

doi : 10.52485/19986173_2024_1_66

УДК 616-036.11

Муха Н.В., Говорин А.В., Филев А.П., Фетисова Н.В., Калашникова Н.М.
**АГРЕГАЦИОННАЯ ФУНКЦИЯ ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1
ТИПА ПРИ КЕТОАЦИДОЗЕ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ**

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39 а*

Цель исследования. Изучение агрегационной функции тромбоцитов в крови у больных сахарным диабетом 1 типа, осложненным кетоацидозом, в зависимости от тяжести кетоацидоза в динамике заболевания.

Материалы и методы. Обследовано 135 пациентов, больных сахарным диабетом 1 типа, осложненным кетоацидозом легкой и умеренно-тяжелой степени, в 1-е, 5-е и 10-е сутки заболевания. Средний возраст больных составил $29,2 \pm 8,9$ лет. Агрегацию тромбоцитов исследовали с использованием двуканального лазерного анализатора агрегации тромбоцитов «Биола» (модель LA230, Россия).

Результаты. Установлено, что у больных сахарным диабетом 1 типа, осложненным кетоацидозом умеренной и тяжелой степени, по сравнению с пациентами сахарным диабетом 1 типа, осложненным кетоацидозом легкой степени, резко повышена спонтанная агрегация тромбоцитов. Максимально выраженные изменения зарегистрированы в 1-е и 5-е сутки заболевания у больных с сахарным диабетом 1 типа, осложненным кетоацидозом умеренной и тяжелой степени тяжести, и в 5-е сутки у этой же когорты пациентов, осложненным кетоацидозом легкой степени.

Заключение. Клинически значимые лабораторные показатели у пациентов с сахарным диабетом 1 типа, осложненным кетоацидозом, косвенно свидетельствующие о гиперкоагуляции, требуют лекарственной коррекции.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, кетоацидоз, агрегация тромбоцитов

Mukha N.V., Govirin A.V., Filev A.P., Fetisova N.V., Kalashnikova N.M.
**PLATELET AGGREGATION FUNCTION IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS
WITH KETOACIDOSIS OF VARYING DEGREES OF SEVERITY**
Chita State Medical Academy, 39 a Gorky str., Chita, Russia, 672000

The aim of the research. To study the aggregation function of platelets in the blood of patients with type 1 diabetes mellitus complicated by ketoacidosis, depending on the severity of ketoacidosis in the dynamics of the disease.

Materials and methods. 135 patients with type 1 diabetes mellitus complicated by mild and moderate ketoacidosis were examined, respectively, on the 1st, 5th and 10th days of the disease. The average age of the patients was $29,2 \pm 8,9$ years. Platelet aggregation was studied using a Biola two-channel laser platelet aggregation analyzer (model LA230, Russia).

Results. It was found that in patients with type 1 diabetes mellitus complicated by moderate and severe ketoacidosis, spontaneous platelet aggregation was sharply increased compared with patients with type 1 diabetes mellitus complicated by mild ketoacidosis. The most pronounced changes were registered on the 1st and 5th days of the disease in patients with type 1 diabetes mellitus complicated by moderate and severe ketoacidosis, and on the 5th day in the same cohort of patients complicated by mild ketoacidosis.

Conclusion. Clinically significant laboratory parameters in patients with type 1 diabetes mellitus complicated by ketoacidosis, indirectly indicating hypercoagulation, require drug correction.

Key words: type 1 diabetes mellitus, ketoacidosis, platelet aggregation

В мире отмечается значительный рост распространенности сахарного диабета (СД) [1]. Динамика распространенности за 13-летний период (с 2010 по 2022 гг.) составила при СД 1 типа 146,0→191,0/100 тыс. населения. По различным данным, каждый третий человек в возрасте 30–50 лет, страдающий СД,

умирает от сердечно-сосудистых осложнений [1-3]. Классический вариант дебюта сахарного диабета 1 типа (СД-1) часто проявляется развитием диабетического кетоацидоза (ДКА) [4, 5]. Показано, что смертность при СД-1 типа от ДКА в среднем составляет около 5% [5]. Для больных сахарным диабетом характерно атеротромботическое состояние, обусловленное множественными нарушениями в системе гемостаза, включая эндотелиальную дисфункцию, подавление фибринолитической активности, а также различные нарушения функции тромбоцитов [6-8]. Возникающее при острой и хронической гипергликемии повышение функциональной активности тромбоцитов и снижение антитромбогенных свойств сосудистой стенки может создать условия для возникновения внутрисосудистой агрегации тромбоцитов, их адгезии к сосудистой стенке и развитию острых сосудистых осложнений [9].

Цель исследования. Изучить агрегационную функцию тромбоцитов в крови у больных СД-1, осложненным ДКА, в зависимости от тяжести кетоацидоза в динамике заболевания.

