

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Ставропольский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ШТЕМБЕРГ ЛЮБОВЬ ВАЛЕРЬЕВНА

**КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
ЗРИТЕЛЬНЫХ И КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ С
САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ**

14.01.11 – нервные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Карпов С.М.

Ставрополь – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ГЛОБАЛЬНОЙ ПРОБЛЕМЕ ОСЛОЖНЕНИЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	13
1.1. Эпидемиология сахарного диабета 1 типа.....	13
1.2. Этиологические и патогенетические аспекты сахарного диабета 1 типа.....	15
1.3. Нейрофизиологическая диагностика когнитивных нарушений	19
1.4. Нейрофизиологическая характеристика зрительных расстройств	21
1.5. Иммунологическая диагностика неврологических осложнений при сахарном диабете 1 типа.....	24
1.6. Терапевтические аспекты лечения сахарного диабета 1 типа	26
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	33
2.1. Организация исследования и этические аспекты	33
2.2. Общая характеристика групп исследования больных	34
2.3. Методы обследования больных.....	36
2.3.1. Оценка когнитивных нарушений с использованием нейрофизиологического исследования - методики Р300 и шкал- опросников	37
2.3.2. Методика зрительных вызванных потенциалов на сменяющийся шахматный паттерн.....	41
2.3.3. Определение содержания антител IgG к основному белку миелина в сыворотке крови.....	43
2.3.4. Определение качества жизни пациента с использованием методики MOS SF-36.....	44
2.3.5. Инструментальные методы исследования	46
2.3.6. Методы статистической обработки данных	47

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	49
3.1. Клиническая характеристика пациентов, страдающих сахарным диабетом 1 типа.....	49
ГЛАВА 4. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЗРИТЕЛЬНЫХ И КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА	66
4.1. Диагностические аспекты зрительных вызванных потенциалов у больных сахарным диабетом 1 типа с использованием черно-белого и цветного шахматных паттернов	66
4.2. Исследование концентрации антител IgG к основному белку миелина у пациентов с СД 1 типа до лечения	74
4.3. Анализ когнитивных нарушений у пациентов с СД 1 типа до лечения.....	76
4.4. Определение качества жизни у больных, страдающих сахарным диабетом	80
ГЛАВА 5. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЗРИТЕЛЬНЫХ И КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ.....	84
5.1. Сравнительный анализ зрительных вызванных потенциалов у больных сахарным диабетом 1 типа до и после лечения	85
5.2. Исследование концентрации антител IgG к основному белку миелина у пациентов с СД 1 типа до и после лечения.....	89
5.3. Оценка влияния альфа-липоевой кислоты на когнитивные нарушения.....	90
5.4. Определение качества жизни у больных с сахарным диабетом до и после лечения	93
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	96
ВЫВОДЫ.....	103
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	104

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ	105
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	105

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Сахарный диабет (СД) является одним из самых распространенных заболеваний в мире. В 2010 году во всем мире было зарегистрировано 239,3 млн. человек, страдающих сахарным диабетом. К 2025 г. их количество составит 380 млн. и 435 млн. - в 2030 г. [Шустов С.Б., 2012, Stankov K. et al., 2018]. Общая численность пациентов с СД в Российской Федерации в 2017 г. составила 4,5 (3,06%) млн. человек, из них: СД 1 типа 256,1 (5,7%) тыс., СД 2 типа 4,15 (92,1%) млн., другие типы СД 83,8 (1,9%) тыс. человек [Дедов И. И. и др., 2017, Bhagat A.K. et al., 2019]. При этом реальные темпы прироста заболеваемости значительно опережают удручающие прогнозы статистиков. Поэтому СД является одной из самых актуальных проблем современной медицины.

Актуальность проблемы сахарного диабета 1 типа несомненна в связи с высокой медико-социальной значимостью диабета, поражающего преимущественно людей молодого возраста и вызывающего осложнения со стороны зрительной системы с возможностью развития слепоты [Дедов И. И., Шестакова М.В., 2016]. Доказано, что при сахарном диабете поражаются все структуры зрительного пути. Но, в свою очередь, до настоящего времени нет единого мнения о воздействии сахарного диабета на функционирование проводящего отдела зрительного анализатора. Научные публикации по данной проблеме в изучаемой отечественной и зарубежной литературе настолько фрагментарны, что не позволяют должным образом визуализировать обширность проблемы диабетического поражения всего оптического пути.

