На правах рукописи

КОСОБЯН ЕВГЕНИЯ ПАВЛОВНА

СОСТОЯНИЕ АУТОРЕГУЛЯЦИИ МОЗГОВОГО КРОВОТОКА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА И МИКРОСОСУДИСТЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ

14.01.02. – эндокринология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2012

Работа выполнена в ФГБУ Эндокринологический Научный Центр Минздравсоцразвития России

(директор – академик РАН и РАМН Иван Иванович Дедов)

Научный руководитель:
Член корр. РАМН,
доктор медицинских наук, профессор **Шестакова Марина Владимировна**
Научный консультант:
Доктор медицинских наук, профессор **Мартынов Михаил Юрьевич**

Официальные оппоненты:
Доктор медицинских наук, профессор **Смирнова Ольга Михайловна**

Доктор медицинских наук, профессор **Демидова Татьяна Юльевна**

Ведущее учреждение:
Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский Государственный медико-стоматологический университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

Защита состоится 19 декабря 2012 года в 14 часов на заседании Диссертационного Совета Д 208.126.01 ФГУ Эндокринологический Научный Центр Минздравсоцразвития России по адресу:
117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ Эндокринологический Научный Центр Минздравсоцразвития России

Автореферат разослан 16 августа 2012 года.

Ученый секретарь Диссертационного Совета
Доктор медицинских наук **Суркова Елена Викторовна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность

В настоящее время наблюдается неуклонный рост заболеваемости сахарным диабетом во всём мире, достигающий эпидемических масштабов. Диабетические микро- и макрососудистые осложнения приводят к ранней инвалидизации и смертности среди молодого, трудоспособного контингента больных с сахарным диабетом 1 типа (СД1), что безусловно является острой медико-социальной проблемой нашей страны.

В структуре поражения органов-«мишеней» недостаточно внимания уделяется церебральной ангиопатии, неизбежно приводящей к формированию хронической ишемии головного мозга, увеличивая риск развития острых сосудистых мозговых катостроф.

Современные представления о механизмах развития ангиопатий основываются на признании значения нарушений функции тромбоцитов, избыточной продукции свободных радикалов, изменений структуры и функции эндотелия микрососудов [Strocci G. 1996, Дедов И.И., Шестакова М.В. 2003.].

Отсутствие чётких алгоритмов диагностики и точных критериев формирования сосудистой мозговой патологии делает актуальным необходимость оценки состояния мозговой гемодинамики, поиска взаимосвязей между маркёрами церебральной ангиопатии и ангиопатиями другой локализации для косвенной оценки состояния мозгового сосудистого бассейна, а так же формирования групп риска развития хронической ишемии головного мозга.

Цель исследования

Целью нашей работы являлось выявление взаимосвязи развития сочетанной патологии сосудов мозга и микроангиопатий другой локализации у пациентов с СД1, и оценить роль дисфункции эндотелия и нарушения тромбоцитарного гемостаза в развитии сочетанного поражения органов-«мишеней».

Задачи

1. Оценить параметры кровотока в средней мозговой артерии (СМА), величину церебрального перфузионного резерва (ЦПР) у больных с СД1.

2. Определить взаимосвязь и частоту сочетания нарушения ЦПР с диабетической нефро- и ретинопатией.
3. Оценить влияние упруго-эластичных свойств сосудов, артериальной гипертонии, а так же перенесённых ком на показатели ЦПР.
4. Изучить показатели эндотелиальной функции у больных с СД1 в зависимости от наличия и стадии микроангиопатий.
5. Изучить состояние тромбоцитарного гемостаза у больных с СД1 и влияние метаболических факторов (уровень глюкозы и липидов крови) на его показатели.

Научная новизна

Впервые проведена оценка ЦПР как маркёра поражения сосудистого бассейна головного мозга у молодых больных с СД1, определена взаимосвязь между развитием церебральной и почечной ангиопатиями.

Исследование позволило оценить особенности кровотока в СМА у больных с длительностью сахарного диабета более 5 лет.

Впервые показано, что проведение пробы с реактивной гиперемией плечевой артерии может использоваться не только для оценки эндотелиальной функции, но также для оценки риска прогрессирования ангиопатий у молодых больных с СД1.

Впервые проведен анализ тромбоцитарного гемостаза у больных с СД1 с учётом показателей гликемии на момент исследования. Показаны особенности агрегационной активности тромбоцитов у больных с артериальной гипертонией (АГ) и дислипидемией.

Практическая значимость

Установленные взаимосвязи между маркёрами почечной и церебральной ангиопатий позволяют сформировать группу больных с высоким риском развития снижения ауторегуляции мозгового кровотока.

Полученные в ходе исследования данные позволяют сформировать группу больных с высоким риском прогрессирования ангиопатий.

Полученные данные позволяют использовать методы исследования тромбоцитарного гемостаза для оценки выраженности микрососудистого свёртывания у больных с СД1 с учётом влияния метаболических факторов.

Положения, выносимые на защиту

1. Церебральная сосудистая патология у больных с СД1 характеризуется нарушением механизмов ауторегуляции мозгового кровотока и более выраженным снижением церебрального перфузионного резерва у лиц, имеющих микрососудистые осложнения.
2. Показатели пробы с реактивной гиперемией помимо оценки эндотелиальной функции могут быть использованы для формирования групп риска прогрессирования микрососудистых осложнений СД1.
3. Определение показателей агрегационной активности тромбоцитов в сыворотке крови может использоваться для оценки тяжести внутрисосудистого свёртывания у больных с СД1.

Внедрение

Результаты работы внедрены в работу отделения диабетической нефропатии и гемодиализа, в отделение функциональной кардиологии ФГБУ Эндокринологический Научный Центр Минздравсоцразвития России.

Апробация диссертации

Материалы работы были доложены на VI Всероссийском конгрессе эндокринологов (Москва, 2012 г), 48-м конгрессе EASD (Берлин, 2012 г).

Основные положения работы доложены и обсуждены на межотделенческой конференции по апробации кандидатских диссертаций ФГБУ Эндокринологический Научный центр Минздравсоцразвития России 18.06.2012 года.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 9 работ, из них 4 в журналах, рецензируемых ВАК, и 3 - за рубежом.

Структура и объем диссертации

Основной текст диссертации изложен на 119 страницах шрифтом 14 Times New Roman и включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, полученные результаты и их обсуждение, а также заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Диссертация иллюстрирована 23 таблицами и 23 рисунками.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в Институте диабета (директор д.м.н., профессор М.В. Шестакова ФГБУ Эндокринологический Научный Центр (директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов) в отделении диабетической нефропатии и гемодиализа (руководитель – д.м.н., М.Ш. Шамхалова) и кафедре неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова (заведующий кафедрой - академик РАМН, профессор Е.И. Гусев).

Обследовано 135 больных СД 1 типа, из них 66 мужчин и 69 женщин, в возрасте от 18 до 40 лет (средний возраст 27,3 [24,0; 32,7] лет), с длительностью заболевания более 5 лет (16,0 [12,7; 22,0] лет).

Контрольную группу составили 20 больных без нарушения углеводного обмена, сопоставимых по полу и возрасту с основной группой.

Проведено одномоментное поперечное исследование.

Лабораторные методы исследования:

Проводились в лаборатории клинической биохимии ФГБУ ЭНЦ, руководитель к.м.н. Ильин А.В.

Биохимическое исследование крови: определение в сыворотке крови уровня креатинина, общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) проводили с помощью стандартных наборов фирмы “Abbott”(США) на автоматическом анализаторе “Spectrum”,США

Значение гликированного гемоглобина (HbA1c) в капиллярной крови определялось методом высокоэффективной жидкостной катионной хроматографии на анализаторе “Dia Stat“ фирмы “Bio-Rad” (Германия).

Уровень экскреции альбумина с мочой исследовали методом иммунотурбодиметрии на биохимическом анализаторе «HITACHI 912» (Roche) с использованием диагностических наборов Tina-Quant A ALBUMIN.

Определение скорости клубочковой фильтрации

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) определяли по формуле Modification of Diet in Renal Disease (MDRD).

Изучение тромбоцитарного гемостаза

Исследования проведены в биохимической лаборатории на кафедре неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова (зав. лабораторией д.м.н. Ясаманова А. Н.)

Для исследования агрегации тромбоцитов использовали обогащенную тромбоцитами плазму. Параметры агрегации тромбоцитов определяли по классической методике Born на лазерном агрегометре Biola 230 LA (Россия).