Материалы и методы. Изучение агрегационной функции проведено у 135 пациентов СД-1, осложненным кетоацидозом, в 1-е, 5-е и 10-е сутки заболевания; у 69 больных СД-1 без кетоацидоза. Контрольная группа была представлена 30 здоровыми лицами. Диагнозы СД-1, кетоацидоз и степень тяжести ДКА выставлялись на основании национальных рекомендаций по диагностике и лечению СД, базирующихся на терапевтических стандартах, принятых ВОЗ [10]. Все пациенты СД-1, осложненным ДКА, были разделены на 2 группы: ДКА легкой степени ($n=92$) и ДКА умеренной и тяжелой степени ($n=43$). Основными критериями для диагностики степени тяжести ДКА явились следующие: рН венозной крови и бикарбонаты (HCO_3^-). Средний возраст больных составил $29,2 \pm 8,9$ лет. Агрегацию тромбоцитов исследовали с использованием двуканального лазерного анализатора агрегации тромбоцитов «Биола» (модель LA230, Россия) с помощью стандартного турбидиметрического метода, а также метода, основанного на анализе флуктуаций светопропускания, вызванных случайным изменением числа частиц в оптическом канале [11].

Критериями исключения из исследования явилось наличие у пациентов тяжелой сопутствующей патологии; пролиферативной стадии ретинопатии и хронической болезни почек на стадии терминальной почечной недостаточности; возраст старше 50 лет.

Для статистической обработки данных применялся пакет статистических программ Statistica 6,0. Перед проведением расчетов все вариационные ряды тестировались на нормальность при помощи метода оценки коэффициентов асимметрии и эксцесса. Распределение практически всех вариационных рядов не подчинялось критериям нормальности, поэтому в дальнейшем в анализе применялись методы непараметрической статистики. Значимость различий между группами оценивали с помощью непараметрических критериев Краскела-Уоллиса, Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при значениях $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Уровень тромбоцитов у больных СД-1 в среднем был нормальным и не отличался от показателей группы сравнения $256,52 \pm 37,24$ и $272,21 \pm 31,16$. В группе больных СД-1, осложненным ДКА легкой степени рН крови составил 7,27 [7,26; 7,29] и уровень HCO_3^- – 16,84 [16,0; 17,62] ммоль/л, в выборке пациентов СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени: рН крови составил 7,10 [6,90; 7,17] и уровень HCO_3^- – 12,34 [9,8; 13,74] ммоль/л ($U=25,0$; $p < 0,001$ и $U=25,0$; $p < 0,001$, соответственно).

При изучении способности кровяных пластинок к образованию агрегатов в крови у больных СД-1 в динамике в зависимости от тяжести ДКА выявлено, что показатели спонтанной агрегации тромбоцитов в 1-е сутки статистически значимо отличались лишь у пациентов СД-1, осложненным ДКА умеренно-тяжелой степени (табл. 1). Установлено повышение значения среднего радиуса агрегатограмм на 50% у данной когорты пациентов по сравнению с таковым значением больных СД-1 без ДКА ($U=960,0$, $p=0,016$) и на 100% аналогичной величины здоровых лиц ($U=304,0$, $p < 0,001$).

Наряду с вышеуказанным, выявлено увеличение максимального значения степени светопропускания на 23,1% ($U=857,5$, $p=0,016$) и 320% ($U < 0,001$, $p < 0,001$) по сравнению с таковым параметром пациентов СД-1 без ДКА и контрольной группой. При этом показатели спонтанной агрегации тромбоцитов у больных СД-1, осложненным ДКА легкой степени, не отличались от показателей группы пациентов СД-1 без ДКА, но были статистически значимо выше аналогичных значений контрольной группы.

Как видно из таблицы 1, изменения спонтанной агрегации тромбоцитов у пациентов СД-1, осложненным ДКА с зависимости от степени тяжести ДКА в динамике лечения, характеризуются максимальными значениями среднего радиуса агрегатов в 1-е и 5-е сутки исследования у больных с СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени тяжести ($\chi^2=48,48$, $p<0,001$), и в 5-е сутки у пациентов СД-1, осложненным ДКА легкой степени ($\chi^2=10,71$, $p=0,005$).

При добавлении АДФ в малых дозах (2,5 мкг/мл) степень и скорость агрегации кровяных пластинок снижались в сравнении с контролем и пациентами СД-1 без ДКА в обеих группах больных СД-1, осложненным ДКА. В динамике заболевания отмечается повышение значения среднего радиуса агрегатограмм к 10-м суткам лечения у больных СД-1, осложненным ДКА легкой степени. В то время как у когорты пациентов СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени, – на 5-е сутки лечения.

