

Таблица 2
Влияние токоферола на показатели ИРИ (в мкЕД/мл) у
больных ИНСД

Вид терапии	Исходные значения	Доза токоферола	
		600 мг	1200 мг
Диета	7,2±0,8	16,8±3,31	42,4±4,16
Предиан	5,3±0,7	14,8±2,16	39,1±3,9
Глибенкламид	4,9±0,8	13,9±2,32	37,4±4,1

Примечание. Достоверность различий в сравнении с исходными значениями $p < 0,001$ во всех случаях.

повышению ($p < 0,05$), увеличение этой дозы до 1200 мг достоверно ($p < 0,01$) активизировало показатели СОД.

Кроме того, мы изучали влияние больших доз витамина Е на функцию поджелудочной железы (стимуляция ИРИ) у больных сахарным диабетом II типа, находившихся на диете, и у больных, получивших пероральные препараты (табл. 2). Установлено, что при приеме токоферола ацетата в суточной дозе 600 мг в день в течение 2-х нед уровень ИРИ повышается в среднем от 5,3 до 17,7 мкЕД/мл ($p < 0,001$). При использовании в дозе 1200 мг в день токоферола ацетат давал хороший терапевтический эффект. Так, в группе больных, получавших сульфамидные препараты — предиа и глибенкламид, показатели ИРИ в крови увеличились соответственно до 39,4 и 37,4 мкЕД/мл, а в группе больных, находившихся на диете, показатели ИРИ в крови увеличились до 42,4 мкЕД/мл ($p < 0,001$).

Таким образом, полученные данные указывают на целесообразность добавления витамина Е к традиционной терапии больных сахарным диабетом.

Выводы

1. У больных сахарным диабетом II типа выявлена активация процессов ПОЛ независимо от длительности заболевания и проводимой тера-

пии. Эти нарушения более выражены у больных с микроангиопатией.

2. Применение больших доз токоферола ацетата (600 и 1200 мг) стимулирует инсулин-продуцирующую функцию поджелудочной железы.

3. На фоне приема больших доз витамина Е выявлена тенденция к нормализации показателей ПОЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Владимиров Ю. А., Арчаков А. И. Перекисные окисления липидов в биологических мембранах. — М., 1972.
2. Гаврилов В. Д., Мишкорудной М. И. // Лаб. дело. — 1983. — № 3. — С. 33.
3. Дедов И. И., Горелышева В. А. и др. // Пробл. эндокринолог. — 1992. — Т. 38, № 6. — С. 32—33.
4. Ефимов А. С. // Там же. — 1985. — № 1. — С. 6—9.
5. Ефимов А. С. // Там же. — № 5. — С. 55—59.
6. Звершхановский Ф. А., Жулкевич И. В. и др. // Там же. — 1987. — № 4. — С. 15—18.
7. Корчин В. П. // Всесоюзный съезд эндокринологов, 3-й: Тезисы. — Ташкент, 1989. — С. 244.
8. Корязева Л. К., Гулевский А. К. // Биохимия животных и человека. — Киев, 1990. — Вып. 14. — С. 70—79.
9. Чевари С. // Лаб. дело. — 1985. — № 11. — С. 678—681.
10. Bono A., Caimi G., Catania A. et al. // Hormone Metab. Res. — 1987. — Vol. 19. — P. 264—266.
11. Inagaki T., Kamei Y., Yamanouchi K. et al. // Clin. Biochem. Nutr. — 1989. — Vol. 6, N 2. — P. 135—146.
12. Jain S. K. et al. // Diabetes. — 1989. — Vol. 38, N 12. — P. 1539.
13. Nishikimi N. // Biochem. biophys. Res. Commun. — 1972. — Vol. 46. — P. 846.

Поступила 12.08.93

M. I. Balabolkin, Ye. V. Mikhailova, A. P. Knyazeva, S. S. Pankova — EFFECT OF HIGH TOCOPHEROL DOSES ON LIPID PEROXIDATION AND INSULIN SECRETION IN PATIENTS WITH NONINSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS

Summary. Forty-one patients with type II diabetes mellitus were examined, divided into four groups administered various types of treatment: (1) diets, (2) predian, (3) glybenclamide, and (4) sugar-reducing drugs and insulin. All the patients were prescribed vitamin E in daily doses 600 and 1200 mg. The results indicate that vitamin E in high doses stimulates pancreatic insulin-producing function and is conducive to normalization of lipid peroxidation no matter what kind of therapy is administered.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК 616.379-008.84-07:616.153.915-39

