триметазида, в среднем, на 1,3 койко-дня.

Важно, что более быстро купированию кетоацидоза сопутствовало незначительное, но статистически значимое снижение суточной дозы инсулина к моменту достижения компенсации в подгруппе триметазида по сравнению с подгруппой плацебо, имевшее достоверную корреляцию средней силы с динамикой кетонурии ( $r=0,57$ ,  $p=0,035$ ).

Улучшение ЭЗВР, связанное с назначением триметазида, выявлено у всех пациентов на 21-й день ( $\Delta 1,7$ ) и подтверждено на 42-й день у 16 пациентов подгруппы плацебо ( $\Delta 2,7$ ). Видимо влиянием обнаруженной способности триметазида уменьшать кетонообразование, объясняется более существенный прирост ЭЗВР на фоне лечения триметазидином у пациентов с кетоацидозом (А 5,1 против Д 2,8 соответственно).

На фоне традиционной терапии обнаружено достоверное улучшение показателей САГ после достижения компенсации, не изменявшееся в дальнейшем к 3-му этапу ( $\Delta R_{\text{max}} = -0,2$ ;  $-0,2$ ;  $AR_{\text{max sloup}} = -0,02$ ;  $-0,08$  соответственно). Комплексное лечение с включением триметазида выявило более значимую положительную динамику как на этапе компенсации, так и на 21-й день исследования ( $AR_{\text{max}} = -0,3$ ;  $-0,5$ ;  $AR_{\text{max sloup}} = -0,05$ ;  $-0,15$  соответственно).

Изучение показателей ИАТ на фоне традиционной терапии выявило достоверную положительную динамику после достижения компенсации ( $ALT_{\text{max}} = -10,2$ ;  $ALT_{\text{max sloup}} = -1,0$ ), слабо изменявшуюся в дальнейшем к 3-му этапу ( $ALT_{\text{max}} = -12,9$ ;  $ALT_{\text{max sloup}} = -21,1$ ). В результате комплексного лечения с включением триметазида обнаружено более значимое улучшение показателей как на этапе компенсации ( $ALT_{\text{max}} = -20,9$ ;  $ALT_{\text{max sloup}} = -22,0$ ), так и на 21-й день исследования ( $ALT_{\text{max}} = -40,8$ ;  $ALT_{\text{max sloup}} = -30,4$ ).



Сравнение динамики АТ при метаболической декомпенсации СД показало более существенное улучшение показателей САТ и ИАТ на фоне лечения триметазидина у пациентов с кетоацидозом, чем без него, что, видимо, обусловлено способностью препарата уменьшать кетонообразование.

Проведенный анализ показал, что использование триметазидина (в среднесуточной дозе) в комплексной терапии декомпенсации СД1 более эффективно, чем стандартная терапия, корригировало нарушения вазомоторной функции сосудистого эндотелия и тромбоцитарного звена гемостаза уже на 21-й день приема препарата. При наличии кетоацидоза позитивное действие препарата выявлялось значительно раньше, к моменту достижения компенсации СД 1, то есть на 3-6 день. Важно, что данные эффекты, связанные с действием триметазидина на эндотелий и эндотелиально-тромбоцитарное взаимодействие, проявились раньше и были более достоверными, чем положительная динамика лодыжечно-плечевого индекса, отражающего состояние всех слоев сосудистой стенки. Триметазидин не продемонстрировал прямого влияния на параметры углеводного и липидного обменов, а также на коагуляционное звено гемостаза. Однако, в связи с сокращением продолжительности кетонообразования на фоне лечения триметазидином, обусловленные кетоацидозом нарушения этих показателей, нивелировались быстрее, чем на фоне традиционной терапии, что свидетельствовало о положительном опосредованном влиянии триметазидина на обсуждаемые показатели.