Агрегация тромбоцитов у больных сахарным диабетом 1 типа, осложненным диабетическим кетоацидозом, в зависимости от тяжести кетоацидоза; Me (Q1; Q3)

Лиганд	Вид кривой	Показатель			Исследуемые группы		Группа контроля, n=30	Тестовая статистика		
					СД-1, осложненным ДКА, n=135	СД-1, без ДКА, n=69		Краскела-Уоллиса	Манна-Уитни	
					1	2				
Спонтанная агрегация	Средний радиус агрегатов	Макс. значение, ед.	легкий	1 сут.	1,2 (1,1;1,4)	1,2 (0,8;1,8)	0,9 (0,9;1,2)	H=7,03; p=0,030	U ₁₋₂ =1017,0, p ₁₋₂ =0,268; U ₁₋₃ =462,0, p ₁₋₃ =0,023.	
			тяжелый		1,8 (1,2;2,4)			H=5,19; p=0,016	U ₁₋₂ =960,0, p ₁₋₂ =0,016; U ₁₋₃ =304,0, p ₁₋₃ <0,001.	
			легкий	5 сут.	1,6 (1,0;1,9)			H=10,44; p=0,005	U ₁₋₂ =998,5, p ₁₋₂ =0,214; U ₁₋₃ =361,5, p ₁₋₃ =0,001.	
			тяжелый		1,7 (1,6;1,9)			H=31,94; p<0,001	U ₁₋₂ =601,5, p ₁₋₂ =0,001; U ₁₋₃ =63,5, p ₁₋₃ <0,001.	
			легкий	10 сут.	1,2 (1,1;1,7)			H=12,87; p=0,002	U ₁₋₂ =1018,5; p ₁₋₂ =0,273; U ₁₋₃ =302,0, p ₁₋₃ <0,001.	
			тяжелый		1,1 (0,9; 1,4)			H=5,12; p=0,077	U ₁₋₂ =852,5, p ₁₋₂ =0,258; U ₁₋₃ =451,0, p ₁₋₃ =0,140.	
		Макс. наклон, ед./мин.	легкий	1 сут.	0,3 (0,1; 0,5)	0,9 (0,4;1,2)	0,4 (0,3;0,8)	H=21,27; p<0,001	U ₁₋₂ =532,5, p ₁₋₂ <0,001; U ₁₋₃ =535,0, p ₁₋₃ =0,134.	
			тяжелый		0,5 (0,3; 0,7)			H=6,77; p=0,034	U ₁₋₂ =843,0, p ₁₋₂ =0,017; U ₁₋₃ =476,0, p ₁₋₃ =0,242.	
			легкий	5 сут.	1,2 (0,3; 2,1)			H=15,34; p<0,001	U ₁₋₂ =843,0, p ₁₋₂ =0,018; U ₁₋₃ =341,0, p ₁₋₃ <0,001.	
			тяжелый		1,7 (0,8; 2,5)			H=28,52; p<0,001	U ₁₋₂ =517,5; p ₁₋₂ <0,001; U ₁₋₃ =182,0, p ₁₋₃ <0,001.	
			легкий	10 сут.	0,2 (0,1; 0,8)			H=9,98; p=0,007	U ₁₋₂ =765,0, p ₁₋₂ =0,003; U ₁₋₃ =622,0, p ₁₋₃ =0,566.	
			тяжелый		0,3 (0,2; 0,7)			H=10,09; p=0,006	U ₁₋₂ =640,0, p ₁₋₂ =0,004; U ₁₋₃ =490,0, p ₁₋₃ =0,318.	
	Степень светотромбоцитоза	Макс. значение, %	легкий	1 сут.	2,7 (2,1; 3,5)	2,6 (1,0;3,9)	0 (0,0; 0,0)	H=59,53; p<0,001	U ₁₋₂ =1089,5, p ₁₋₂ =0,560; U ₁₋₃ <0,001, p ₁₋₃ <0,001.	
			тяжелый		3,2 (2,4; 3,1)			H=58,94; p<0,001	U ₁₋₂ =857,5, p ₁₋₂ =0,016; U ₁₋₃ <0,001, p ₁₋₃ <0,001.	
			легкий	5 сут.	2,9 (2,7; 4,0)			H=70,15; p<0,001	U ₁₋₂ =1609,5, p ₁₋₂ =0,051; U ₁₋₃ <0,001, p ₁₋₃ <0,001.	
			тяжелый		2,5 (1,9; 5,8)			H=60,81; p<0,001	U ₁₋₂ =743,5, p ₁₋₂ =0,043; U ₁₋₃ =456,5, p ₁₋₃ =0,160.	
			легкий	10 сут.	2,9 (1,3; 5,6)			H=62,24; p=0,014	U ₁₋₂ =884,0, p ₁₋₂ =0,038; U ₁₋₃ <0,001, p ₁₋₃ <0,001.	
			тяжелый		1,67 (0,9; 5,7)			H=59,24; p<0,001	U ₁₋₂ =836,0, p ₁₋₂ =0,206; U ₁₋₃ <0,001, p ₁₋₃ <0,001.	
		Макс. наклон, %/мин.	легкий	1 сут.	2,3 (1,4; 2,7)	2,0 (1,5;2,4)	0,6 (0,5;0,7)	H=57,21; p<0,001	U ₁₋₂ =974,5, p ₁₋₂ =0,157; U ₁₋₃ =27,0, p ₁₋₃ <0,001.	
			тяжелый		3,8 (3,7; 4,1)			H=95,27; p<0,001	U ₁₋₂ =33,0, p ₁₋₂ <0,001; U ₁₋₃ <0,001, p ₁₋₃ <0,001.	
			легкий	5 сут.	2,8 (1,8; 3,5)			H=67,71; p<0,001	U ₁₋₂ =652,0, p ₁₋₂ <0,001; U ₁₋₃ <0,001, p ₁₋₃ <0,001.	
			тяжелый		2,9 (3,7; 4,1)			H=60,91; p<0,001	U ₁₋₂ =559,0, p ₁₋₂ <0,001; U ₁₋₃ =36,0, p ₁₋₃ <0,001.	
			легкий	10 сут.	2,8 (2,3; 3,3)			H=71,99; p<0,001	U ₁₋₂ =505,0, p ₁₋₂ <0,001; U ₁₋₃ =13,5, p ₁₋₃ <0,001.	
			тяжелый		3,4 (2,6; 4,6)			H=78,32; p<0,001	U ₁₋₂ =280,0, p ₁₋₂ <0,001; U ₁₋₃ <0,001, p ₁₋₃ <0,001.	