Т. С. Балашова, Е. Н. Голега, И. А. Рудько, М. И. Балаболкин, А. А. Кубатиев

ВЛИЯНИЕ БИОСИНТЕТИЧЕСКОГО ИНСУЛИНА НА ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ МЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ I ТИПА

Кафедры общей патологии и патофизиологии (зав. — проф. А. А. Кубатиев) Центрального института усовершенствования врачей Минздрава РФ, кафедра эндокринологии (зав. — проф. М. И. Балаболкин) факультета усовершенствования врачей ММА им. И. М. Сеченова

Имеющиеся многочисленные данные литературы указывают на участие свободнорадикальных реакций в патогенезе сахарного диабета (СД). Выявлены высокий уровень перекисей липидов в плазме крови [12], снижение продукции проста-цилина в артериях, нормализующиеся в ответ на введение α -токоферола [2], низкий уровень витамина Е и увеличение уровня тромбоксана в

тромбоцитах [4], повышенный уровень малонового диальдегида (МДА) — промежуточного продукта перекисного окисления липидов (ПОЛ) в эритроцитах у больных СД и у крыс со стрепто-зотоцининдуцированным диабетом [6, 8, 13]. Свободнорадикальные реакции могут вносить вклад в развитие осложнений СД. Описано увеличение адгезии эритроцитов к эндотелиальным

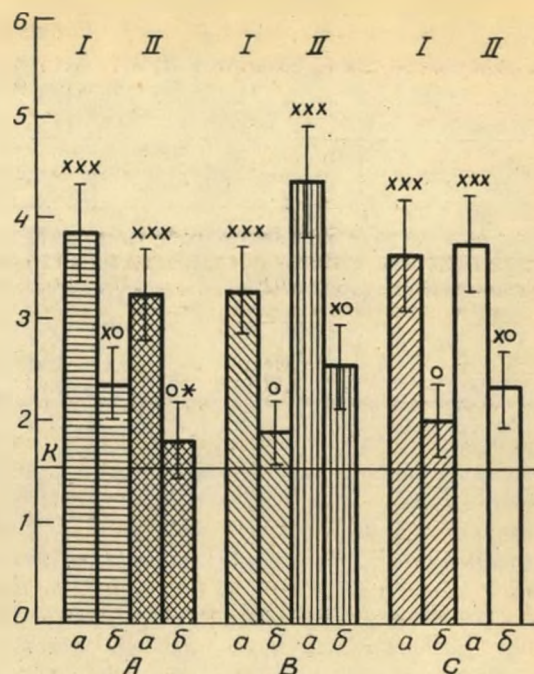
клеткам при СД. Усиление адгезии эритроцитов, коррелирующее с накоплением продуктов ПОЛ в клетке, и избирательное ингибирование синтеза простагличина в артериях могут, по крайней мере частично, быть ответственными за сосудистые осложнения СД. Концентрация эндогенных перекисей липидов в тканях определяется соотношением скоростей их образования и распада. Утилизация гидроперекисей липидов осуществляется компонентом системы антиоксидантной защиты (АОЗ) клетки. Данные о состоянии АОЗ эритроцитов у больных СД крайне противоречивы [5, 9, 10, 13]. Это может быть объяснено тем, что для исследования брали кровь больных СД разного возраста, с разной продолжительностью заболевания, при этом не учитывали наличие сосудистых осложнений. Свободнорадикальное окисление биомакромолекул рассматривается как один из факторов старения, с возрастом отмечаются накопление продуктов ПОЛ в крови и изменение состояния АОЗ клеток [2, 3], поэтому не исключено, что результаты исследований, проведенных у пожилых больных СД, будут отличаться от данных, полученных при обследовании детей и лиц молодого возраста.

Целью настоящей работы явилось исследование ПОЛ мембраны эритроцитов и состояния ферментов АОЗ эритроцитов в зависимости от возраста больных СД I типа, продолжительности заболевания и наличия сосудистых осложнений. Кроме того, исследовали возможность коррекции перекисного статуса эритроцитов с помощью терапии инсулином человека.