Стоит также отметить, что ведущей проблемой СД является энцефалопатия, формирующая когнитивные нарушения, снижающие качество жизни (КЖ) пациентов, приводящая к инвалидизации и как наиболее фатальному проявлению – смерти [Ротканк М.А., 2018, Самойлова Ю.Г. и др., 2020, Zhao X. et al., 2017, Foland-Ross L.C. et al., 2018]. Это, в свою очередь, порождает поиск различных методов диагностики с целью раннего выявления диабетических осложнений и позволяет провести анализ результатов

восстановительной терапии с применением препаратов альфа-липоевой кислоты (АЛК) [Mijnhout G.S. et al., 2012, Frantseva A. P. et al., 2016]. Проведение данной терапии требует использования высокочувствительных неинвазивных объективных методов исследования нервной системы. В этой связи полученные результаты могут способствовать выявлению доклинических форм у больных с наличием осложнений СД 1 типа.

Результаты последних исследований указывают на тот факт, что проведение ранней восстановительной терапии позволяет изменить течение заболевания и предотвратить осложнения, которые возникают при СД. Тем не менее, не проводились исследования, позволяющие в полной мере охарактеризовать влияние патогенетической терапии на патофизиологические изменения при патологии зрительного анализатора, когнитивной дисфункции, где в основе могут лежать иммунологические нарушения, связанные с процессами демиелинизации.

Недостаточность и фрагментарность освещения данной проблемы в современной литературе и необходимость поиска способов раннего выявления и оценки эффективности терапии зрительных и когнитивных расстройств при сахарном диабете 1 типа дает основание считать постановку решения проблемы актуальной задачей.

Цель исследования

Провести клинико-нейрофизиологическое исследование зрительных и когнитивных нарушений и уточнить критерии ранней диагностики неврологических осложнений у больных с сахарным диабетом 1 типа до и после комплексной метаболической терапии.

Задачи исследования

1. Исследовать частоту проявлений оптических и когнитивных нарушений у пациентов с сахарным диабетом 1 типа с последующей оценкой ее клинической выраженности.

2. Выяснить различие диагностических особенностей зрительных вызванных потенциалов на черно-белый и цветной сменяющиеся шахматные паттерны у больных сахарным диабетом 1 типа.

3. Оценить когнитивные нарушения по результатам нейрофизиологических показателей и сравнить их с показателями шкал-опросников у больных с сахарным диабетом 1 типа.

4. Провести анализ влияния медикаментозной терапии с использованием альфа-липоевой кислоты на нейрофизиологические показатели когнитивной сферы и качества жизни больных с сахарным диабетом 1 типа.

Научная новизна полученных результатов

Дополнены объективные нейрофизиологические критерии диагностики зрительной дисфункции с использованием зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) на цветной сменяющийся шахматный паттерн (СШП) для оценки функциональных нарушений проводимости по зрительным волокнам у больных СД 1 типа. Впервые отмечено, что ранними признаками развития диабетической оптической нейропатии (ДОН) является изменение проводимости нервного импульса по волокнам зрительного анализатора (ЗА) на цветной сменяющийся шахматный паттерн, в то время как на черно-белый паттерн изменений отмечено не было.

Впервые получена корреляционная зависимость иммунологических нарушений в виде повышения титра антител к основному белку миелина с показателями пиковой латентности зрительных вызванных потенциалов.

Впервые на основании нейрофизиологического исследования выявлено, что под влиянием терапии альфа-липоевой кислотой наибольшему регрессу подвергся показатель пиковой латентности волны P100 на черно-белый спектр видимого света.

Комплексное восстановительное лечение с использованием АЛК позволило уточнить положительный эффект на нейрофизиологические

показатели когнитивных изменений с учетом показателей эндогенной волны Р300 и шкал-опросников.

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов

В результате исследования было уточнено, что патологией зрительного анализатора у больных, страдающих СД 1 типа, является нарушение проводимости нервного импульса по зрительному волокну, в результате чего преимущественно страдает цветовой спектр видимого света по сравнению с черно-белым. Определены дополнительные диагностические критерии ранних проявлений ДОН. Также большое внимание было отведено когнитивным расстройствам у лиц с учетом стажа заболевания. Дана оценка динамике нейрофизиологических показателей вызванных потенциалов на фоне проводимой комплексной восстановительной терапии. Внедрение в практику результатов нейрофизиологических исследований позволяет предотвратить раннюю инвалидизацию и сохранить КЖ пациентов, страдающих СД 1 типа.

Методология и методы исследования

Научная методология исследования базируется на комплексном рассмотрении проблемы поражения зрительного анализатора и когнитивных расстройств, а также ранней восстановительной терапии у пациентов, страдающих СД 1 типа. Методологической базой послужили современные труды российских и зарубежных авторов по теоретическим и практическим вопросам распространенности осложнений СД, этиопатогенетических механизмов развития, их ранней коррекции и своевременного лечения. Данная работа представляет прикладное научное исследование, выявляющее осложнения на ранних стадиях диагностического поиска и лечения больных сахарным диабетом 1 типа.

Обследованию и лечению были подвержены 103 больных. Исследование производилось с 2012 по 2018 г. в эндокринологическом

отделении, отделении функциональной диагностики лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) г. Ставрополя.