Примечание: n - число обследованных; H – критерий Краскела-Уоллиса; U – критерий Манна-Уитни; p - уровень значимости достоверных различий.

Лиганд	Вид кривой	Показатель			Исследуемые группы		Группа контроля, n=30	Тестовая статистика		
					СД-1, осложненным ДКА, n=135	СД-1, без ДКА, n=69		Краскела-Уоллиса	Манна-Уитни	
					1	2	3			
АДФ 2,5 мкг/мл	Средний радиус агрегатов	Макс. значение, ед.	легкий	1 сут.	4,5 (2,5; 6,5)	6,2 (3,7;7,1)	6,2 (3,7;7,1)	H=51,88; p<0,001	U ₁₋₂ =914,0, p ₁₋₂ =0,064; U ₁₋₃ =79,0, p ₁₋₃ <0,001.	U₂₋₃=42,0, p₂₋₃<0,001.
			тяжелый		4,9 (2,2; 5,5)			H=55,28; p<0,001	U ₁₋₂ =703,0, p ₁₋₂ =0,018; U ₁₋₃ =38,0, p ₁₋₃ <0,001.	
			легкий	5 сут.	4,8 (3,5; 5,4)			H=49,01; p<0,001	U ₁₋₂ =806,5, p ₁₋₂ =0,008; U ₁₋₃ =129,0, p ₁₋₃ <0,001.	
			тяжелый		5,8 (4,5; 6,7)			H=47,67; p<0,001	U ₁₋₂ =948,0, p ₁₋₂ =0,730; U ₁₋₃ =83,0, p ₁₋₃ <0,001.	
			легкий	10 сут.	5,2 (4,07; 6,4)			H=41,36; p<0,001	U ₁₋₂ =1024,0, p ₁₋₂ =0,291; U ₁₋₃ =44,0, p ₁₋₃ <0,001.	
			тяжелый		4,5 (4,4; 5,5)			H=57,95; p<0,001	U ₁₋₂ =749,0, p ₁₋₂ =0,029; U ₁₋₃ =44,0, p ₁₋₃ <0,001..	
		Макс. наклон, ед./мин.	легкий	1 сут.	11,3 (4,9; 15,9)	20,2 (15,6;21,9)	9,44 (8,26;9,87)	H=45,10; p<0,001	U ₁₋₂ =706,0, p ₁₋₂ =0,001; U ₁₋₃ =219,0, p ₁₋₃ <0,001.	U₂₋₃=13,0, p₂₋₃<0,001.
			тяжелый		9,3 (4,5; 12,1)			H=66,14; p<0,001	U ₁₋₂ =401,0, p ₁₋₂ <0,001; U ₁₋₃ =55,0, p ₁₋₃ <0,001.	
			легкий	5 сут.	9,3 (6,9; 15,4)			H=43,05; p<0,001	U ₁₋₂ =486,0, p ₁₋₂ <0,001; U ₁₋₃ =130,0, p ₁₋₃ <0,001.	
			тяжелый		14,1 (6,9; 15,6)			H=62,67; p<0,001	U ₁₋₂ =854,0, p ₁₋₂ =0,264; U ₁₋₃ =165,0, p ₁₋₃ <0,001.	
			легкий	10 сут.	18,1 (10,5; 21,4)			H=49,62; p<0,001	U ₁₋₂ =927,0, p ₁₋₂ =0,079; U ₁₋₃ =125,0, p ₁₋₃ <0,001.	
			тяжелый		14,9 (11,9; 19,3)			H=43,58; p<0,001	U ₁₋₂ =774,0, p ₁₋₂ =0,076; U ₁₋₃ =166,0, p ₁₋₃ <0,001.	
	Степень светопропускания	Макс. значение, %	легкий	1 сут.	54,2 (29,5; 75,3)	69,8 (48,9;88,5)	57,4 (44,7;61,4)	H=12,41; p<0,001	U ₁₋₂ =685,0, p ₁₋₂ <0,001; U ₁₋₃ =669,0, p ₁₋₃ =0,941.	U₂₋₃=402,0, p₂₋₃=0,029.
			тяжелый		62,3 (38,6; 67,9)			H=8,93; p=0,011	U ₁₋₂ =664,0, p ₁₋₂ =0,007; U ₁₋₃ =478,0, p ₁₋₃ =0,253.	
			легкий	5 сут.	27,5 (19,6; 46,6)			H=20,43; p<0,001	U ₁₋₂ =577,0, p ₁₋₂ <0,001; U ₁₋₃ =462,0, p ₁₋₃ =0,023.	
			тяжелый		63,3 (12,3; 78,6)			H=3,57; p=0,168	U ₁₋₂ =953,0, p ₁₋₂ =0,761; U ₁₋₃ =484,0, p ₁₋₃ =0,284.	
			легкий	10 сут.	65,9 (41,1; 76,5)			H=8,55; p=0,014	U ₁₋₂ =921,5, p ₁₋₂ =0,072; U ₁₋₃ =441,0, p ₁₋₃ =0,013.	
			тяжелый		66,1 (34,3; 72,6)			H=6,74; p=0,034	U ₁₋₂ =749,0, p ₁₋₂ =0,048; U ₁₋₃ =474,0, p ₁₋₃ =0,233.	
		Макс. наклон, %/мин.	легкий	1 сут.	35,9 (20,1; 69,3)	67,2 (55,5;77,9)	55,8 (49,5;67,5)	H=19,24; p<0,001	U ₁₋₂ =629,0, p ₁₋₂ <0,001; U ₁₋₃ =404,0, p ₁₋₃ =0,004.	U₂₋₃=411,0, p₂₋₃=0,038.
			тяжелый		36,2 (19,7; 56,8)			H=34,66; p<0,001	U ₁₋₂ =264,0, p ₁₋₂ <0,001; U ₁₋₃ =232,0, p ₁₋₃ <0,001.	
			легкий	5 сут.	44,6 (32,2; 54,5)			H=33,34; p<0,001	U ₁₋₂ =409,0, p ₁₋₂ <0,001; U ₁₋₃ =363,0, p ₁₋₃ =0,001.	
			тяжелый		31,9 (23,6; 55,3)			H=31,38; p<0,001	U ₁₋₂ =359,0, p ₁₋₂ <0,001; U ₁₋₃ =296,0, p ₁₋₃ <0,001.	
			легкий	10 сут.	47,9 (35,9; 67,8)			H=19,13; p<0,001	U ₁₋₂ =597,5; p ₁₋₂ <0,001; U ₁₋₃ =463,0, p ₁₋₃ =0,024.	
			тяжелый		49,9 (23,3; 65,7)			H=6,71; p=0,035	U ₁₋₂ =724,0, p ₁₋₂ =0,029; U ₁₋₃ =482,0, p ₁₋₃ =0,273.	