Известно, что триметазидин избирательно ингибирует длинноцепочечную 3-кетоацил-КоА-тиолазу (3-КАТ)-ключевой фермент цикла  $\beta$ -окисления свободных жирных кислот (Kantor P., 2000), в результате чего обеспечивает метаболический «сдвиг» от окисления свободных жирных кислот к окислению глюкозы (Метелица В.И., 2002). Триметазидин усиливает также обмен фосфолипидов клеточных мембран, что приводит к уменьшению содержания свободных жирных кислот и предотвращает их неблагоприятное воздействие на функции клеток. При этом препарат не обладает отрицательным воздействием на центральную гемодинамику (Fragasso G., 2001). Таким образом, в конечном итоге и инсулин, и триметазидин при СД 1 действуют однонаправленно, приводя к активации ферментов цикла Кребса. Данное обстоятельство особенно целесообразно для предупреждения и исключения передозировки инсулина в период декомпенсации СД 1.

С позиций многофакторных влияний на сосуды, назначение триметазидина представляется особенно актуальным, так как позволяет избежать полипрагмазии и воздействовать на метаболические, эндотелиальные и гемостатические нарушения одним препаратом. Следовательно, оптимизация лечебных воздействий у больных с декомпенсацией СД 1 путем включения в терапию препарата триметазидин в стандартной дозировке является обоснованной как теоретических, так и с клинических позиций. Триметазидин, уменьшая кетонообразование, нормализует функциональную активность эндотелия и тромбоцитарного звена гемостаза, что позволяет предупреждать на ранних стадиях быстрое прогрессирование сосудистых осложнений инсулинзависимого сахарного диабета.

№	Лечебное направление
1.	Выявление, устранение или снижение факторов риска прогрессирования сосудистых поражений при СД 1 (избыточная масса тела; курение; гиподинамия; артериальная гипертензия);
2.	Оптимизация метаболического контроля и ликвидация кетоацидоза*, устранение передозировки инсулина* и снижение процессов необратимого гликозилирования белков;
3.	Ингибирование повышенной активности тромбоцитов* и гиперкоагуляции;
4.	Липидкорректирующие мероприятия;
5.	Антиоксидантная терапия;
6.	Прием вазоактивных препаратов и коррекция эндотелиальной дисфункции*;
7.	Прием препаратов метаболического действия;
8.	Лечение нейропатии;
9.	Нефармакологическое лечение;
10.	Лечение заболеваний, сопутствующих СД.

*Примечание:* жирным шрифтом выделены направления, корректируемые триметазидином (по результатам собственных исследований (\*)) и литературным данным).

*Рис. 3. Блок-схема «Лечебные направления на ранней стадии периферической диабетической ангиопатии» (на основе рекомендаций МЗ РФ под ред. В.С. Савельева и И.И. Дедова, 2003).*

Данные по исследованию эндотелиальной функции и активности сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, полученные в настоящем исследовании у больных с начальной диабетической макроангиопатией, позволяют предложить алгоритмы ранней диагностики (рис.2) и комплексной терапии (рис.3) периферических диабетических ангиопатии.

## ВЫВОДЫ

1. В начальной стадии периферической ангиопатии при декомпенсации сахарного диабета 1 типа обнаруживается неспецифическая клиническая симптоматика и функциональные изменения сосудистой стенки, находящиеся в зависимости от выраженности нарушений углеводного и липидного обменов.

2. У больных макроангиопатией в начальной стадии при декомпенсации сахарного диабета 1 типа имеет место вазомоторная дисфункция сосудистого эндотелия в виде снижения резерва вазодилатации или парадоксальной вазоконстрикции в пробе с созданием реактивной гиперемии. Степень нарушения сосудодвигательной функции эндотелия зависит от выраженности метаболической декомпенсации сахарного диабета 1 типа.

3. У больных начальной периферической ангиопатией при декомпенсации сахарного диабета 1 типа показатели спонтанной и стимулированной агрегации тромбоцитов значительно превышают соответствующие параметры у здоровых людей. По мере нарастания степени кетоацидоза наблюдается увеличение средних значений степени и скорости спонтанной и индуцированной тромбоагрегации. Нарушения тромбоцитарного гемостаза у больных с макроангиопатией при декомпенсации сахарного диабета 1 типа сочетаются с активацией коагуляционного звена гемостаза и снижением фибринолитической активности крови. По мере нарастания степени кетоацидоза отмечаются более значительные прокоагулянтные сдвиги с признаками ДВС-синдрома.

4. Ведущими патогенетическими факторами прогрессирования периферических диабетических ангиопатий, требующих наибольшего внимания лечащего врача в период декомпенсации сахарного диабета 1 типа, наряду с метаболическими нарушениями, являются дисфункция сосудистого эндотелия и гиперагрегация тромбоцитов.