Индуцированная агрегация тромбоцитов исследовалась на аденозин-5-дифосфат динатриваевую соль (АДФ), коллаген, ристоцетин, используя реактивы фирмы «РЕНАМ» (Россия).

Определение активности фактора Виллебранда (WBF) проводилось на агрегометре Biola 230 LA (Россия), реактивы фирмы «РЕНАМ» (Россия).

Инструментальные методы исследования

Измерение толщины интима-медиа (ТИМ) проводилось на аппарате «Sonos 5500» фирмы Agilent Technologies (США) с использованием трансторакального мультичастотного датчика P4-2 в В-режиме по стандартной методике.

Оценка параметров транскраниальной допплерографии (ТКД)

ТКД проводилось на аппарате "Ангиодин" ("БИОСС", Россия) с использованием датчика 2 МГц. Транстемпоральным доступом справа определены количественные параметры кровотока в средней мозговой артерии (СМА) дважды: до и после компрессии ипсилатеральной общей сонной артерии (ОСА) на 5 секунд. На основании каротидного компрессионного теста рассчитан показатель церебрального перфузионного резерва:

$$ЦПР = (S2-S1)x100/S1,$$

где S1 – скорость кровотока в СМА до компрессии ОСА, S2 – скорость кровотока в СМА после компрессии ОСА. В норме значения ЦПР составляют 15 % и более.

Исследование ТИМ и параметров кровотока в СМА проведено в отделении функциональной кардиологии ФГБУ ЭНЦ (Зав. отд. д.м.н. Александров А.А.)

Эндотелиальная функция оценивалась с помощью фотоплетизмографии («Ангиоскан», Россия).

Проведена проба с реактивной гиперемией с использованием механического стимула - окклюзии плечевой артерии до давления, превышающего систолическое на 50 мм. рт. ст. длительностью на 5 мин. После пробы проводился анализ графика с расчетом прироста амплитуды сигнала (ПАС).

Проведена оценка репрезентативной кривой пульсовой волны объема, зарегистрированная с рабочей руки с расчётом индекса жесткости (SI) и индекса отражения (RI).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программы SPSS 17.0 for Windows (SPSS Inc., 2008). Проверку параметров на нормальность распределения проводили по Колмогорову-Смирнову. Описательные статистические данные в работе представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Me [25; 75]). Для сравнения несвязанных выборок по количественным показателям использовался критерий Манна–Уитни, по качественным признакам – критерий χ^2 (хи-квадрат). Для сравнения более двух несвязанных групп проводился тест Крускала–Уоллиса с последующим попарным сравнением групп. Ранговый коэффициент Спирмена (R) применялся для корреляционного анализа. Критический уровень значимости (p) для проверки статистических гипотез при сравнении статистических показателей принимался менее 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Параметры мозгового кровотока у пациентов с СД1 и группы контроля

Для изучения параметров мозгового кровотока в исследование было включено 78 пациентов с СД1, и 20 здоровых человек без нарушения углеводного обмена, сопоставимых по полу и возрасту. У 34 (43,6%) пациентов не было признаков нефропатии (ДН-), у 44 (56,4%) – наблюдалась ДН (ДН+); из них микроальбуминурия (МАУ) – у 12 (15,4%) человек, протеинурия (ПУ) – у 14 (17,9 %) человек. В соответствии с классификацией ХБП: ХБП 1 ст. – у 16 (20,5%) человек, ХБП 2 ст. – у 12 (15,4 %) человек, ХБП 3 ст. – у 18 (23,1%) человек. У 64 (82,1%) человек наблюдалась ДР (ДР+), из них у 30 (38,5%) – непролиферативная (НПДР), у 7 (9,0%) – препролиферативная (ППДР), у 27 (34,6%) – пролиферативная (ПДР). 14 пациентов (17,9%) не имели признаков поражения сетчатки (ДР-). Клиническая характеристика больных с СД1 представлена в таблице 1.

Таблица1. Клиническая характеристика больных СД1 в зависимости от наличия микрососудистых осложнений

Параметры	Больные СД 1		Критерий достоверности различий
	ДН-	**ДН+**	
Количество, n	34	44	-
Возраст, лет	24 [22; 27,5]	31 [28; 35]	**p< 0,001**
Длительность СД, лет	15 [10,5; 19,5]	21 [16,5; 25]	**p=0,002**
HbA1C, %	8,4 [8,3; 9,3]	9,5 [8,3; 10]	p=0,16

СКФ, мл/мин/1,73 м2	102 [94; 114]	75 [55,5;108]	**p=0,01**
	ДР-	**ДР+**	
Количество, n	14	64	
Возраст, лет	22 [20,5; 24]	30 [26; 34]	**p = 0,005**
Длительность СД, лет	11 [9,0; 13,5]	20 [15; 24,3]	**p= 0,008**
HbA1C, %	8,4 [7,3; 8,9]	9,2 [8,4; 10,0]	p= 0,1
СКФ, мл/мин/1,73 м2	105 [90; 122]	92,5 [70; 109]	p= 0,17

Сравнение между группами проводилось с использованием критерия Манна–Уитни.

Всем была проведена транскраниальная допплерография с определением параметров кровотока в СМА до и после компрессии ипсилатеральной ОСА: пиковой систолической (S), диастолической скорости кровотока (D) и средней (M) скорости кровотока, индекса сопротивления (RI), пульсационного индекса (PI), индекса Стюарта (SD) и степени турбулентности (SB).

При проведении анализа данных параметров до компрессии ОСА, достоверных различий между группами не наблюдалось. При анализе данных параметров, в зависимости от степени компенсации, длительности течения СД, тяжести заболевания, достоверных отличий также не отмечено. Однако, было установлено увеличение систолической скорости кровотока в СМА у пациентов без наличия признаков группы ДР- по сравнению с группой контроля. В группе ДР+ отмечалось снижение скорости кровотока до величин, сопоставимых с контрольной группой (табл. 2).

Таблица 2. Систолическая скорость кровотока в средней мозговой артерии у пациентов с СД1 в зависимости от наличия ДР

Показатель	Контроль, n=20 Группа 1	ДР-, n=14 Группа 2	ДР+, n=64 Группа 3	Критерий достоверности различий
S, см/с	90,0 [77,3; 100,5]	96,0 [79,6; 108,7]	88,0 [74,3; 96,8]	**p = 0,04**

Критерий Манна–Уитни с поправкой Бонферони p<0,017; ***p_{1-2} = 0,015;*** *p_{1-3} = 0,047;* *p_{2-3} = 0,029*

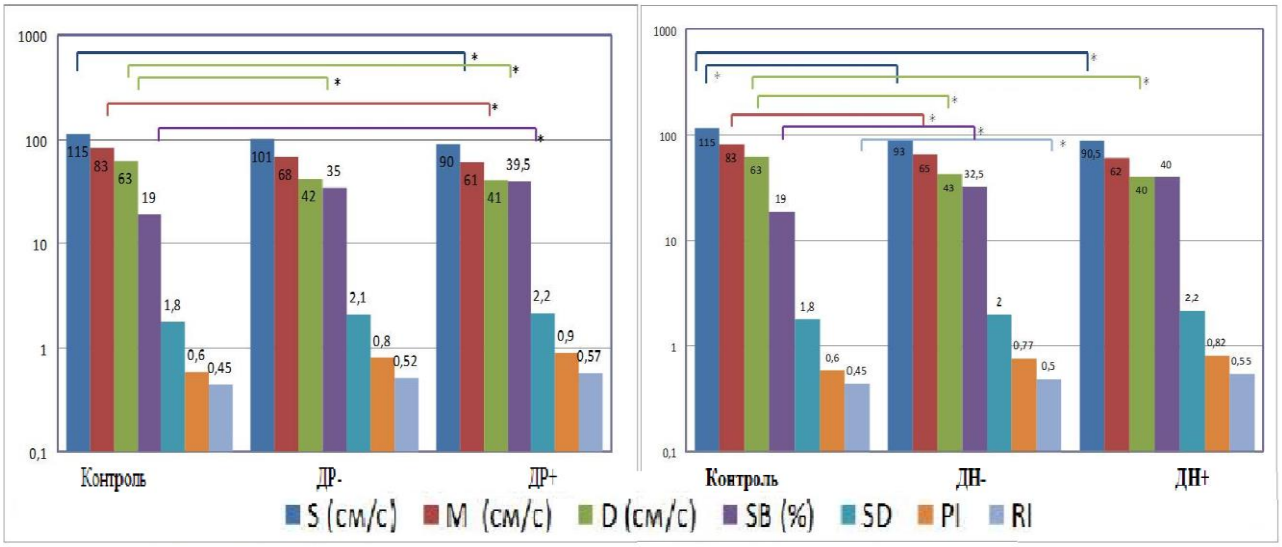
Увеличение скорости кровотока в СМА у пациентов с СД1 без признаков ДР может свидетельствовать о наличии гиперперфузии в сетчатке, аналогично изменениям кровотока в почечной ткани, свидетельствуя об инициации повреждения микроциркуляторного русла. При оценке параметров кровотока после компрессии у пациентов с СД1 отмечалось отсутствие увеличения пиковой и средней скоростей кровотока, а также увеличение упруго-эластических свойств артерий (PI, SD),