Сбор данных осуществлялся на основании опроса пациентов, подписанного добровольного информированного согласия, тщательной детализации медицинских карт стационарного больного, результатов клинических, лабораторных и нейрофизиологических методов исследования.

В проводимом нами научном исследовании была реализована возможность объективной оценки проводимой восстановительной терапии с применением современных нейрофизиологических методов по определению нарушений проводимости нервных импульсов по волокнам зрительного анализатора, а также оценки когнитивной дисфункции у больных, страдающих СД 1 типа.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Увеличение пиковой латентности и снижение амплитуды волны P100 на цветной паттерн при неизменных показателях латентного периода и амплитуды P100 на черно-белый сменяющийся шахматный паттерн являются ранними нейрофизиологическими показателями диабетической оптической нейропатии.

2. Использование нейрофизиологических показателей эндогенной волны P300 является наиболее информативным методом для оценки когнитивных нарушений у больных с сахарным диабетом 1 типа.

3. Комплексная медикаментозная терапия с использованием альфа-липоевой кислоты приводит к улучшению нейрофизиологических показателей в структуре зрительного анализатора, улучшая когнитивные функции и меняя качество жизни больных.

Связь диссертационной работы с планом научно-исследовательских работ.

Работа выполнена в соответствии с планом научных исследований федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, утверждена на научно-координационном Совете, протокол №3 от 20.11.2014г. Тема диссертации является составляющей частью плановых исследований ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России, номер государственной регистрации АААА-А19-119013190092-4.

Личный вклад диссертанта в исследование

Личный вклад соискателя включает в себя непосредственное участие на всех этапах проведения диссертационной работы: поиск научной информации, обследование больных, обработка первичной медицинской документации, анализ результатов исследований основной и контрольной группы, а также статистическая обработка данных. Самостоятельно проведен поиск и подробный анализ современной научной литературы по изучаемой проблеме, написание статей по результатам работы. Лично диссертантом произведено научное обобщение полученных результатов, сформулированы выводы, практические рекомендации.

Внедрение результатов диссертации

Результаты диссертационной работы внедрены и используются в лечебно-профилактической работе неврологического и эндокринологического отделений ГБУЗ СК ГKB №3 г. Ставрополя. Полученные в проведенном исследовании результаты используются в лекционном курсе, на практических занятиях со студентами, врачами-интернами, клиническими ординаторами на кафедрах неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики (зав. кафедрой - доктор

медицинских наук, профессор С.М. Карпов), эндокринологии и детской эндокринологии с курсом ДПО (зав. кафедрой - кандидат медицинских наук, доцент Александрович Г.А.) ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России.

Степень достоверности и апробация работы

Степень достоверности результатов диссертации подтверждена репрезентативным объемом выборки, дизайном исследования (простое динамическое сравнительное рандомизированное исследование), использованием современных методов исследования, методов статистического анализа, а также соблюдением основных постулатов доказательной медицины.

Основные положения работы представлены на Северо-Кавказской научно-практической конференции с международным участием «Инновационные технологии в неврологии и нейрохирургии» (Ставрополь, 2016); Международной молодежной научно-практической конференции «Проблемы теории и практики современной науки» (Белоруссия, г. Минск, 20 февраля 2016 года); Международной научной конференции «Доброхотовские чтения» (Махачкала, 2016); Всемирном XXIII конгрессе неврологов (г. Киото, Япония, 16-21 сентября 2017).

Апробация диссертации проведена на межкафедральном заседании кафедр неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики; эндокринологии и детской эндокринологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России (протокол №9 от 26.11.2019 г.), кафедре неврологии и медицинской генетики ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России (протокол №256 от 22.12.2019 г.).

Публикация результатов

По материалам диссертации опубликовано 17 научных работ в местной и центральной печати, из них 3 статьи в рецензируемых журналах, входящих в перечень, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией

Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации научных результатов на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, 1 статья – в журнале, индексируемом в реферативных базах данных зарубежных информационно-аналитических систем (Scopus). Общее количество страниц опубликованных материалов: 59.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа по поставленной цели, решенным задачам и полученным результатам соответствует паспорту специальности 14.01.11 - нервные болезни.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа представлена рукописью объемом 135 страниц компьютерной верстки и состоит из: введения; обзора литературы; описания материалов и методов исследования; трех глав собственных исследований; заключения; выводов; практических рекомендаций и списка литературы. Текст иллюстрирован 24 рисунками, 21 таблицами, клиническими примерами. Библиографический указатель включает в себя 257 источников, из них 83 отечественных и 174 зарубежных. Диссертация оформлена согласно национального стандарта Российской Федерации ГОСТ Р 7.0.11 – 2011 «Диссертация и автореферат диссертации. Структура и правила оформления». Библиографический список оформлен по национальному стандарту Российской Федерации ГОСТ Р 7.0.100 – 2018 «Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления».