Материалы и методы

Обследовано 16 больных (4 женщины, 12 мужчин) в возрасте 20—43 лет (10 — до 35 лет, 6 — старше 35 лет) и 15 здоровых доноров в возрасте 25—46 лет. К моменту обследования 15 больных находились в состоянии субкомпенсации (средний уровень гликемии натощак $9,56 \pm 0,27$ ммоль/л, гликозилированный гемоглобин — HbA_{1c} — $9,21 \pm 0,32$ %), 1 больной — в состоянии компенсации (гликемия натощак 4,4 ммоль/л, HbA_{1c} 6,5 %). У 8 пациентов длительность СД составляла более 10 лет, у 8 — до 10 лет. Диабетические сосудистые осложнения (диабетическая нефропатия, диабетическая ретинопатия, микро-, макроангиопатии нижних конечностей) наблюдались у 9 больных (у 1 больной с длительностью диабета 9 лет, у 8 — более 10 лет). Больные находились на режиме двукратного введения Humulin S, Humulin I или Humulin M3 (инсулины фирмы «Lilly», Франция).

Кровь для исследования брали из локтевой вены (в 3,8 % растворе цитрата Na в соотношении 9:1) натощак до начала лечения препаратами инсулина человека, а также через 2, 6, 12 нед терапии. Эритроциты осаждали на центрифуге фирмы «Beckman» (1500 g, 15 мин, при 4 °C) с последующим трехкратным промыванием охлажденным физиологическим раствором (150 mM NaCl, 5 mM Na-фосфатный буфер, pH 7,4) и замораживанием при —20 °C до начала исследования. Уровень МДА в эритроцитах определяли флуориметрическим методом, активность супероксиддисмутазы (СОД) измеряли в осветленном от гемоглобина гемолизате эритроцитов, используя ферментзависимое ингибирование адреналин-адренохромового превращения, активность каталазы определяли при 240 нм по скорости изменения поглощения H_2O_2 в единицу времени, активность глутатионпероксидазы (ГП) измеряли при 340 нм, используя H_2O_2 в качестве субстрата реакции [1]. Гемоглобин определяли гемоглобин-цианидным методом, белок — методом Лоури, уровень глюкозы крови — глюкозо-оксидантным методом, HbA_{1c} — методом колоночной хроматографии с помощью набора Bio-Rad (ФРГ). Статистическую обработку результатов проводили, применяя *t*-критерий Стьюдента. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.



Уровень МДА (в нмоль на 1 мг белка) мембраны эритроцитов у больных инсулинзависимым диабетом на фоне лечения биосинтетическими инсулинами.

K — контроль; A I — больные с ангиопатиями; A II — больные без ангиопатий; B I — больные до 35 лет (средний возраст $25,5 \pm 1,3$ года); B II — больные старше 35 лет (средний возраст $40,2 \pm 1,1$ года); C I — больные с длительностью заболевания до 10 лет (средняя продолжительность $6,4 \pm 1,0$ года); C II — больные с длительностью заболевания более 10 лет (средняя продолжительность $15,9 \pm 1,1$ года); а — до начала лечения; б — через 12 нед лечения; крестик — $p < 0,05$; три крестика — $p < 0,001$ по сравнению с контролем; кружок — $p < 0,05$ по сравнению с больными до начала лечения; звездочка — $p < 0,05$ между больными с ангиопатиями и без ангиопатий через 12 нед терапии.

Результаты и их обсуждение

Уровень МДА у всех обследуемых больных достоверно не различался до начала лечения и превышал более чем в 2 раза показатели у здоровых доноров. В процессе лечения препаратами инсулина человека наблюдалась полная нормализация ПОЛ у больных без сосудистых осложнений, у больных в возрасте до 35 лет и у пациентов с продолжительностью заболевания менее 10 лет. У больных СД с ангиопатиями содержание МДА через 12 нед лечения биосинтетическими инсулинами превышало контрольное значение на 47 % ($p < 0,05$), у больных старше 35 лет — на 58 % ($p < 0,05$) и у больных с продолжительностью заболевания более 10 лет — на 43 % ($p < 0,05$; см. рисунок).

У всех больных активность ферментов до начала лечения препаратами инсулина человека не различалась. Через 12 нед терапии активность каталазы у больных с ангиопатиями увеличивалась на 53 % ($p < 0,05$), у больных старше 35 лет — на 53 % ($p < 0,05$) и у пациентов с продолжительностью заболевания более 10 лет — на 51 % ($p < 0,05$). В остальных группах больных активность каталазы не отличалась от этого показателя до начала лечения. Активность ГП снижалась в процессе лечения у всех больных. Минимальное значение активности ГП отмечалось у больных старше 35 лет (22 % от уровня до лечения и 30 % от уровня контроля) и у больных с продолжительностью заболевания более 10 лет (24 % от уровня до лечения и 31 % от уровня контроля). Актив-

ность СОД снижалась в процессе лечения инсулином у всех больных приблизительно на 30—40 %.