Примечание: n - число обследованных; H – критерий Краскела-Уоллиса; U – критерий Манна-Уитни; p - уровень значимости достоверных различий.

Лиганд	Вид кривой	Показатель			Исследуемые группы		Группа контроля, n=30	Тестовая статистика		
					СД-1, осложнен-ным ДКА, n=135	СД-1, без ДКА, n=69		Краскела-Уоллиса	Манна-Уитни	
					1	2			3	
АДФ 10 мкг/мл	Средний радиус агрегатов	Макс. значение, ед.	легкий	1 сут.	7,2 (3,6; 8,7)	4,64 (4,04;6,34)	9,70 (7,22;11,50)	H=36,88; p<0,001	U₁₋₂=844,5, p₁₋₂=0,014; U₁₋₃=330,0, p₁₋₃<0,001.	U₂₋₃=45,0, p₂₋₃<0,001.
			тяжелый		6,3 (4,1; 10,8)			H=31,13; p<0,001	U₁₋₂=776,0, p₁₋₂=0,015; U₁₋₃=357,0, p₁₋₃=0,009.	
			легкий	5 сут.	4,6 (3,3; 8,9)			H=37,18; p<0,001	U₁₋₂=1086,0, p₁₋₂=0,543; U₁₋₃=245,0, p₁₋₃<0,001.	
			тяжелый		6,4 (5,7; 7,9)			H=56,69; p<0,001	U₁₋₂=409,0, p₁₋₂<0,001; U₁₋₃=185,0, p₁₋₃<0,001.	
			легкий	10 сут.	5,2 (3,9; 7,6)			H=37,30; p<0,001	U₁₋₂=1049,5, p₁₋₂=0,383; U₁₋₃=250,5, p₁₋₃<0,001.	
			тяжелый		5,2 (4,2; 9,4)			H=42,39; p<0,001	U₁₋₂=821,0, p₁₋₂=0,165; U₁₋₃=164,0, p₁₋₃<0,001.	
		Макс. наклон, ед./мин.	легкий	1 сут.	16,6 (13,1; 22,6)	8,89 (4,64;12,6)	28,2 (23,45;36,72)	H=60,04; p<0,001	U₁₋₂=582,0, p₁₋₂<0,001; U₁₋₃=188,0, p₁₋₃<0,001.	U₂₋₃<0,0001, p₂₋₃<0,001.
			тяжелый		11,6 (10,2; 18,6)			H=55,44; p<0,001	U₁₋₂=620,0, p₁₋₂=0,002; U₁₋₃=866,0, p₁₋₃<0,001.	
			легкий	5 сут.	9,7 (5,3; 11,3)			H=45,12; p<0,001	U₁₋₂=806,5, p₁₋₂=0,012; U₁₋₃=264,0, p₁₋₃<0,001.	
			тяжелый		16,1 (9,5; 22,8)			H=62,67; p<0,001	U₁₋₂=418,0, p₁₋₂<0,001; U₁₋₃=118,0, p₁₋₃<0,001.	
			легкий	10 сут.	12,3 (6,1; 16,2)			H=50,13; p<0,001	U₁₋₂=803,0, p₁₋₂=0,008; U₁₋₃=200,0, p₁₋₃<0,001.	
			тяжелый		14,5 (10,9; 18,4)			H=60,95; p<0,001	U₁₋₂=436,0, p₁₋₂<0,001; U₁₋₃=158,0, p₁₋₃<0,001.	
	Степень светотромбоцитоза	Макс. значение, %	легкий	1 сут.	32,6 (21,4; 46,6)	28,6 (23,6;35,6)	48,1 (40,2;59,1)	H=26,68; p<0,001	U₁₋₂=977,0, p₁₋₂=0,162; U₁₋₃=320,5, p₁₋₃<0,001.	U₁₋₂=143,5, p₁₋₂<0,001;