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ГЛОБАЛЬНОЙ ПРОБЛЕМЕ ОСЛОЖНЕНИЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Эпидемиология сахарного диабета 1 типа

Сахарный диабет на современном этапе продолжает оставаться одной из актуальных проблем мировой медицины. Это обусловлено значительным расширением возрастных границ диабета, развитием множества осложнений, высоким уровнем инвалидизации и смертности. Количество людей, страдающих СД, на нашей планете в 2010 году составляло 239,3 млн., а в 2025 году будет составлять около 380 млн. человек [28, 38, 42, 86, 111, 120, 124, 231].

К 2040 году диабетом будут страдать 642 млн. человек (учитывая данные Международной диабетической федерации) [1, 23, 42, 78, 155, 157, 187, 194, 198]. Актуальными являются прогнозы ученых о том, что количество пациентов, страдающих диабетом, за каждые последующие 10 лет будет удваиваться. Медико-социальная значимость СД 1 типа обусловлена высокими показателями осложнений, приводящих к слепоте, а также когнитивному дефициту вследствие диабетической энцефалопатии. СД 1 типа составляет от 8 до 15% от всех случаев данной патологии [29, 32, 58, 65, 72, 82, 97, 126, 186].

Сахарный диабет 1 типа – это быстро прогрессирующее хроническое заболевание, зачастую возникающее у лиц относительно молодого возраста, требующее незамедлительного лечения в течение всей жизни больного, при котором в течение непродолжительного времени развиваются серьезные осложнения, приводящие к ранней инвалидизации. Согласно последних данных, СД неуклонно «молодеет» и ежегодно охватывает всё больше людей трудоспособного возраста [22, 24, 26, 48, 69, 122, 133, 160, 174, 225].

Что касается распространенности данного заболевания, можно отметить, что в Скандинавских странах, в особенности Финляндии, превалирует количество больных диабетом 1 типа и в сравнении с Россией

эти цифры значительно выше. Россия занимает промежуточное место между странами Польшей и Германией [45, 52, 55, 83, 118, 187, 188, 210]. СД 2 типа занимает лидирующее место среди индейцев Пима (Соединенные Штаты Америки), этнической группы Науру (Микронезия). Россия занимает промежуточное место между Китаем и Польшей. Особая роль отводится сахарному диабету 2 типа, процентное соотношение количества больных которого составляет около 80-90%, и только некоторые этнические группы различных стран являются исключением. Жители Папуа - Новой Гвинеи не болеют диабетом 2 типа, а в России аборигены Севера практически не болеют диабетом 1 типа [14, 57, 68, 74, 83, 146, 186, 212, 242]. Ввиду того, что в этих странах диспансерному наблюдению отводится малая роль, неактивно выявляются больные, основная масса людей больных диабетом остается неучтенной.

Сахарный диабет является лидирующим по причине наступления слепоты. В этой связи основной целью является своевременное изучение состояния оптической системы. Высокий уровень глюкозы в крови обладают токсическим действием, что приводит к процессам демиелинизации центральной и периферической нервных систем, что позволяет еще на доклинических стадиях выявить неврологические расстройства [16, 52, 67, 90, 106].

Изучая распространенность СД, в научных исследованиях было отмечено, что в цивилизованных странах мира при первичном обращении к врачу лиц, страдающих диабетом 1 типа, ученые отметили достаточно высокую распространенность поздних диабетических осложнений. Таким образом, частота выявленных осложнений значительно превышает «регистрируемую» частоту осложнений, а это, в свою очередь, является основанием для проведения широкомасштабной диспансеризации - скрининга на диабет молодого возраста с целью реализации принципов мониторинга здоровья населения, рекомендованного Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) [2, 4, 80, 103, 115, 132, 145, 156, 201].

1.2. Этиологические и патогенетические аспекты сахарного диабета 1 типа

Многочисленными исследованиями доказана аутоиммунная природа СД 1 типа, которым страдают люди молодого возраста. Неясность отдельных аспектов патогенеза сахарного диабета в целом и формирования его осложнений требует постоянного изучения этой проблемы [11, 13, 98, 103, 114, 191, 217, 224, 228, 237, 251].

Проведенное исследование на патологоанатомическом материале [157] доказало тот факт, что клиническая картина сахарного диабета 1 типа начинает развиваться, когда практически все клетки поджелудочной железы погибли, в то время как у здорового человека при рождении имеются все жизнеспособные панкреатические клетки [60, 159, 181, 209, 215, 241].

В конце 70-х годов была доказана аутоиммунная природа развития СД 1 типа. Было проведено исследование, в котором подробно было изложено описание методики определения аутоантител к островковым клеткам (ICA) [107, 179, 247]. В течение длительного времени данная методика являлась основной в качестве раннего выявления и профилактики развития диабета. Но, впоследствии было отмечено, что основным маркером являются антитела (АТ) к молекуле инсулина (IAA), а не к островковым клеткам, так как IAA наиболее чувствительны в отличие от ICA [107].