5. Включение триметазида в комплексную терапию декомпенсации сахарного диабета 1 типа более эффективно корригирует нарушения вазомоторной функции сосудистого эндотелия и тромбоцитарного звена гемостаза, чем стандартная терапия, приводит к достоверному сокращению сроков кетоацидоза и снижению суточной потребности в инсулине.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для выявления и оценки степени выраженности ранних нарушений сосудистой стенки у больных начальной (доклинической) стадией диабетической периферической макроангиопатии при декомпенсации сахарного диабета 1 типа целесообразно проведение пробы с созданием реактивной гиперемии с целью своевременного обнаружения сниженного резерва вазодилатации или парадоксальной вазоконстрикции и определение показателей спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов («Алгоритм комплексной ранней диагностики периферической ангиопатий у больных сахарным диабетом типа 1»).

2. При выявлении достоверных признаков эндотелиальной дисфункции и гиперагрегации тромбоцитов при декомпенсации СД1 целесообразно и патогенетически обосновано включение в комплекс лечебных мероприятий препарата группы парциального ингибирования окисления жирных кислот триметазида. в суточной дозе 60 мг.

3. Сопутствующим положительным эффектом применения триметази-дина при декомпенсации сахарного диабета 1 типа является уменьшение продолжительности кетонообразования, снижение суточной потребности в инсулине и более быстрая положительная динамика показателей углеводного и липидного обменов, а также коагуляционного звена гемостаза, что позволяет сократить сроки госпитализации.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Терентьева Н.А. /Нарушения гемостаза в патогенезе диабетических ангиопатий/ Н.А. Терентьева// Организационные, диагностические и лечебные проблемы неотложных состояний. Сборник научных трудов Выездного пленума Межведомственного научного совета по проблемам скорой медицинской помощи РАМН и МЗ РФ. Том 2/ Под ред. А.С. Ермолова, С.И. Возлюбленного, В.В. Семченко, С.И. Филиппова/ Москва-Омск: Омская областная типография, 2000. - С171-172.
2. Терентьева Н.А. Сахарный диабет - актуальная проблема наших дней/ Н.А. Терентьева, Н.В. Прохорова //Организационные, диагностические и лечебные проблемы неотложных состояний. Сборник научных трудов Выездного пленума Межведомственного научного совета по проблемам скорой медицинской помощи РАМН и МЗ РФ. Том 2/ Под ред. А.С. Ермолова, С.И. Возлюбленного, В.В. Семченко, С.И. Филиппова/ Москва-Омск: Омская областная типография, 2000. - С.161-162.
3. Кондратьева Н.А. Патология гемокоагуляции в патогенезе диабетических ангиопатий/ Н.А. Кондратьева// Новые технологии и особенности организации кардиохирургической помощи в условиях Севера. Материалы межрегиональной научно-практической конференции. - Сургут, 2000. - С39-40.
4. Голевцова З.Ш. Перспективы гемостазиологического направления в изучении и коррекции диабетических ангиопатий/З.Ш. Голевцова, В.В. Семченко, Н.А. Кондратьева// Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии. IV Российская научная конференция с международным участием. - Москва, 2001. - С46-47.
5. Голевцова З.Ш. Нарушение гемостаза при сахарном диабете/ З.Ш. Голевцова, Н.А. Кондратьева, Л.В. Михайлова// Новое в медицине и медицинском образовании: Материалы юбилейной научной конференции, посвященной 80-летию лечебного факультета Омской государственной медицинской академии. - Омск, 2001. - С.53-54.
6. Голевцова З.Ш. Система гемостаза при осложнениях сахарного диабета/ З.Ш. Голевцова, Н.А. Кондратьева// Неотложные состояния в медицинской практике. Материалы научно-практической конференции. I том/ Павлодар, 6-7 июня 2002 г. - С. 127-129.
7. Голевцова З.Ш. Осложнения сахарного диабета и нарушения в системе