			тяжелый		44,1 (30,5; 65,3)			H=33,49; p<0,001	U₁₋₂=454,0, p₁₋₂<0,001; U₁₋₃=456,0, p₁₋₃=0,160.	
			легкий	5 сут.	43,0 (32,1; 63,8)			H=31,98; p<0,001	U₁₋₂=558,5, p₁₋₂<0,001; U₁₋₃=591,0, p₁₋₃=0,367.	
			тяжелый		42,6 (37,9;51,9)			H=39,23; p<0,001	U₁₋₂=365,0, p₁₋₂<0,001; U₁₋₃=433,0, p₁₋₃=0,091.	
			легкий	10 сут.	35,8 (25,8; 48,9)			H=22,51; p<0,001	U₁₋₂=829,5, p₁₋₂=0,011; U₁₋₃=504,0, p₁₋₃=0,069.	
			тяжелый		31,5 (16,9; 35,9)			H=32,06; p<0,001	U₁₋₂=749,0, p₁₋₂=0,048; U₁₋₃=167,0, p₁₋₃<0,001.	
		Макс. наклон, %/мин.	легкий	1 сут.	66,8 (35,7; 83,5)	36,9 (26,7;49,0)	80,7 (73,2;89,0)	H=34,08; p<0,001	U₁₋₂=686,0, p₁₋₂<0,001; U₁₋₃=580,0, p₁₋₃=0,308.	U₂₋₃=29,0, p₂₋₃<0,001.
			тяжелый		45,6 (28,8; 72,9)			H=34,61; p<0,001	U₁₋₂=670,0, p₁₋₂=0,009; U₁₋₃=390,0, p₁₋₃=0,027.	
			легкий	5 сут.	71,1 (44,9; 79,6)			H=54,38; p<0,001	U₁₋₂=458,0, p₁₋₂<0,001; U₁₋₃=339,0, p₁₋₃<0,001.	
			тяжелый		58,4 (41,9; 72,5)			H=56,18; p<0,001	U₁₋₂=475,0, p₁₋₂<0,001; U₁₋₃=151,0, p₁₋₃<0,001.	
			легкий	10 сут.	51,7 (34,3; 77,7)			H=41,36; p<0,001	U₁₋₂=818,0, p₁₋₂=0,008; U₁₋₃=289,0, p₁₋₃<0,001.	
			тяжелый		56,3 (52,1; 80,8)			H=50,09; p<0,001	U₁₋₂=724,0, p₁₋₂=0,029; U₁₋₃=308,0, p₁₋₃=0,001.	

Примечание: n - число обследованных; H – критерий Краскела-Уоллиса; U – критерий Манна-Уитни; p - уровень значимости достоверных различий.

При использовании в качестве индуктора агрегации тромбоцитов АДФ в больших дозах (10 мкг/мл) степень и скорость агрегации кровяных пластинок снижались в сравнении с контролем в обеих группах больных СД-1, осложненным ДКА. Так, максимальное значение среднего радиуса агрегатограмм в 1-е сутки лечения было выше на 55,2% ($U=844,5$, $p<0,001$) и на 35,7% ($U=776,0$, $p=0,015$) у пациентов СД-1, осложненным ДКА легкой и умеренно-тяжелой степени, соответственно, по сравнению с таковым значением больных СД-1 без ДКА. В динамике заболевания отмечается снижение значения среднего радиуса агрегатограмм к 10-м суткам лечения у больных СД-1, осложненным ДКА, независимо от тяжести ДКА.