В 1986 г. G. Eisenbarth доказал, что СД 1 типа развивается у генетически предрасположенных лиц. Возникновению аутоиммунных процессов способствуют определенные факторы риска, в частности речь идет о факторах внешней среды. Раннее начало заболевания является бессимптомным. Ученый также отметил, что вследствие гибели большей части клеток поджелудочной железы и возникновения абсолютной недостаточности инсулина, появляются первые клинические признаки диабета [118].

Ученые M. Atkinson и G. Eisenbarth в 2001 году в своем исследовании рассказали о взаимодействии между факторами риска, которые способствуют

и препятствуют возникновению СД 1 типа. При анализе влияния факторов внешней среды на развитие диабета, изучают различные природные процессы, которые воздействуют на течение диабета за весь период заболевания, включая и доклиническую стадию, а не только фактор, провоцирующий дебют болезни [102, 141, 232].

В проведенных исследованиях, направленных на изучение нарушений функций иммунной системы при СД 1 типа, использовалась в качестве исследуемого материала периферическая кровь, в то время как очагом хронического воспаления при диабете является поджелудочная железа. Это, в свою очередь, при исследовании материала вызывает большое количество противоречий [7, 15, 17, 62, 121, 182, 193, 238, 246].

Существует немалое количество научных работ, в которых важная роль отводится профилактике данного заболевания. Но, имеется ряд факторов, препятствующих этому, например, желание больных знать о развитии сахарного диабета в дальнейшем, в связи с этим возможность проведения такого скрининга при отсутствии методов предупреждения заболеваемости диабетом 1 типа, нарушение конфиденциальности, вопросы организации практического осуществления скрининга и, естественно, финансовая нагрузка [57, 95, 113, 175, 195, 203, 223, 248]. Первоначальный оптимизм исследователей, касающийся идентификации метода предупреждения заболеваемости СД 1 типа при использовании животных моделей, привел как к открытиям, так и к разочарованиям в отношении применения аналогичных методов у человека.

Авторы многочисленных публикаций, посвященных проблеме сахарного диабета 1 типа, доказали, что в поджелудочной железе больных с впервые диагностированным либо непродолжительным стажем СД 1 типа островковые клетки начинают отсоединяться от панкреатических протоков. Кроме того, панкреатические клетки, которые секретируют инсулин, были выявлены в поджелудочной железе больных с более продолжительным течением заболевания. В результате чего пришли к выводу, что существует

понятие эндогенно-регенеративной способности панкреатических клеток.[19, 53, 55, 56, 75, 79, 123, 130, 144, 191, 210].

Диабет продолжает оставаться серьезной проблемой общественного здравоохранения. Он негативно влияет на многие органы, включая почки, глаза и нервы, что приводит к диабетической нефропатии, ретинопатии и невропатии соответственно. При СД 1 типа повреждение тканей является органоспецифичным и является вторичным по отношению к комбинации множественных метаболических нарушений [8, 70, 92, 104, 172, 213]. В то время как метаболизм глюкозы был в центре внимания исследований для понимания патофизиологии этих осложнений на протяжении десятилетий, измененный липидный обмен в последнее время привлекает все большее внимание как ключевой фактор в патологии заболеваний. Совсем недавно при проведении научных исследований была отмечена относительная роль метаболизма глюкозы и липидов в возникновении и прогрессировании диабетических микрососудистых осложнений [207, 219, 230]. Очевидно, что диабет нарушает регуляцию метаболизма тканеспецифическим образом. Тканевые метаболические изменения являются движущей силой возникновения и прогрессирования диабетических осложнений. Дисметаболические расстройства включают в себя повышенный уровень глюкозы в крови, а также дисрегуляцию в липидном обмене. Развитие диабетических осложнений требует лучшего понимания в метаболизме глюкозы и липидов. Важность интенсивного гликемического контроля в снижении прогрессирования осложнений диабета 1 типа была подтверждена в зарубежных исследованиях «Контроль диабета и осложнений» (DCCT) и «Эпидемиология вмешательств и осложнений диабета» (EDIC) [54, 164, 198, 243, 244]. Основываясь на этих исследованиях, уход за пациентами был сосредоточен на усилении контроля уровня глюкозы, что улучшило, но не предотвратило развитие и прогрессирование диабетических осложнений при диабете 1 типа

Диабетическая невропатия - очень распространенное осложнение диабета 1 типа, затрагивающее не менее 50% людей с диабетом [1, 24, 35, 214, 255]. Могут развиваться различные типы заболеваний периферических нервов, наиболее распространенной из которых является диабетическая периферическая нейропатия (ДПН), поражающая нервы конечностей по двустороннему симметричному типу и прогрессирующая от дистального к проксимальному направлениям. ДПН является осложнением, связанным с повышенной восприимчивостью к язвам и инфекциям, и может в конечном итоге привести к ампутации нижних конечностей. В дополнение к хорошо описанному аксональному повреждению [3, 25, 38, 39, 46, 47, 53, 124, 135, 198] диабет также нацелен на шванновские клетки и эндотелий сосудов, что продемонстрировано сегментарной демиелинизацией и эндоневральной микроангиопатией [44, 142, 163, 168].