- гемостаза/ З.Ш. Голецова, Н.А. Кондратьева// Скорая медицинская помощь. - 2002. - № 2. - С.16.-17.
8. Голецова З.Ш. Нарушения гемокоагуляции и функциональной активности сосудистой стенки при диабетических ангиопатиях/ З.Ш. Голецова, Н.А. Кондратьева, И.В. Пайманов//Актуальные проблемы гемостазиологии и эндотелиологии. - Омск, 2003. - - Омский научный вестник, - № 3 (24). - С.82-85.
  9. Голецова З.Ш. Гемокоагуляция и сосудисто-тромбоцитарный гемостаз при острых осложнениях сахарного диабета/ З.Ш. Голецова, Н.А.-Кондратьева, К.Ю. Кузьмин, Е.Г. Ежова// Неотложная медицина в мегаполисе. Научные материалы международного форума/ Москва, 13-14 апреля 2004 г. - С.55-56.
  10. Кондратьева Н.А. Диабетический кетоацидоз: новые подходы в неотложной терапии/ Н.А. Кондратьева, З.Ш. Голецова// «Скорая помощь 2004». Материалы российского научного форума/ Москва, 20-23 сентября 2004 г. - С.66-67.
  11. Кондратьева Н.А. Гемостаз при декомпенсации сахарного диабета/ Н.А. Кондратьева// Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии. - С-Пб. - 8-10 июня 2004 г. - С. 94-95.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

**HbA<sub>1c</sub>**— гликозилированный гемоглобин,  
**LT max** - степень индуцированной агрегации тромбоцитов,  
**LT max Slope** - скорость индуцированной агрегации тромбоцитов,  
**R max** - степень спонтанной агрегации тромбоцитов по радиусу агрегатов,  
**R max Slope** - скорость спонтанной агрегации тромбоцитов,  
**Δ** - дельта, динамическая разница  
**ABP** - активированное время рекальцификации  
**АД** - артериальное давление  
**АДФ, АТФ** - аденозиндифосфат, аденозинтрифосфат  
**АКТ**- аутокоагуляционный тест  
**АМФ** - аденозинмонофосфат  
**АТ** - агрегация тромбоцитов  
**АЧТВ** - активированное частичное тромбиновое время  
**ВОЗ** - Всемирная организация здравоохранения  
**Г макс, мин** - максимальная, минимальная гликемия в течение суток  
**Гп** - амплитуда колебаний гликемии в течение суток  
**Гп** - гликемический показатель  
**ДВС** - диссеминированное внутрисосудистое свертывание  
**ИАТ** - индуцированная агрегация тромбоцитов  
**ИМТ** - индекс массы тела  
**ИРГ** - интегральная реография тела  
**КоА** — коэнзим А

ЛПИ - лодыжечно-плечевой индекс  
МКБ-10-Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (Десятый пересмотр)  
ОПСС - общее периферическое сосудистое сопротивление конечностей  
ПТИ - протромбиновый индекс  
РАСК — регуляция агрегатного состояния крови  
РВГ - реовазография  
РФМК - растворимые фибрин-мономерные комплексы  
САТ - спонтанная агрегация тромбоцитов  
СД1 - сахарный диабет 1 типа  
СДИ - суточная доза инсулина  
ТВ — тромбиновое время  
ФСР - флюктуации светопропускания  
ХЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности  
ХЛПВП - холестерин липопротеидов высокой плотности  
ХЛПОНП - холестерин липопротеидов очень низкой плотности  
ЧСС - частота сердечных сокращений  
ЭЗВР - эндотелийзависимая вазорелаксация

**Кондратьева Наталья Александровна**

**КЛИНИКО-ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ВЕДУЩИХ  
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РАЗВИТИЯ  
ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АНГИОПАТИЙ ПРИ ДЕКОМПЕНСАЦИИ  
САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА  
(вопросы патогенеза, диагностики и коррекции)**

14.00.05 - внутренние болезни

14.00.16 - патологическая физиология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Омск - 2004

Лицензия ЛР № 020845

Подписано в печать 04.11.04

Формат 60x84/16

Бумага офсетная

П. л. - 1,0

Способ печати - оперативный

Тираж 100

Издательско-полиграфический центр ОмГМА  
644099 г. Омск, ул. Ленина, 12 тел: 23-05-98

**№22409**

РНБ Русский фонд

2005-4

21098