Установлено, что у всех больных СД ПОЛ мембраны эритроцитов активируется, а степень активации не зависит ни от продолжительности заболевания, ни от наличия сосудистых осложнений, ни от возраста пациента, хотя наблюдалась тенденция к увеличению уровня МДА у более пожилых больных. Через 12 нед лечения препаратами инсулина человека по мере достижения компенсации углеводного обмена отмечалась нормализация процессов ПОЛ мембраны эритроцитов у больных без сосудистых осложнений, у пациентов более молодого возраста и с длительностью заболевания менее 10 лет. В случаях, когда течение болезни осложнялось ангиопатиями или возраст пациентов превышал 35 лет, или заболевание длилось более 10 лет, нормализация уровня глюкозы крови не сопровождалась восстановлением параметров ПОЛ. Можно предположить, что в последних трех группах, помимо гипергликемии, которую рассматривают в качестве причины активации ПОЛ при диабете [6—7], в плазме крови или в эритроците присутствуют прооксидантные факторы. У больных с ангиопатиями источником дополнительных прооксидантных влияний может быть повышенное содержание липопротеидов, окисленных продуктов холестерина, модифицированных молекул липопротеидов низкой плотности и более высокий уровень ненасыщенных жирных кислот, что характерно для течения СД с сосудистыми осложнениями [2]. У пожилых пациентов с возрастом накапливаются продукты ПОЛ и нормогликемия на фоне приема препаратов инсулина не сопровождается устранением прооксидантных воздействий. У больных с продолжительностью заболевания более 10 лет повышенное содержание ПОЛ мембраны эритроцитов предотвращается введением инсулина. В эксперименте на крысах с стрептозототининдуцированным диабетом показано, что выраженность ПОЛ не зависит от длительности гипергликемии [8], что полностью совпадает с нашими наблюдениями.

Помимо возможного усиления прооксидантных воздействий в группах больных с ангиопатиями, пожилого возраста и с большей длительностью заболевания можно предположить снижение мощности АОЗ эритроцитов у этих пациентов. По результатам настоящего исследования мощность ферментативного звена АОЗ эритроцитов у всех больных СД была приблизительно одинаковой и не отличалась от нормы. Применение биосинтетических инсулинов человека в течение 12 нед вызывало повышение активности каталазы у больных с ангиопатиями, больных старше 35 лет и у пациентов с большей длительностью заболевания. Снижение активности ГП и СОД наблюдалось во всех группах больных и не зависело ни от возраста пациента, ни от длительности заболевания, ни от наличия сосудистых осложнений. Есть данные, что инсулинчувствительная НАДФ-дегидрогеназа генерирует большое количество H_2O_2 , которую рассматривают в качестве трансдуктора гормонального сигнала [11]. Накопление H_2O_2 в эритроцитах больных СД под действием инсулина может вызывать компенса-

торное увеличение активности каталазы, с одной стороны, и усиление ПОЛ — с другой. Так как каталаза разрушает перекись водорода, но не разрушает гидроперекиси липидов (эту функцию выполняет ГП, активность которой значительно понижена), активация каталазы не приводит к усилению АОЗ эритроцитов в целом. Если допустить, что увеличение активности каталазы у больных с ангиопатиями, пожилого возраста и с давностью заболевания более 10 лет вызвано большими концентрациями H_2O_2 в эритроцитах этих пациентов, то этот факт может, хотя бы частично, объяснить неэффективность инсулина в отношении нормализации ПОЛ мембраны эритроцитов. Но почему инсулин вызывает большие накопления H_2O_2 в эритроцитах именно этих групп больных? Для ответа на этот вопрос следует провести дополнительные исследования.

Выводы

1. До начала лечения препаратами инсулина человека уровень МДА мембран эритроцитов у больных СД всех исследуемых групп достоверно не различался и был более чем в 2 раза выше, чем у здоровых.