Диабетическая ретинопатия (ДР) - основная причина слепоты среди населения трудоспособного возраста во всем мире. Практически у всех людей с диабетом 1 типа в конечном итоге появляются признаки ДР [18, 24, 47, 54, 233]. После многих лет клинически бессимптомных интратретинальных изменений извитость сосудов, кровоизлияние в сетчатку, микроаневризмы, твердые экссудаты становятся очевидными признаками непролиферативной ДР [27, 28, 64, 66, 125, 138, 216]. У некоторых больных развивается патологическая неоваскуляризация сетчатки, называемая пролиферативной ДР. Накопление жидкости в центральной нервной сетчатке, называемое диабетическим отеком макулы, является наиболее частой причиной потери зрения у людей с диабетической ретинопатией [67, 100, 162, 229].

В 2007 году чешским ученым I. Tüma было уточнено, что основными факторами риска развития когнитивных нарушений при сахарном диабете 1 типа считаются хронологический возраст, продолжительность диабета и сосуществующие микрососудистые и макрососудистые осложнения. Но вопрос о том, воздействует ли негативно повторяющиеся приступы тяжелой

гипогликемии на когнитивную сферу, остался нерешенным [252]. Но исследователем Hye-Geum Kim в 2019 году было доказано, что хроническая гипергликемия и микрососудистые заболевания, а не повторяющиеся приступы гипогликемии, играют важную роль в патогенезе когнитивной дисфункции при СД [180].

В течение последних лет были достигнуты большие успехи, связанные с профилактикой, выявлением и лечением диабетических ранних осложнений, в то время как диабетическая оптическая нейропатия и энцефалопатия в настоящее время остаются достаточно серьезными проблемами современной медицины, требующими дальнейшего детального изучения [10, 11, 93, 176, 195, 234, 250]

В России проведено незначительное количество исследований с целью раннего выявления осложнений СД 1 типа у лиц молодого возраста с использованием нейрофизиологических и иммунологических методов диагностики, которые приобрели наибольший резонанс в медицине. В результате этого возникла необходимость в надежном поиске специфичных диагностических критериев на доклиническом этапе.

1.3. Нейрофизиологическая диагностика когнитивных нарушений

В настоящее время отмечено, что вызванные потенциалы отражают работу головного мозга, связанных с восприятием и обработкой информации. Известный отечественный психолог А. Р. Лурия (1969) изучил, что в формировании когнитивных функций принимают участие три блока:

- энергетический блок — подкорково-стволовые структуры;
- центральные механизмы восприятия и последующей переработки информации - медиальные отделы лобных и височных долей;
- блок программирования, контролирующей принятие решений - лобная доля мозга.

Китайскими учеными Jing He, Shichen Li, Fang Liu и др. в 2018 году с помощью когнитивных тестов была выявлена закономерность о том, что

более ранний возраст дебюта диабета, наличие хронической гипергликемии, диабетического кетоацидоза негативно повлияли на определенные когнитивные функции, в частности, внимание, память, а также на отсроченное воспроизведение слов [160].

Учитывая прогрессирующий резонанс в медицине, который приобрела проблема когнитивной дисфункции у больных СД 1 типа, в настоящее время нет единого мнения о данных нарушениях при этом заболевании. В этой связи относительно длительная стабилизация углеводного обмена при СД является залогом успешной терапии и профилактики неврологических осложнений данного заболевания, что было неоднократно подтверждено исследованиями, проведенными за рубежом (Diabetic Control and Complications Trial Reserch Group, 1993, 2003, 2010), в которых было указано, что инсулинотерапия должным образом приостанавливает развитие осложнений СД. Но, в свою очередь, в ряде исследований учеными доказано, что нормальный уровень глюкозы в крови не способствует исчезновению неврологических расстройств [85, 89, 91, 136, 154, 172, 245].

В своем научном исследовании Duarte J.M.N. в 2015 году отметил, что сахарный диабет способствует возникновению когнитивной недостаточности легкой степени на ранних стадиях заболевания, а с увеличением возраста больного, стажа заболевания, отсутствия должного контроля гликемии когнитивные расстройства становятся более выраженными [132].