увеличение диастолической скорости кровотока, увеличение циркуляторного сопротивления, и степени турбулентности по сравнению с группой контроля (таб. 3)

Таблица 3. Параметры кровотока в средней мозговой артерии у пациентов с СД1 и группы контроля после компрессии общей сонной артерии

Параметры	СД1, n= 78	Контроль, n= 20	Критерий достоверности различий
S, см/с	92,0 [81,0; 103,0]	115,0 [100,0; 120,0]	**p= 0,005**
D, см/с	42,5 [35,0; 52,8]	63,0 [57,0; 66,8]	**p=0,001**
M, см/с	63,0 [51,0; 75,3]	83,0 [73,0; 95,0]	**p=0,007**
PI	0,78 [0,64; 1,07]	0,6 [0,52; 0,76]	**p=0,047**
RI	0,52 [0,47; 0,62]	0,45 [0,41; 0,5]	**p=0,018**
SD	2,1 [1,9; 2,6]	1,8 [1,7; 2,0]	p=0,071
SB, %	36,0 [24,0; 46,8]	19,0 [15,0; 32,0]	**p=0,012**

Для оценки изменений данных параметров внутри группы пациентов с СД, она была разделена на подгруппы по наличию и отсутствию микрососудистых осложнений (рис. 1).



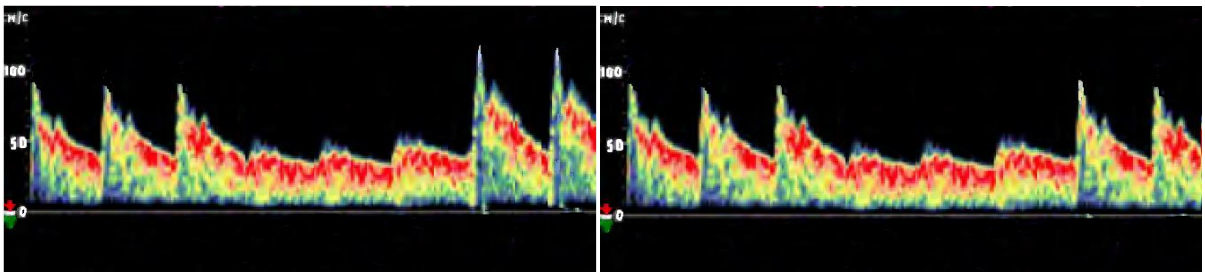
Критерий Манна –Уитни с поправкой Бонферони ∗ p<0,017

Рисунок 1. Показатели кровотока после компрессии общей сонной артерии у здоровых и пациентов с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от наличия диабетических микроангиопатий.

При оценке параметров кровотока после компрессии ОСА у пациентов с СД1 отмечалось отсутствие увеличения пиковой и средней скоростей кровотока, а также ухудшение упруго-эластических свойств артерий (PI, SD), увеличение циркуляторного сопротивления (диастолическая скорость), и степени турбулентности в группах пациентов с СД1 по сравнению с группой контроля. Изменение этих параметров, зависело от наличия микрососудистых осложнений, и показывает снижение способности СМА менять свой диаметр под действием механического фактора, что ведёт к нарушению способности системы мозгового кровообращения компенсировать гемодинамический дефицит.

Показатели церебрального перфузионного резерва у пациентов с СД1

При анализе полученных, при проведении пробы допплерограмм, обращало на себя внимание отсутствие либо недостаточный прирост скорости кровотока в СМА после компрессии у пациентов с СД1 по сравнению со здоровыми (рис 2).



А- здоровый человек **Б – больной сахарным диабетом 1 типа**

Рисунок 2.Допплерограмма кровотока на пробе с компрессией общей сонной артерии.

Для определения ауторегуляторных возможностей мозговых артерий расчитан показатель ЦПР. Выявлено статистически значимое его снижение у пациентов с СД1 по сравнению с группой контроля (**p=0,003**), (табл. 4).

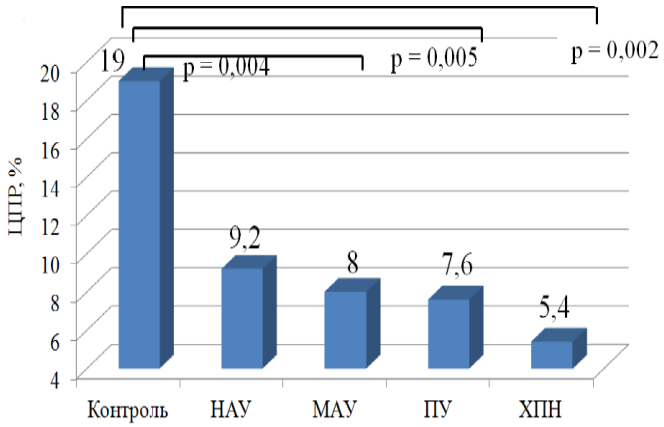
Таблица 4. Показатели ЦПР у пациентов с СД1 и группы контроля

Показатель	Пациенты с СД1	Группа контроля	Критерий достоверности различий
ЦПР, %	8,2 [5,1; 15,0]	19,0 [17,0; 23,8]	**p=0,003**

Т.о., у больных с СД1 выявлено выраженное снижение ауторегуляторных возможностей СМА.

Влияние микрососудистых осложнений на ЦПР у пациентов с СД1

Отмечалось достоверное снижение ЦПР по мере развития ДН (рис. 3).



Критерий Манна –Уитни с поправкой Бонферони p<0,005

Рисунок 3. Показатели церебрального перфузионного резерва в зависимости от стадии диабетической нефропатии.

Отмечено статистически достоверное снижение ЦПР у пациентов с ДР+ относительно группы контроля (табл. 5).

Таблица 5. Показатели ЦПР в зависимости от наличия ДР

Показатель	ДР- n= 14	ДР+ n = 64	Контроль n = 20	Критерий достоверности различий
ЦПР, %	8,2 [3,5; 14,7]	7,4 [5,4;13,9] *	19,0 [17,0;23,8]	* **p=0,012**

* *Сравнение с группой контроля (Критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони p < 0,017)*

Для более подробного изучения динамики ЦПР, пациенты имеющие ДР были разделены на группы в соответствии со стадиями. Однако, статистически значимых различий в группах не наблюдалось, имелась тенденция к достоверности (p = 0,056) (табл 6).

Таблица 6. Показатели ЦПР в зависимости от стадии ДР

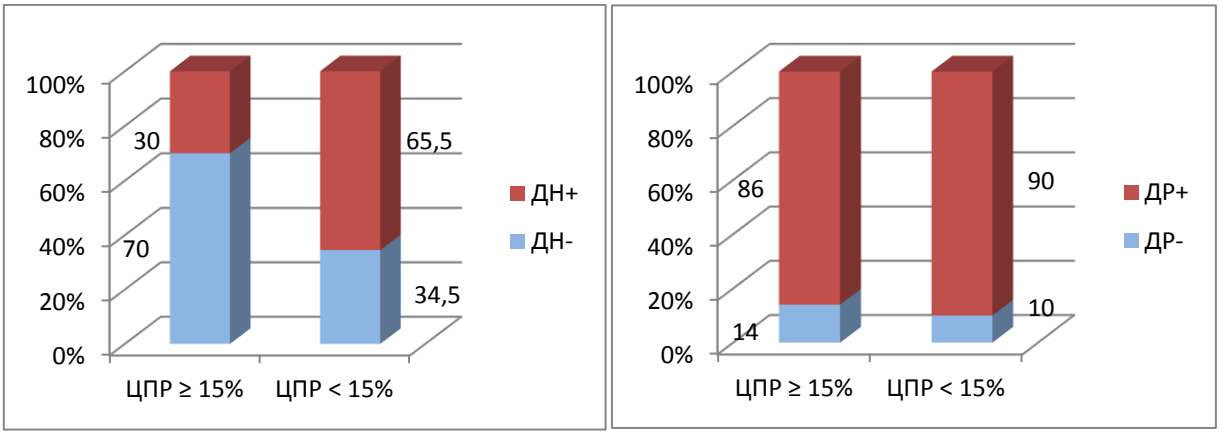
Показатель	Контроль n = 20	ДР0 n = 14	НПДР n = 30	ППДР n = 7	ПДР n = 27	Критерий достоверности различий
ЦПР %	19,0 [17,0; 23,8]	11,7 [6,3; 11,3]	9,1 [3,1; 16,9]	8,2 [3,5;14,7]	7,9 [2,0; 13,8]	p=0,056