Таким образом, нами установлено, что у больных СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени, по сравнению с пациентами СД-1, осложненным ДКА легкой степени, резко повышена спонтанная агрегация тромбоцитов. Если судить по среднему радиусу агрегатов, то спонтанная агрегация у больных СД-1, осложненным ДКА умеренной и тяжелой степени, осуществляется более интенсивно. В то же время у них, по сравнению с больными СД-1, осложненным ДКА легкой степени, величины, характеризующие степень светопропускания, оказались сниженными. При использовании в качестве индуктора агрегации тромбоцитов АДФ в малых дозах при СД-1 у больных СД-1 независимо от степени тяжести, ДКА была сниженной, что объясняется наличием в кровотоке большого числа конгломератов из кровяных пластинок. В то же время при добавлении в кровь АДФ в больших дозах (10 мкг/мл) агрегация тромбоцитов у данной когорты пациентов оставалась сниженной в сравнении с здоровыми лицами, но была повышена в сравнении с больными СД-1 без ДКА.

В литературе имеется достаточно много противоречивых работ, демонстрирующих агрегационную функцию тромбоцитов у больных СД [11-14]. Так, Б.И. Кузник в своих исследованиях продемонстрировал данные, свидетельствующие о том, что при СД-1 АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов снижена. При этом автор связывает уменьшение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у больных СД-1 с повышенной их спонтанной агрегацией [12].

Ю.В. Нелаева также установила снижение АДФ-индуцированной агрегации на 23% по сравнению с показателями здоровых лиц наряду с снижением абсолютного количества тромбоцитов. При этом автор отмечает, что интенсивность тромбоцитарно-коагуляционных изменений наиболее выражена у больных СД-1 типа с диабетической нефропатией на стадии микроальбуминурии [13].

В то же время И.П. Краснопевцевой установлено ускорение АДФ-индуцированной агрегации у пациентов СД-1 в среднем на 15% в сравнении с показателями у здоровых людей [14].

Необходимо отметить, что сдвиг pH в кислую сторону оказывает выраженное влияние на агрегацию тромбоцитов. В опытах *in vitro*, проведенных Е.В. Альфонсовой и Б.И. Кузником, показано, что выраженные изменения агрегации наблюдались при сдвиге pH пробы 7,28 и ниже, при этом появляется спонтанная агрегация тромбоцитов, происходит снижение концентрации фибриногена и нарастание РМФК. Увеличение глубины и продолжительности ацидоза приводит к развитию вторичной гипокоагуляции, при этом удлиняются основные параметры и снижается амплитуда тромбоэластограммы [12].

Метаболические сдвиги, возникающие в организме на фоне ацидоза, являются причиной снижения электрокинетического потенциала тромбоцитов, что увеличивает их взаимное склеивание и нарушение микрокровотока вследствие образования агрегатов [12]. Диабетический кетоацидоз, вероятно, по этому же механизму способствует адгезии тромбоцитов к поверхности эндотелия.

Таким образом, гиперкоагуляция, которая сопровождает кислую среду крови, характеризуется увеличением активности плазменных факторов, более быстрой полимеризацией фибрина, нарушением процессов дезагрегации, понижением электрокинетического потенциала тромбоцитов, что лежит в основе развития диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови [12].

Механизм формирования внутрисосудистого тромбообразования является одним из важнейших звеньев патологических процессов, лежащих в основе нарушения микроциркуляции.

Выводы. Полученные результаты следует учитывать при лечении кетоацидоза у больных СД-1, в частности в проведении антиагрегантной терапии, когда клинически значимые лабораторные показатели косвенно свидетельствуют о гиперкоагуляции.

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

Муха Н.В. – 45% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, сбор данных, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, техническое редактирование).

Говорин А.В. – 40% (разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Филев А.П. – 5% (техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Фетисова Н.В. – 5% (техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Калашникова Н.М. – 5% (техническое редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Материалы статьи соответствуют научным специальностям:

3.1.18. Внутренние болезни.

3.1.20. Кардиология.

Список литературы:

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. Сахарный диабет. 2023. 26 (2). 104-123.
2. Tsai H.C., Hsu P.S., Pan L.F., et al. The Presence of Diabetes Mellitus or Pre-diabetes Mellitus Increases Mortality from Heart Disease in a Taiwanese Population: A 10-year Follow-Up Study. BMC Cardiovasc Disord. 2023. 23. 375.
3. Haji M., Erqou S., Fonarow G.C., Echouffo-Tcheugui J.B. Type 1 diabetes and risk of heart failure: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract. 2023 Aug. 202. 110805.
4. Baechle C., Eckert A., Kamrath C., Neu A., Manuwald U., Thiele-Schmitz S., et al. Incidence and presentation of new-onset type 1 diabetes in children and adolescents from Germany during the COVID-19 pandemic 2020 and 2021: Current data from the DPV Registry. Diabetes Res Clin Pract. 2023 Mar. 197.
5. Быков Ю.В. Диабетический кетоацидоз у детей и подростков: от патофизиологии до профилактики. Забайкальский медицинский вестник: электронное научное издание. – 2021. 2. 85–95.
6. Siddiqi L., VanAarsen K., Iansavichene A., Yan J. Risk factors for adverse outcomes in adult and pediatric patients with hyperglycemia presenting to the emergency department: a systematic review. Can J Diabetes. 2019. 43. 361-9.
7. Аметов А.С., Соловьева О.Л. Нарушения в системе гемостаза при сахарном диабете и пути их коррекции при назначении комбинированной терапии Диабетоном МВ и метформином. Сахарный диабет. 2007. 10 (3). 33-39.
8. Муха Н.В. Агрегационная способность тромбоцитов у больных сахарным диабетом 1 типа, осложненным кетоацидозом. Забайкальский медицинский вестник: электронное научное издание. 2016. 4. 7–10.
9. Полянцев А.А., Фролов Д.В., Линченко Д.В., Скобельдина Т.А., Ованенко В.С. Нарушения гемостаза у больных сахарным диабетом. Вестник ВолГМУ. 2017. 3 (63). 16-22.
10. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Шамхалова М.Ш., Никонова Т.В. и др. Сахарный диабет 1 типа у взрослых. Сахарный диабет. 2020. 23 (1S). 42-114.
11. Мирзаев К.Б., Андреев Д.А., Сычев Д.А. Оценка агрегации тромбоцитов в клинической практике. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015. 11 (1). 85–91.
12. Альфонсова Е.В., Кузник Б.И. Влияние метаболического ацидоза на состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, свертывания крови и фибринолиз. Современные проблемы науки и образования: электронный научный журнал. 2014. 6. 46-47.

13. Нелаева Ю.В. Гемостатические изменения у больных сахарным диабетом 1 типа с диабетической нефропатией. Возможности коррекции альфа-липоевой кислотой. [диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук]. Москва, 2005.
14. Краснопевцева И.П., Бондарь И.А., Пикалов И.В. Особенности сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза у больных сахарным диабетом первого типа. Медицина и образование в Сибири. 2013. 3. 11.

References:

1. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A., Sazonova D.V., Mokrysheva N.G. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. Diabetes mellitus. 2023. 26 (2). 104–123. in Russian.
2. Tsai H.C., Hsu P.S., Pan L.F., et al. The Presence of Diabetes Mellitus or Pre-diabetes Mellitus Increases Mortality from Heart Disease in a Taiwanese Population: A 10-year Follow-Up Study. BMC Cardiovasc Disord. 2023. 23. 375.
3. Haji M., Erqou S., Fonarow G.C., Echouffo-Tcheugui J.B. Type 1 diabetes and risk of heart failure: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract. 2023 Aug. 202. 110805.
4. Baechle C., Eckert A., Kamrath C., Neu A., Manuwald U., Thiele-Schmitz S., et al. Incidence and presentation of new-onset type 1 diabetes in children and adolescents from Germany during the COVID-19 pandemic 2020 and 2021: Current data from the DPV Registry. Diabetes Res Clin Pract. 2023 Mar. 197.
5. Bykov Yu.V. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents: from pathophysiology to prevention. Zabaikalsky Medical Vestnik: electronic scientific publication. 2021. 2. 85–95. in Russian.
6. Siddiqi L., VanAarsen K., Iansavichene A., Yan J. Risk factors for adverse outcomes in adult and pediatric patients with hyperglycemia presenting to the emergency department: a systematic review. Can J Diabetes. 2019. 43. 361-9.
7. Ametov A.S., Solov'eva O.L. Disorders in the hemostatic system in diabetes mellitus and ways to correct them when prescribing combination therapy with Diabeton MV and metformin. Diabetes mellitus. 2007. 10 (3). 33-39. in Russian.
8. Mucha N.V. Platelet aggregation in patients with diabetes type 1 diabetes complicated by ketoacidosis. Zabaikalsky Medical Vestnik: electronic scientific publication. 2016. 4. 7–10. in Russian.
9. Poliantsev A.A., Frolov D.V., Linchenko D.V., Skobeldina T.A., Ovanenko V.S. Hemostatic disorders in patients with diabetes mellitus. Vestnik VolGMU. 2017. 3 (63). 16–22. in Russian.
10. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y., Shamkhalova M.S., Nikonova T.V. Diabetes mellitus type 1 in adults. Diabetes mellitus. 2020. 23 (1S). 42-114. in Russian.
11. Mirzaev K.B., Andreev D.A., Sychev D.A. Evaluation of platelet aggregation in clinical practice. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2015. 11 (1). 85–91. in Russian.
12. Alfonsova E.V., Kuznik B.I. Effect of metabolic acidosis on the state of the vascular-platelet hemostasis, blood coagulation and fibrinolysis. Scientific review. Medical Sciences. 2014. 6. 46–47. in Russian.
13. Nelaeva Yu.V. Hemostatic changes in patients with type 1 diabetes mellitus with diabetic nephropathy. Possibilities of correction with alpha-lipoic acid. [dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2005. in Russian.
14. Krasnopevtseva I.P., Bondar I.A., Pikalov I.V. Features of vascular platelet and coagulative hemostasis at patients with diabetes mellitus of 1 type. Medicine and education in Siberia. 2013. 3. 11. in Russian.