В 2020 году томским ученым-исследователем Самойловой Ю.Г. с соавторами была проанализирована взаимосвязь между маркерами когнитивных нарушений и вариабельностью гликемии с использованием нейropsychологического тестирования (Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA)), магнитно-резонансной томографии (МРТ), протонной магнитно-резонансной спектроскопии головного мозга, показателей углеводного обмена (глюкоза крови натощак, гликированный гемоглобин (HbA1c)), что позволило разработать прогностическую модель развития когнитивных нарушений у больных СД 1 типа. Обследованию

подвергались пациенты с сахарным диабетом 1 типа и здоровые лица (контрольная группа). В результате были получены данные о невысоких результатах МоСА-теста (в частности, в области памяти и внимания), атрофических изменениях коры головного мозга и нарушении метаболических процессов в клетках головного мозга у больных СД 1 типа по сравнению с контрольной группой. Выявлен ряд положительных и отрицательных корреляций между этими нарушениями и коэффициентами гликемической variability у данных больных. Полученные результаты свидетельствуют о значительном негативном влиянии высокого уровня variability гликемии на когнитивные функции у больных СД 1 типа. Также ученые пришли к выводу о том, что разработанный способ ранней диагностики когнитивных нарушений (КН) позволяет спрогнозировать развитие когнитивного дефицита и может быть рекомендован в практической деятельности у пациентов с СД 1 типа [48, 49, 116, 184, 200].

В результате этого немалое количество научных работ было проанализировано в связи с изучением влияния различных факторов на определенные звенья патогенеза неврологических осложнений, встречающихся при СД. Поэтому вопрос вклада сахарного диабета и его осложнений в патогенез развития когнитивной недостаточности до сих пор остается открытым, требует проведения дополнительных исследований у данных больных.

1.4. Нейрофизиологическая характеристика зрительных расстройств

В последние годы зрительные расстройства при СД 1 типа представляют особый интерес, так как являются относительно ранним осложнением, приводящим при отсутствии своевременной диагностики и адекватной терапии к слепоте в молодом возрасте. В этой связи для определения состояния проводящих путей ЗА у больных СД 1 типа применяется методика ЗВП на черно-белый (ЧБ) и цветной сменяющийся шахматный паттерн, являющаяся на сегодняшний день единственным

объективным неинвазивным методом. Так как зрительные волокна участвуют в обработке сенсорной информации, что, в свою очередь, составляет до 90% всей получаемой информации извне человеком [20, 109, 140, 178], данный вопрос очень актуален. Но, в анализируемой нами современной научной литературе не содержится достаточно сведений о полученных результатах исследования. Они проводились несистемно и, в свою очередь, имеют дискутабельный характер.

Следует отметить, что количество проводимых исследований, подтверждающих корреляционную зависимость показателей ЗВП от длительности СД, в настоящее время недостаточно. Учеными было установлено соотношение между изменениями пиковой латентности (ПЛ) волны P100 и относительно длительным контролем уровня глюкозы в крови лишь в нескольких научных работах, которые проводились в основном у пациентов с СД 2 типа. Полученные результативные данные по поводу взаимосвязи между изменениями как в центральной (ЦНС), так и периферической нервных системах (ПНС) имеют некую парадоксальность. Одними авторами было указано на связь между увеличением ПЛ волны P100 и нарушениями проводимости в ПНС [20, 35]. Но другим исследователям не удалось выявить определенной корреляции латентного периода P100 со скоростью проводимости по периферическим нервам [12, 16, 104, 142, 165, 188, 254].

Британскими учеными P. Chus, St. Reacher в 2016 г. было проведено 6-месячное рандомизированное контролируемое клиническое исследование пациентов с СД 1 типа, где изучалась взаимосвязь между диабетической ретинопатией и нарушениями цветного зрения. Исследование позволило доказать наличие расстройств цветного зрения, но без значительной разницы между пациентами с ДР и без ДР. В другой научной работе было отмечено ухудшение цветного зрения по результатам опыта со 100 оттенками у больных с наличием ДР в зависимости от концентрации глюкозы в крови,

однако нейрофизиологические взаимоотношения между ними не были исследованы [110].

При выявлении ранних зрительных расстройств у пациентов, страдающих СД 1 типа, исследование цветного зрения является наиболее чувствительным. Также принято считать, что при макулопатии, а также ретинопатии у таких больных отмечаются выраженные нарушения со стороны восприятия цветного зрения. Это вполне объяснимо тем, что расстройство цветного ощущения и контрастной чувствительности является, в свою очередь, нарушением функционального состояния макулы, но определенные нейрофизиологические корреляции между ними не были подвержены исследованию. Спустя некоторое время с целью выявления ранних оптических расстройств были получены результаты данных исследований (у 38% больных без диабетической ретинопатии наблюдались нарушения контрастной чувствительности с повышением до 60% у больных с ранними проявлениями ДР) [40, 143, 177, 105, 84, 96].