Сравнение с использованием критерия Крускала-Уоллиса

При расчёте ЦПР учитываются показатели систолической скорости кровотока в СМА, которая у больных без признаков ДР была увеличена. Возможно, это послужило причиной «сглаживания» разницы показателей ЦПР в группах ДР+ и ДР-

Частота диабетических микроангиопатий у пациентов с СД1 в зависимости от показателей ЦПР

Для оценки распространённости диабетических микроангиопатий у пациентов с СД1 в зависимости от показателей ЦПР, нами были выделены 2 группы пациентов с СД1: пациенты с нормальными показателями ЦПР (прирост скорости кровотока 15% и более) – 22 (28%) человека, и пациенты со сниженными показателями ЦПР (прирост скорости кровотока менее 15%) – 56 (72%) человек. Отмечалась большая встречаемость пациентов с ДН и ДР в группе со сниженным ЦПР по сравнению с группой с ненарушенной реактивностью сосудов мозга (рис. 5).



p = 0,048 p = 0,73

Рисунок 7. Распространённость микрососудистых осложнений у больных с СД1 в зависимости от показателей церебрального перфузионного резерва.

Таким образом, среди пациентов со сниженным ЦПР диабетическая нефропатия встречается достоверно чаще. Относительно диабетической ретинопатии такой закономерности не наблюдается.

Проведён анализ влияния микрососудистых осложнений и степени компенсации углеводного обмена на развитие снижения ЦПР. Расчитан риск (IR), разницы рисков (RD), относительный риск (RR) и отношения шансов (OR) развития снижения ЦПР у больных СД1 (табл. 7).

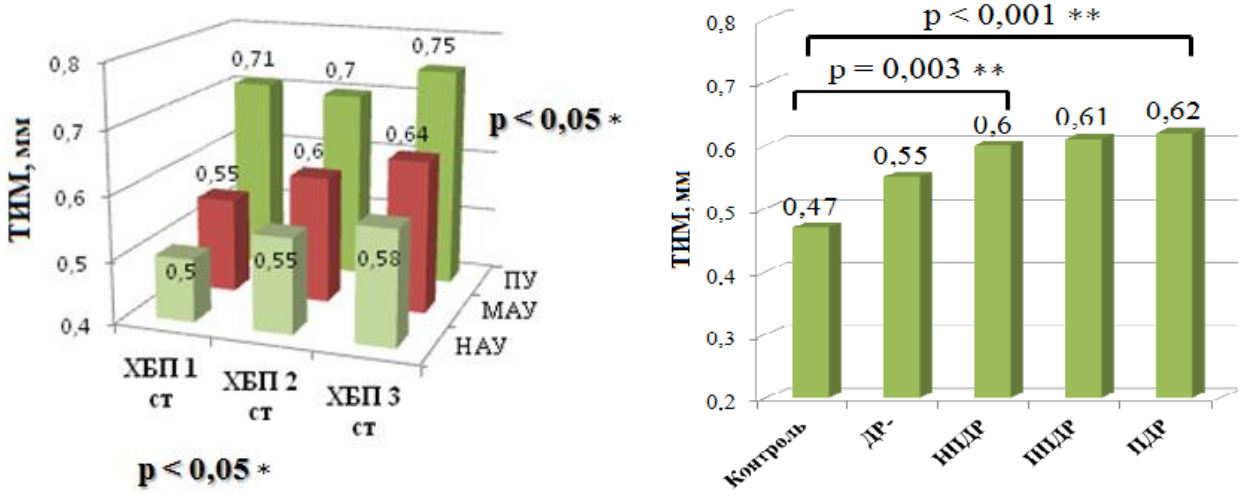
Таблица 7. Расчет риска развития снижения ЦПР у больных СД1 при наличии микрососудистых осложнений и декомпенсации углеводного обмена

Показатель	IR (%)	RD(%)	RR	OR	χ2
ДН+	86,4	27,6	**1,47**	**6,4**	**0,048**
ДР+	80,0	7,0	1,1	4,0	0,7
HbA1C > 7,5%	77,4	44,1	2,3	2,7	0,09

У пациентов в исследуемой группе IR составила 86,4%, RD — 27,6%, RR составил 1,47, OR — 6,4. Следовательно пациенты с ДН имеют повышение риска развития снижения ЦПР в 1,47 раза (**p = 0,048**, критерий χ^2).

Показатели толщины интима-медиа у пациентов с СД1 в зависимости от выраженности микрососудистых осложнений и их влияние на ЦПР

При проведении оценки значений ТИМ, отмечалось достоверное её увеличение по мере прогрессирования микрососудистых осложнений (рис 5).



** Сравнение по Крускалу-Уоллесу*

*** Критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони p<0,005*

Рисунок 5. Показатели толщины интима-медиа в зависимости от стадии микрососудистых осложнений

Отмечено достоверное увеличение размера ТИМ при оценке групп в зависимости от стадий ХБП и ДН (**p< 0,05**).

Однако, при проведении корреляционного анализа статистически значимой зависимости ЦПР от размеров ТИМ не выявлено (R= - 0,079, p= 0,62).

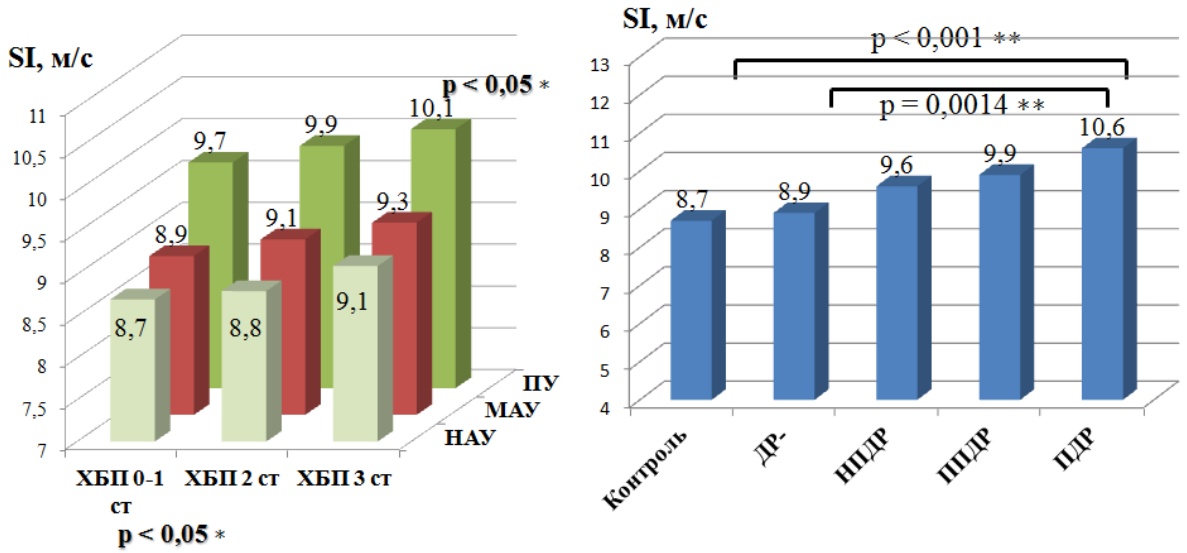
Следует отметить, что не смотря на увеличение ТИМ, её значения оставались в пределах нормальных значений для популяции. Вероятно поэтому её показатели не оказывали влияния на величину ЦПР. Отмечалась положительная корреляционная

зависимость ТИМ от возраста (**R= 0,474, p <0,001**), длительности течения СД (**R = 0,42, p= 0,006**), уровня гликированного гемоглобина (**R = 0,375, p = 0,016**), креатинина (**R = 0,417, p = 0,006**), и отрицательная корреляционная связь между ТИМ и СКФ (**R= - 0,438, p= 0,004**).

Изменение упруго-эластичных свойств артерий у больных СД 1 типа в зависимости от выраженности микрососудистых осложнений и их влияние на ЦПР

Для определения упругих свойств стенок артерий проводилась фотоплетизмография с последующим контурным анализом пульсовой волны плечевой артерии. Расчитан индекс жесткости (SI), величина которого определяется, в первую очередь, ригидностью аорты, а также индекс отражения (RI), свидетельствующий о тонусе мелких резистивных артерий.