2. Через 12 нед инсулинотерапии у больных СД без сосудистых осложнений, в возрасте моложе 35 лет и у пациентов с продолжительностью заболевания менее 10 лет наблюдалась полная нормализация ПОЛ мембраны эритроцитов.

3. У больных СД с ангиопатиями, старше 35 лет и с продолжительностью заболевания более 10 лет уровень МДА эритроцитов через 12 нед терапии биосинтетическими инсулинами человека снижался, но оставался выше, чем у здоровых доноров, приблизительно в 1,5 раза.

4. Активность ферментов АОЗ эритроцитов не различалась во всех исследуемых группах больных СД и не отличалась от контроля.

5. Через 12 нед получения препаратов инсулина человека активность каталазы эритроцитов увеличилась приблизительно на 50 % у больных с ангиопатиями, старше 35 лет и с продолжительностью заболевания более 10 лет. В остальных группах больных активность каталазы не отличалась от исходного значения.

6. Активность ГП и СОД эритроцитов в процессе лечения инсулинами снижалась во всех исследуемых группах больных СД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балашова Т. С., Рудько И. А., Ермоленко В. М., Кубатиев А. А. // Тер. арх.— 1992.— № 6.— С. 66—69.
2. Ефимов А. С. Диабетические ангиопатии.— М., 1989.
3. Обухова Л. К., Эмануэль Н. И. // Успехи химии.— 1983.— Вып. 3.— С. 353—372.
4. Gisinger C., Watanabe J., Colwell J. A. // Prost. Leuk. Essent. Fatty Acids.— 1990.— Vol. 40.— P. 169—176.
5. Haglof B., Marklund S. L., Holmgren C. // Acta endocr. (Kbh.).— 1983.— Vol. 102.— P. 235—239.
6. Jain S. K. // J. biol. Chem.— 1989.— Vol. 264, N 35.— P. 21340—21345.
7. Jain S. K., McVie R., Duett J. et al. // Diabetes.— 1989.— Vol. 38.— P. 1539—1542.
8. Jain S. K., Levine S. N., Duett J. et al. // Metabolism.— 1990.— Vol. 39, N 9.— P. 971—975.
9. Kaji H., Kurasaki M., Ito K. et al. // Klin. Wschr.— 1985.— Bd 63.— S. 765—768.
10. Matkovic B., Varga S., Szabo L. et al. // Hormone Metab. Res.— 1982.— Vol. 14.— P. 77—79.

11. Ramasarma T. // Biochim. biophys. Acta.— 1982.— Vol. 694.— P. 69—93.
12. Sato Y., Hotta N., Sakamoto N. et al. // Biochem. Med.— 1979.— Vol. 21.— P. 104—107.
13. Uzel N., Sivas A., Hysal M. et al. // Hormone Metab. Res.— 1987.— Vol. 19.— P. 89—90.

Поступила 15.01.93

T. S. Balashova, Ye. N. Golega, I. A. Rudko, M. I. Balabolkin, A. A. Kubatiyev — BIOSYNTHETIC INSULIN EFFECT ON RED CELL MEMBRANE LIPID PEROXIDATION IN PATIENTS WITH INSULIN-DEPENDENT DIABETES

Summary. The aim of our research was elucidation of a relationship between red cell membrane lipid peroxidation (LPO) and antioxidant defense enzymes, on the one hand, and the age, disease duration, and presence of vascular complications in patients with type I diabetes mellitus, on the other. The possibility of correcting red cell peroxide status with human insulin preparations was investigated. Red cell membrane LPO was found increased more than twofold and antioxidant

defense enzymes activities virtually unchanged *vs.* controls in 16 patients with diabetes aged 20 to 43. These characteristics of red cell peroxidation status do not depend on patients' age, disease standing, or presence of vascular complications. A twelve-week therapy with biosynthetic insulin resulted in complete normalization of LPO processes in patients with angiopathies aged under 35 and with disease standing of less than 10 years. In diabetics with angiopathies aged over 35 and disease standing of more than 10 years red cell MDA level reduced under the effect of therapy with human insulin preparations but was still increased *vs.* that in healthy donors by 1.5 times. Red cell GP and SOD activities reduced in the course of insulin therapy in all the examined groups of diabetics. Catalase activity increased by approximately 50 % in patients with angiopathies, those aged over 35, and a disease standing of more than 10 years under the effect of insulin. In the rest groups of patients catalase activity did not differ from its initial level. Our results permit us recommending besides human insulin preparations antioxidant therapy for patients with vascular complications, those aged over 35, and a disease standing of more than 10 years.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК 616.379-008.64-085-036.8