При сравнении исследуемых групп, имелось увеличение SI по мере прогрессирования ДН и ДР (рис 6). Необходимо отметить тот факт, что увеличение значения SI практически не зависело от наличия артериальной гипертонии в группах пациентов.



** Сравнение по Крускалу-Уоллесу*

*** Критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони p<0,005*

Рисунок 6. Показатели SI у пациентов с СД 1 в зависимости от стадии микрососудистых осложнений

Отмечено достоверное увеличение размера SI при оценке групп в зависимости от стадий ХБП и ДН (**p< 0,05**).

Отмечалась положительная корреляционная связь показателями SI и ТИМ у пациентов с СД1, **R=0,32, p = 0,039**.

При сравнении показателей RI, статистически значимых различий его значений между группой СД1 и группой контроля не выявлено (табл. 8).

Таблица 8. Показатели RI у больных с СД1 и группы контроля

Показатель	Контроль (n=20)	СД1 (n=120)	Критерий достоверности различий
RI (%)	67,0 [50,1 ; 78,7]	61,4 [54,6; 74,3]	p = 0,78

Зависимости RI от стадий ДН и ДР обнаружено не было, p=0,96, p =0,58 соответственно. При проведении корреляционного анализа, статистически значимых зависимостей ЦПР от SI не наблюдалось (R = -0,21, p = 0,23), между ЦПР и RI также не было (R = -0,29, p = 0,87).

Отсутствие взаимосвязей показателей SI, RI и ТИМ с величиной ЦПР может свидетельствовать о том, что снижение реактивности мозговых сосудов у молодых пациентов с СД1 происходит не в результате структурных, атеросклеротических изменений, а в результате нарушения метаболических, нейрогенных и миогенных механизмов ауторегуляции тонуса сосудов мозга.

Влияние тяжёлых гипо- и гипергликемических состояний на развитие снижения ЦПР

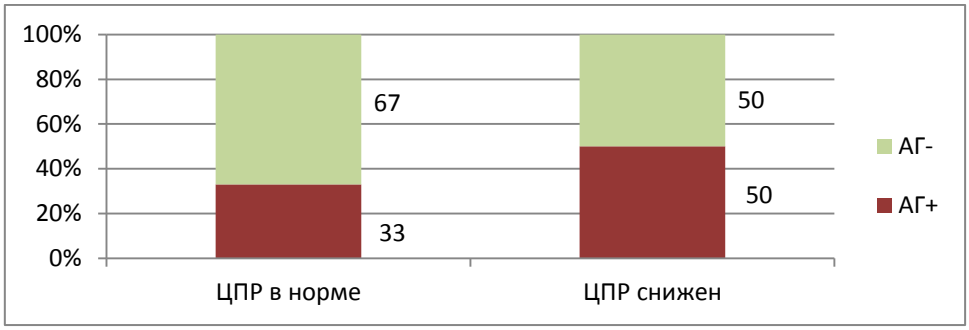
Среди 78 пациентов, которым была проведена ТКД у 18 в анамнезе отмечались эпизоды тяжёлых гипо- или гипергликемических состояний с потерей сознания. 6 человек (33,3%) указывали на тяжёлые гипогликемии, 3 человека (16,7%) – гипергликемии, 9 человек (50%) – гипо- и гипергликемии.

Была отмечена б**о**льшая частота встречаемости больных с перенесёнными комами в анамнезе (66,7%) среди пациентов со сниженным ЦПР по сравнению с группой, в которой ЦПР был нормальным (33,3%). Для более подробной оценки влияния перенесенных коматозных состояний на ЦПР необходима б**о**льшая выборка, анализ длительности и тяжести течения этих состояний, их количества, частоты повторяемости и давности.

Влияние артериальной гипертонии на ЦПР

Среди пациентов, у которых оценивался ЦПР, у 35 (45%) человек отмечалась АГ: у 20 (25,6%) – АГ 1 ст, у 11 (14%) – АГ 2 ст, у 4 (5%) – АГ 3 ст. 29 человек принимали постоянную антигипертензивную терапию: иАПФ – 23 человека, иАПФ с БАБ – 6.

Не выявлено достоверных различий в частоте встречаемости АГ у пациентов с нормальным или сниженным ЦПР (рис. 7).



p = 0,35

Рисунок 7. Распространённость артериальной гипертонии среди больных СД1 в зависимости от показателей ЦПР

Наши данные согласуются с данными литературы и объясняются существованием так называемого феномена ауторегуляции мозгового кровотока. АГ способствует сдвигу границ ауторегуляции в сторону их более высоких значений, что позволяет сохранять реактивность сосудов на прежнем уровне. Таким образом, повышение АД может долго не приводить к нарушению ауторегуляции мозгового кровотока, который длительно остается на уровне нормальных величин.

Влияние эндотелиальной дисфункции на развитие микрососудистых осложнений

Эндотелиальная функция исследована с помощью фотоплетизмографии у 120 пациентов с СД1. Проведена проба с реактивной гиперемией и оценка увеличения прироста амплитуды сигнала (ПАС) после механической окклюзии плечевой артерии в течение 5 минут. При исследовании показателей ПАС в целом, у пациентов с СД1 и группы контроля, различий не наблюдалось (табл 9).

Таблица 9. Показатели прироста амплитуды сигнала у пациентов с СД1 и группы контроля

Показатель	Контроль, n = 20	СД1, n = 120	Критерий достоверности различий
ПАС	1,8 [1,4; 1,9]	1,6 [1,1; 2,5]	p = 0,21

Однако, при детальном анализе данных теста с реактивной гиперемией нами выявлено снижение ПАС у 47 (39%) человек, увеличение ПАС у 41 (34%) человек, и у 32 (27%) человек – нормальные значения ПАС (рис. 8).

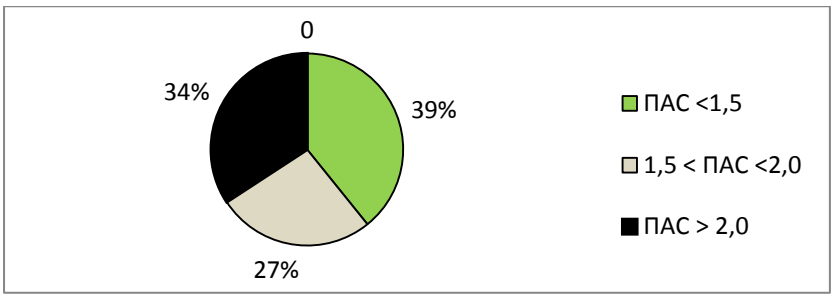


Рисунок 8. Соотношение показателей прироста амплитуды сигнала на пробе с реактивной гиперемией у пациентов с сахарным диабетом 1 типа

Было отмечено что, с увеличением стадии поражения сетчатки и почек увеличивалось количество пациентов с высокими значениями ПАС и уменьшалось – с низкими. (Рис. 9, 10).

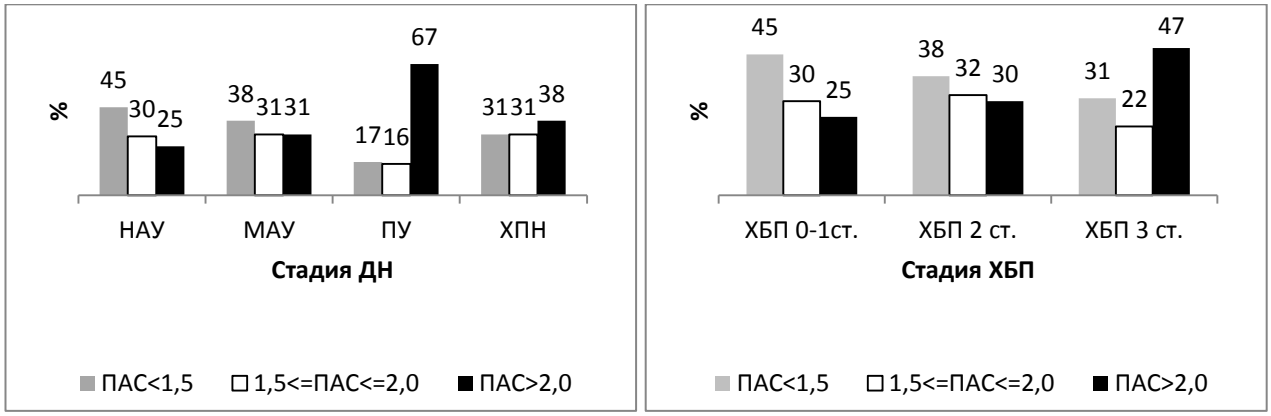


Рисунок 9. Изменение соотношения типов вазодилатации в зависимости от стадии ХБП и ДН

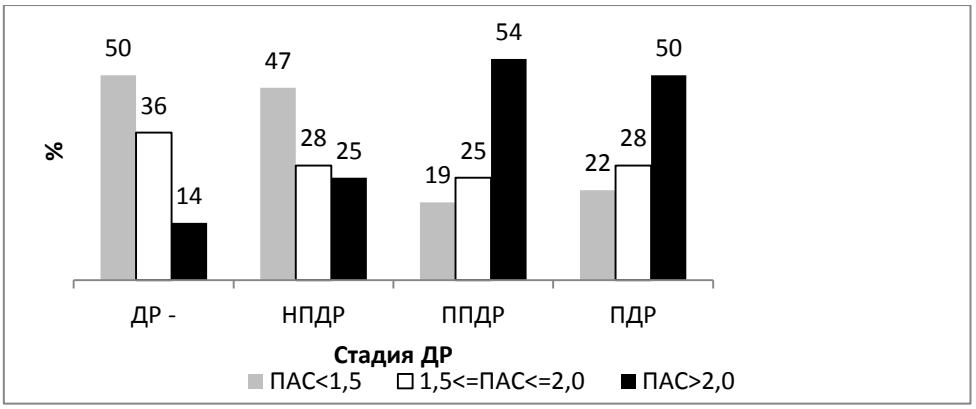


Рисунок 10. Изменение соотношения типов вазодилатации в зависимости от стадии ДР

Известно, что, недостаточная вазодилатация (ПАС <1,5) является признаком эндотелиальной дисфункции, и наблюдается даже в группе пациентов, не имеющих клинических и лабораторных признаков поражения почек и сетчатки. Однако, наряду со снижением данного показателя, у большого количества пациентов наблюдаются парадоксально высокие его значения (более чем в 2 раза), причём у пациентов с ХБП0-2ст. преобладает снижение ПАС, а у пациентов с более тяжёлым

поражением почек преобладает увеличение ПАС (**p = 0,038**, критерий χ^2); также как и у больных с НАУ и МАУ по сравнению с ПУ и ХПН (**p=0,036**, критерий χ^2); у пациентов с ДР0 и НПДР также преобладает снижение ПАС, а у пациентов с ППДР и ПДР – увеличение ПАС (**p = 0,044**, критерий χ^2).

При анализе значений показателя ПАС, превышающего целевые значения, не выявлено статистически значимых зависимостей от возраста и пола. По мере увеличения длительности заболевания отмечалось нарастание частоты выявления парадоксально высоких цифр ПАС.

Выявлена отрицательная корреляционная взаимосвязь между ПАС и СКФ (R = - 0,29, **p = 0,006**).

Есть основания полагать, что при СД и наличии гипергликемии, дислипидемии, действии окислительного стресса и нарушений цитокинового статуса система регуляции выработки оксида азота (NO) претерпевает сложные изменения. На начальных этапах повреждения сосудистого русла имеет место развитие эндотелиальной дисфункции с последующим снижением выработки эндотелиального NO. Однако при их длительном воздействии гиперпродукция NO начинает оказывать повреждающее воздействие на ткани и прогрессированию диабетических ангиопатий.

Изучение активности фактора Виллебранда у пациентов с СД1

Как известно, WBF является маркёром эндотелиальной дисфункции. При проведении анализа мы не выявили достоверной корреляционной связи между WBF и длительностью заболевания (R= 0,05, p = 0,64), уровнем гликированного гемоглобина (R= 0,08, p = 0,49). Однако, отмечена положительная корреляционная связь между активностью WBF и уровнем альбуминурии (**R= 0,427, p = 0,026**).

Показатели агрегационной активности тромбоцитов у пациентов с СД1 и группы контроля

Обследовано 110 человек (69 женщин и 68 мужчин) с СД1 и 20 человек группы контроля. 50 (45,5%) человек с НАУ (ДН-), у 60 (54,5%) человек наблюдалась ДН (ДН+); из них МАУ – у 20 (18,2%), ПУ – у 18 (16,4%), ХПН – у 22 (20%). В соответствии с классификацией ХБП, разделяли: ХБП 0-1 ст. – у 69 (62,7%) человек, ХБП 2 ст. – у 19 (17,3 %) человек, ХБП 3 ст. – у 22 (20%) человек. У 93 (84,6%) человек наблюдалась ДР (ДР+), из них у 42 (38,2%) – НПДР, у 11 (10%) – ППДР, у 40 (36,4%) – ПДР. 17 пациентов (15,4%) не имели признаков поражения сетчатки. Изучены параметры спонтанной агрегации тромбоцитов (САТ) и

индуцированной, на индукторы: аденозин-5 -дифосфат динатриваевая соль (АДФ), ристоцетин, коллаген.

При сравнении с группой контроля, значения степени и скорости спонтанной агрегации у больных с СД1 были достоверно выше, в то время как параметры индуцированной агрегации достоверно не отличались (табл. 10).

Таблица 10. Параметры спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов у больных с СД1 и группы контроля.

Показатель	Контроль, n = 20	Пациенты с СД1, n = 110	Критерий достоверности различий
Спонтанная агрегация тромбоцитов			
Степень, %	0,9 [0,4; 1,2]	1,8 [0,9; 3,0]	**p = 0,004**
Скорость, %/мин	1,3 [0,9; 1,6]	2,0 [1,4; 3,1]	**p = 0,009**
Время, с	0,4 [0,3; 0,6]	0,5 [0,3; 0,6]	p = 0,6
Индуктор Ристоцетин			
Степень агрегации, %	58,3 [55,2; 72,8]	63,8 [47,5; 84,0]	p = 0,66
Скорость агрегации, %/мин	48,5 [26,9; 65,5]	40,6 [25,9; 53,6]	p = 0,53
Время агрегации,с	4,6 [1,6; 11,4]	4,0 [2,4; 6,4]	p = 0,63
Индуктор АДФ			
Степень агрегации, %	54,6 [45,6; 68,4]	57,2 [42,0; 71,8]	p = 0,84
Скорость агрегации, %/мин	61,4 [50,6; 66,9]	53,9 [39,4; 74,2]	p = 0,4
Время агрегации,с	17,4 [11,4; 19,7]	11,7 [7,8; 15,3]	p = 0,08
Индуктор Коллаген			
Степень агрегации, %	57,4 [50,6; 60,0]	60,6 [47,8; 75,6]	p = 0,26
Скорость агрегации, %/мин	53,3 [34,2; 68,9]	45,1 [32,9; 63,5]	p = 0,46
Время агрегации,с	10,3 [6,9; 13,8]	6,9 [3,8; 9,6]	**p = 0,045**

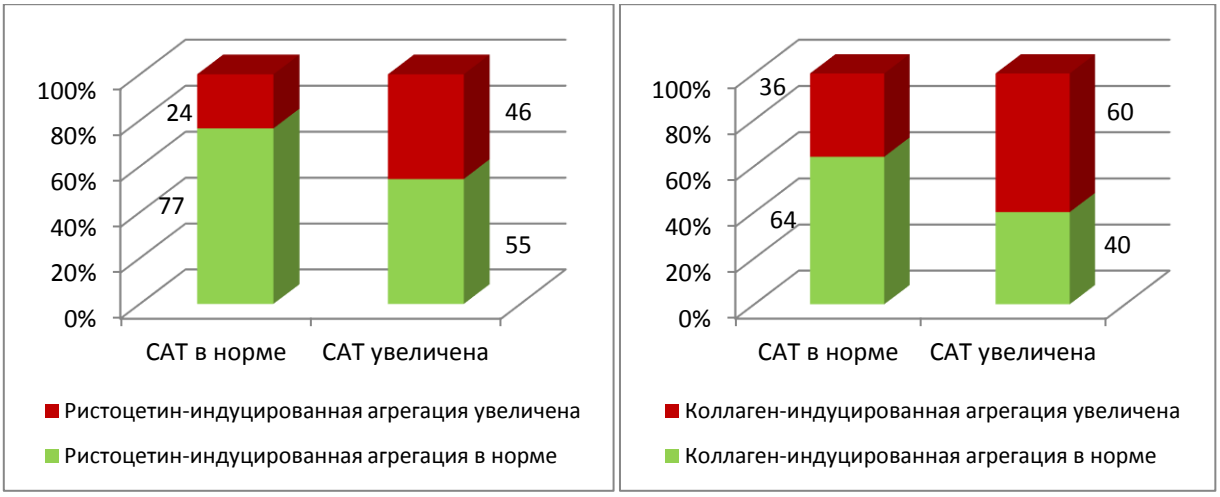
Однако, не смотря на полученные результаты, отмечались достаточно широкие колебания этих параметров. В более чем половине случаев установлено повышение степени (68,2%) и скорости (58,2%), снижение времени (21%) спонтанной агрегации тромбоцитов. При оценке параметров индуцированной агрегации тромбоцитов, отмечалось повышение степени (35,5%), скорости (12%), снижение

времени (11%) ристоцетин-индуцированной агрегации; повышение степени (24,5%), скорости (24,5%) и снижение времени (36,4%) АДФ-индуцированной агрегации; повышение степени (42%), скорости (11%) и снижение времени (37%) коллаген-индуцированной агрегации; в 23,6% случаев наблюдалось снижение степени коллаген-индуцированной агрегации.