Е. Г. Старостина, М. Б. Анциферов, Г. Р. Галстян, И. И. Дедов

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОГРАММЫ ИНТЕНСИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ И ОБУЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ I ТИПА

Эндокринологический научный центр (дир.— акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Успешная терапия инсулинзависимого сахарного диабета (ИЗСД) невозможна без активного и грамотного участия в ней самих больных. Внимание исследователей все больше привлекает обучение больных как базис для любой терапии и связующее звено отдельных ее аспектов [2, 4, 5]. Несмотря на разнообразие программ обучения больных ИЗСД за рубежом, результаты их применения и мнения о реальной роли в лечении расходятся. В нашей стране систематизированного применения программ обучения с многомерной оценкой их эффективности не проводилось, а принципы, лежащие в основе современной терапии ИЗСД — интенсифицированная инсулинотерапия (ИИТ) с гибким изменением дозы самим больным, самоконтроль (СК) обмена веществ и либерализованная (близкая к свободной) диета (ЛД), — еще не нашли широкого распространения. В предыдущей публикации [1] были проанализированы некоторые показатели диабетологической помощи и отмечено, что первоочередной мерой по ее улучшению должно стать внедрение программ обучения больных.

Целью настоящей работы явились проспективное, контролируемое, комплексное исследование эффективности одной из таких структурированных программ и сравнительная оценка ее с традиционным подходом к терапии больных ИЗСД. Кроме того, в рамках исследования были проведены сравнительное изучение СК по гликемии и глюкозурии, показателей связанного с диабетом поведения больных, дифференцированный анализ уровня знаний по диабету, терапевтических возможностей ЛД и некоторых показателей качества жизни больных после обучения. Ввиду большого объема данных они будут представлены в отдельных публикациях.

Материалы и методы

Обследовано 180 больных ИЗСД (121 — основная группа, 59 — контрольная, 93 женщины и 87 мужчин) в возрасте от 16 до 45 лет, с длительностью заболевания от нескольких недель до 39 лет. Группы подбирали «случайным методом», включая в них всех пациентов, поступавших в отделение с января 1990 г., за исключением лиц с резким снижением остроты зрения, терминальной почечной недостаточностью и обострением сопутствующих заболеваний. Больные основной группы находились в стационаре 7 дней, проходя за это время стандартное обследование и цикл лечения/обучения. Амбулаторное наблюдение вели с интервалами 4 мес в течение 2 лет. Больные контрольной группы лечились в стационаре на протяжении 2—3 нед без обучения и были повторно обследованы через 1 год.

Использовалась программа лечения и обучения для больных сахарным диабетом I типа (ПЛОД) [8], основными принципами которой были 5-дневный цикл группового обучения (продолжительность занятий 23 ч), СК обмена веществ, ИИТ и ЛД, основанная на подсчете только углеводов по хлебным единицам и допускающая изменение больными времени приема и количества пищи и умеренное (до 50 г/сут) потребление легкоусвояемых углеводов при соответствующей коррекции терапии. В дальнейшем половина больных основной группы обеспечивалась средствами для СК только по глюкозурии (тест-полоски Диабур-тест, Берингер Маннхайм, ФРГ) в полчасовой порции мочи, после определения индивидуального почечного порога. Вторая половина основной группы была обеспечена средствами для СК по гликемии (тест-полоски Гемоглюкотест, Берингер Маннхайм). Оба вида СК рекомендовали проводить 3—4 раза в сутки ежедневно. Начиная с 3-го дня цикла лечения/обучения больные самостоятельно изменяли дозу инсулина под контролем врача.

Содержание глюкозы, холестерина, триглицеридов определяли в анализаторе «Рефлотрон» (Берингер Маннхайм, ФРГ); уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) — методом ионообменной хроматографии на микроколонках (Берингер Маннхайм, ФРГ), норма — до 8 %. Регистрировали также частоту острых осложнений диабета, используя общепринятые определения [5, 7]: тяжелая гипогликемия (ТГ) — гипогликемия с потерей сознания или без таковой, потребовавшая введения глюкагона или внутривенно глюкозы; диабетический кетоацидоз (ДКА) — резкая декомпенсация обмена веществ с гипергликемией и гиперкетонемией, потребовавшая экстренной госпитализации больного, а также по-