Взаимосвязь спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов у больных с СД1

Для оценки этой взаимосвязи проведено разделение на 2 группы в зависимости от степени САТ: с нормальной и с повышенной САТ, а затем проанализированы параметры индуцированной агрегации внутри этих групп.

При оценке параметров индуцированной агрегации внутри исследуемых групп оказалось, что в группе пациентов с увеличенной САТ количество пациентов с увеличенной ристоцетин-, и коллаген-индуцированной агрегацией больше чем в группе с нормальной САТ (рис 11). Относительно АДФ-индуцированной агрегации отмечалась та же тенденция, однако она не достигала статистической значимости (p=0,2, критерий χ^2)



p = 0,032 **p = 0,041**

Рисунок 11. Показатели индуцированной агрегации тромбоцитов в зависимости от степени САТ

Таким образом, количество пациентов с нарушенной индуцированной агрегацией возрастало в группе больных с повышенной САТ относительно группы с сохранной САТ, что свидетельствует об их тесной взаимосвязи.

Однако, очевидно система гемостаза у больных с СД подвержена влиянию множества разнообразных факторов, способных нивелировать подобную связь при рассмотрении показателей тромбоцитарного гемостаза у пациентов с СД1 в целом.

Зависимость изменений агрегационных свойств тромбоцитов от показателей углеводого обмена

В зависимости от показателей уровня гликированного гемоглобина выделено несколько групп: HbAlc ≤ 7,0% - 14 человек (12,7%), HbAlc 7,1-8,0% - 20 человек (18,2%), HbAlc > 8,0% - 76 человек (69,1%).

При проведении корреляционного и попарного анализа отмечалось отсутствие зависимости показателей спонтанной и индуцированной агрегации от уровня гликированного гемоглобина.

Для определения влияния уровня гликемии на момент исследования на агрегационные свойства тромбоцитов выделены следующие группы: Гликемия натощак ≤ 6,5 ммоль/л – 56 человек (51%), гликемия натощак более 6,5 ммоль/л – 46 человек (41,8%); у 8 человек (7,2%) наблюдалась гипогликемия (< 2,8 ммоль/л). Следует отметить, что у 5 пациентов в состоянии гипогликемии отмечалось повышение степени САТ, что в целом имело достоверное различие с группой контроля (**p=0,021**); однако, наблюдались также разнонаправленные изменения параметров индуцированной агрегации. Вероятнее всего состояние гипогликемии может способствовать изменению агрегационных свойств тромбоцитов, а их выраженность зависит от длительности и частоты гипогликемий и требует дальнейшего изучения. Выявлено увеличение степени и скорости САТ в группах с нормо- и гипергликемией по сравнению с группой контроля (табл. 11).

Таблица 11. Показатели САТ в зависимости от уровня гликемии натощак

Показатель	Контроль, n = 20	СД1, гликемия ≤ 6,5 ммоль/л, n = 56	СД1 гликемия > 6,5 ммоль/л, n = 46	Критерий достоверности различий
САТ степень, %	0,9 [0,4; 1,2]	1,76 [0,98;3,2] *	1,84 [1,8; 3,3] *	***p < 0,017**
САТ скорость, %/мин	1,3 [0,9; 1,6]	2,1 [1,5; 3,87] *	2,2 [1,2; 3,8] *	***p < 0,017**
САТ время,с	0,4 [0,3; 0,6]	0,5 [0,3; 0,6]	1,1 [1,0; 1,4]	p = 0,31

** Сравнение с группой контроля*

(Критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони p < 0,017)

Т.о., очевидно, что даже в условиях нормогликемии имеется увеличение агрегационных свойств тромбоцитов у больных с СД1, которая усиливается по мере нарастания гликемии.

Относительно показателей индуцированной агрегации достоверных отличий между групп не наблюдалось. Однако, у пациентов с гликемией натощак более 7,0 ммоль/л выявлена отрицательная корреляционной связь между уровнем сахара крови и степенью АДФ-индуцированной агрегации (**R=-0,49, p = 0,009**), скоростью АДФ-индуцированной агрегации (**R =-0,42, p=0,028**), степенью ристоцетин-индуцированной агрегации (**R = -0,42, p = 0,026**). А так же наблюдалась недостоверная отрицательная корреляционная связь между уровнем гликемии и скоростью ристоцетин-индуцированной агрегации (R = -0,25, p = 0,2). Относительно коллаген-индуцированной агрегации достоверных корреляционных зависимостей от уровня гликемии натощак не наблюдалось.

Таким образом, у лиц с гипергликемией отмечается устойчивая тенденция к снижению индуцированной агрегации, что может быть связано с тем, что часть тромбоцитов уже агрегировала в кровотоке, а так же с тем, что произошло гликирование части рецепторов тромбоцитов, что приводит к снижению их чувствительности на индукторы. Сами тромбоциты, агрегируя, выделяют NO, который так же препятствует дальнейшей агрегации.

Влияние артериальной гипертонии на тромбоцитарный гемостаз

Для оценки взаимосвязи показателей агрегационных свойств тромбоцитов с наличием артериальной гипертонии проведено деление на группы:

У 57 человек (51,8%) АД было в пределах нормальных значений (АГ-), у 53 человек (48,2%) отмечалась АГ (АГ+): 29 чел (26,4%) – АГ 1 ст, 18 чел – АГ2 ст, 6 чел – АГ 3 ст.

При проведении анализа показателей САТ, отмечалось увеличение количества пациентов с повышенной степенью САТ среди больных с АГ (55,4%) по сравнению с группой без АГ (36,6%), **p = 0,003**, что свидетельствует о более тяжелых расстройствах системы гемостаза у больных с артериальной гипертонией.

При исследовании индуцированной агрегации, отмечалось увеличение степени агрегации тромбоцитов на коллаген у больных с АГ в условиях гипергликемии натощак более 7,0 ммоль/л (табл. 12).

Таблица 12. Показатели коллаген-индуцированной агрегации в зависимости от наличия АГ

Коллаген-индуцированная агрегация	АГ-, n = 16	АГ+, n = 14	Критерий достоверности различий
Степень, %	55,7 [43,5; 65,7]	80,1 [53,3; 103]	**p =0,024**
Скорость, %/мин	51,1 [29; 5,9]	64,9 [35,4; 83,4]	p = 0,055
Время, с	7,2 [4,1; 10,6]	5,2 [3,0; 9,2]	p = 0,44

Т.о., у больных с АГ наблюдается увеличение агрегационной способности плазмы, усиливающееся в условиях гипергликемии.

Влияние дислипидемии на тромбоцитарный гемостаз

Проведена оценка липидного обмена в соответствии с принятыми целевыми значениями, (ВНОК, 2004 г). У 76 человек (69%) отмечалась гиперхолестеринемия, у 26 человек (23,6%) – гипертриглицеридемия, у 72 человек (65,5%) – увеличение ЛПНП, у 19 (17,3%) – снижение ЛПВП.

При проведении анализа САТ, не отмечалось зависимости её показателей от показателей липидного обмена ($p > 0,05$).

Однако, у больных с АГ отмечалась отрицательная корреляционная связь между степенью коллаген-индуцированной агрегации и уровнем холестерина (**R = -0,37, p = 0,037**). Снижение степени агрегации на коллаген как правило отмечается при развитии выраженной степени интенсивности внутрисосудистого свёртывания. Т.о., не смотря на то, что в условиях гипергликемии натощак у больных с АГ отмечается увеличение степени коллаген-индуцированной агрегации, отрицательная корреляционная связь между ней и уровнем холестерина указывает на более выраженные нарушения у больных с СД1, имеющих АГ и гиперхолестеринемию.

Взаимосвязь показателей агрегационных свойств тромбоцитов и ЦПР

Нами установлено, что показатели САТ отличаются у больных с СД1 от общей популяции, находятся в зависимости от таких факторов как АГ и гликемия натощак, и изменяются однонаправлено (увеличиваются). В то же время, показатели индуцированной агрегации, находясь в тесной взаимосвязи с САТ, могут изменяться в сторону уменьшения в зависимости наличия АГ и от уровня гликемии натощак тем самым нивелируя их различия при анализе группы больных СД1 в целом и при

сравнении с группой контроля. Поэтому, для дальнейшего анализа взаимосвязи агрегационных свойств тромбоцитов и ЦПР мы оценивали только показатели САТ. Проведена оценка параметров спонтанной агрегации тромбоцитов между пациентами со сниженным и нормальным ЦПР (табл. 13).

Таблица 13. Параметры спонтанной агрегации тромбоцитов у пациентов с нормальным и сниженным ЦПР

Показатель	Контроль, n = 20	ЦПР ≥ 15%, n = 22	ЦПР < 15%, n = 56	Критерий достоверности различий
Степень САТ, %	0,9 [0,4; 1,2]	1,6[0,8; 2,5]	1,9[1,2;2,5] *	* **p = 0,012**
Скорость САТ, %/мин	1,3 [0,9; 1,6]	1,8[1,5;4,3]	2,5[1,9;2,6] *	* **p = 0,01**
Время САТ, с	0,4 [0,3; 0,6]	0,5[0,4; 0,8]	0,4 [0,2; 0,6]	p =0,19

* *Сравнение с группой контроля (Критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони p < 0,017)*

При попарном сравнении групп, по мере развития снижения ЦПР отмечалось увеличение степени и скорости САТ. Отмечалось увеличение степени, скорости, снижение времени САТ в группе со сниженным ЦПР относительно группы с норм ЦПР, но статистически не достоверно.

Выводы

1. У больных сахарным диабетом 1 типа с длительностью заболевания более 5 лет отмечается нарушение ауторегуляции мозгового кровотока, что обусловлено нарушением адекватного функционирования механизмов ауторегуляции сосудистого тонуса, а не структурными, атеросклеротическими изменениями.
2. Снижение церебрального перфузионного резерва прогрессирует по мере развития микрососудистых осложнений. Наличие диабетической нефропатии увеличивает риск снижения церебрального перфузионного резерва в 1,47 раза (**p = 0,048**, критерий χ^2), что указывает на имеющиеся нефро-церебральные взаимодействия.
3. Снижение церебрального перфузионного резерва у больных с перенесёнными комами в анамнезе отмечается в 66% случаев, что может свидетельствовать о влиянии перенесённой гипоксии мозга на нарушение ауторегуляции мозговой гемодинамики.
4. Имеющиеся у больных СД1 признаки утолщения артериальной стенки и увеличение жёсткости магистральных артерий прогрессируют с

увеличением длительности заболевания и развитием микрососудистых осложнений.

5. У больных СД1, не имеющих признаков поражения микроциркуляторного русла, имеет место эндотелиальная дисфункция, которая усиливается по мере развития и прогрессирования микрососудистых осложнений. Парадоксально высокий прирост амплитуды сигнала на пробе с реактивной гиперемией может свидетельствовать о наличии чрезмерно высокого базального уровня оксида азота, и указывает на высокий риск прогрессирования ангиопатий.
6. У больных СД1 имеются нарушения интенсивности внутрисосудистого свёртывания крови, наиболее информативным маркёром которого является спонтанная агрегация тромбоцитов. Показатели ристоцетин- и АДФ-индуцированной агрегации не отражают тяжесть нарушения системы гемостаза у лиц с гипергликемией натощак (более 7 ммоль/л) на момент исследования. У больных СД1 и наличием АГ отмечаются выраженные нарушения показателей внутрисосудистого свёртывания, усиливающиеся в условиях гипергликемии и гиперхолестеринемии.

Практические рекомендации

1. Больных с СД1 и диабетической нефропатией необходимо рассматривать как группу риска развития нарушения ауторегуляции мозгового кровотока.
2. Больных с СД1, имеющих пародоксально высокий вазодилатационный ответ при проведении пробы с реактивной гиперемией следует рассматривать как группу риска прогрессирования микрососудистых осложнений.
3. Для оценки выраженности внутрирососудистого свёртывания у больных с СД1 необходимо исследование тромбоцитарного гемостаза с учётом уровня гликемии на момент исследования.
4. Больных с увеличенной спонтанной агрегацией тромбоцитов следует отнести к группе повышенного риска снижения церебрального перфузионного резерва.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Кособян Е.П. Оценка состояния эндотелиальной функции и ригидности артериальной стенки у больных сахарным диабетом 1 типа на разных стадиях диабетической нефропатии/Кособян Е.П, Ярек-Мартынова И.Р, ПарфёновА.С, Болотская Л.Л., Шестакова М.В. // Сахарный диабет – 2011. – №3. – С 55-59.
2. Кособян Е.П. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии цереброваскулярного поражения у пациентов сахарным диабетом / Кособян Е.П., Ярек-Мартынова И.Р., Ясаманова А.Н., Колесникова Т.И., Мартынов М.Ю. // Сахарный диабет 2012. – №1. – С. 42-48.
3. Кособян Е.П. Оценка вазомоторной функции эндотелия и жёсткости артериальной стенки у больных сахарным диабетом 1 типа на разных стадиях диабетической нефропатии/Кособян Е.П, Ярек-Мартынова И.Р,Парфёнов А.С, Шестакова М.В. // Современная медицинская наука – 2012. – №1.– С. 117–126.
4. Кособян Е.П. Вазомоторная функция эндотелия и эластичность артериальной стенки у пациентов с сахарным диабетом 1 типа на разных стадиях диабетической ретинопатии / Кособян Е.П., Ярек-Мартынова И.Р., Парфёнов А.С., Шестакова М.В. // Проблемы эндокринологии – 2012. – № 4– в печати.
5. Кособян Е.П. Состояние мозговой гемодинамики и цереброваскулярной реактивности у больных сахарным диабетом 1 типа / Кособян Е.П., Ярек-Мартынова И.Р., Шестакова М.В., Дроздова Е.Н., Ясаманова А.Н., Мартынов М.Ю. // Журнал неврологии и психиатрии – 2012. – в печати .
6. Кособян Е.П. Церебральный перфузионный резерв и эндотелиальная функция у пациентов с сахарным диабетом 1 типа / Кособян Е.П., Ярек-Мартынова И.Р., Мартынов М.Ю., Шестакова М.В. // VI ВКЭ – Москва, 2012. – С. 140.
7. Kosobyan E.P. Cerebral Perfusion Reserve In Patients With Type 1 Diabetes Mellitus / Kosobyan E.P. Jarek-Martynowa I.R., Martinov M.Y., Yasamanova A.N., Shestakova M.V. // American Diabetes Association’s 72nd Scientific Sessions. – Philadelphia, 2012.
8. Kosobyan E.P. Arterial Stiffness And Endothelial Function In Patients With Type 1 Diabetes Mellitus / Kosobyan E.P. Jarek-Martynowa I.R., Yasamanova A.N., Parfenov A.S., Shestakova M.V. // American Diabetes Association’s 72nd Scientific Sessions. – Philadelphia, 2012.
9. Kosobyan E.P. Cerebral perfusion reserve and endothelial function in patients with type 1 diabetes mellitus / Kosobyan E.P. Jarek-Martynowa I.R., Martinov M.Y., Yasamanova A.N., Shestakova M.V. // 48th EASD Berlin, 2012.

Список сокращений

АГ	Артериальная гипертония
АД	Артериальное давление
АДФ	Аденозин-5 -дифосфат динатриваевая соль
ДН	Диабетическая нефропатия
ДР	Диабетическая ретинопатия
ОСА	Общая сонная артерия
ПАС	Прирост амплитуды сигнала
ППДР	Препролиферативная диабетическая ретинопатия
НПДР	Непролиферативная диабетическая ретинопатия
ПДР	Пролиферативная диабетическая ретинопатия
СД	Сахарный диабет
СКФ	Скорость клубочковой фильтрации
СМА	Средняя мозговая артерия
ТИМ	Толщина интима-медиа
ТКД	Транскраниальная допплерография
ЦПР	Церебральный перфузионный резерв
ХБП	Хроническая болезнь почек
ХПН	Хроническая почечная недостаточность
HbA1c	Гликированный гемоглобин
WBF	Фактор Виллебранда