В проводимом исследовании ученый Lee S-S. с соавторами в 2005 году выявил нарушения проводимости нервного импульса по зрительным волокнам у детей и подростков с впервые выявленным сахарным диабетом 1 и 2 типа с применением зрительных вызванных потенциалов. Было зафиксировано увеличение пиковой латентности волны P100 у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типов по сравнению с контрольными группами ($p < 0,001$). В данном исследовании не обнаружено корреляции между латентностью P100 и возрастом пациента, между латентностью P100 и значениями HbA1c у пациентов с СД 1 типа. Однако латентность P100 была достоверно связана с уровнем HbA1c у пациентов с сахарным диабетом 2 типа ($p < 0,01$). Но были зафиксированы отрицательные корреляции между амплитудой N75 - P100 и возрастом пациента с сахарным диабетом 1 типа ($p < 0,05$). Ученые пришли к выводу о том, что увеличение латентности волны P100 ЗВП у детей и подростков с впервые выявленным сахарным диабетом свидетельствует о раннем поражении зрительного тракта, что является

необходимым для раннего выявления изменений центральной нервной проводимости на этой субклинической стадии заболевания [128, 178, 127].

Таким образом, методика ЗВП может быть основополагающим диагностическим критерием в оценке результатов исследования проводимости импульса по нервным волокнам ЗА. В этой связи можно сделать вывод о том, что зрительная дисфункция, в том числе и нарушение проведения зрительного импульса происходит намного раньше, чем структурные изменения в зрительном анализаторе.

1.5. Иммунологическая диагностика неврологических осложнений при сахарном диабете 1 типа

В течение последних лет наибольший интерес отводится изучению аутоиммунных механизмов, происходящих в ЦНС, основу которых составляет разрушение миелиновой оболочки нервных волокон, что встречается довольно часто в клинике различных неврологических заболеваний, в том числе и при СД 1 типа [9, 29, 53, 76, 153, 167, 180, 226, 255, 257].

Учитывая тот факт, что СД 1 типа поражает лиц трудоспособного возраста, немаловажная роль отводится изучению патофизиологических процессов, в связи с чем и возникла потребность в раннем поиске диагностических мероприятий на доклиническом этапе.

Уровень антител к основному белку миелина (ОБМ) в крови позволяет судить о наличии аутоиммунного процесса. Демиелинизация - это патологический процесс, возникающий вследствие воздействия каких-либо внешних или внутренних факторов, представляющий собой избирательное повреждение миелиновой оболочки, покрывающей нервные волокна периферической нервной системы. В этой связи это приводит к нарушению проводимости по данным волокнам и возникновению демиелинизирующих процессов. Исходя из этого, в настоящее время лечение данных нарушений осуществляется путем активации метаболических процессов в нервной

системе и использования препаратов АЛК, улучшающих процессы миелинизации.

Миелин приблизительно на 70—75 % состоит из липидов, на 25-30 % — из белков. Такое высокое содержание липидов отличает миелин от других биологических мембран [46, 81]. Известно более 30 белков миелина, синтезируемых олигодендроцитами. Наиболее выраженным иммуногенным свойством и наиболее изученным является ОБМ, представляющий собой основной белковый компонент миелина [9].

Российскими учеными Теплинской Л.Е., Ястребовой Н.Е. в 2006 г. было отмечено, что у больных СД 1 типа повышение уровня АТ к различным антигенам наблюдалось у 56% больных. Чаще всего выявлялись повышенные уровни антител к гипофизу, денатурированной ДНК и ОБМ. В связи с этим была установлена корреляционная связь наличия аутоантител как с длительностью СД, так и с возрастом самого больного. Выявлена связь между уровнем АТ к ДНК и повышенной проницаемостью микрососудистой сети сетчатки, а также наличием АТ к ОБМ и энцефалопатией у больных СД I типа [168].

Рядом авторов было отмечено, что уровень АТ к ОБМ зависит от степени тяжести, выраженности клинических проявлений, а также проведения патогенетической и симптоматической терапии, что, в свою очередь, определяет перспективность в использовании иммунологических методов ранней диагностики осложнений, возникающих при СД 1 типа [117, 139].

Принимая во внимание вышесказанное, диагностические мероприятия в выявлении демиелинизирующих процессов при использовании АТ к ОБМ дают возможность в рамках скрининга выявить ранние доклинические проявления [29].

1.6. Терапевтические аспекты лечения сахарного диабета 1 типа

В основе как восстановления и компенсации нарушенных функций мозга при его повреждении лежат механизмы нейропластичности, включающей в себя способность центральной нервной системы к перестройке за счет структурных изменений в веществе мозга [18, 39, 43, 55, 76, 103, 147, 180, 208, 217, 253]. В свою очередь, результаты восстановления зависят от объема повреждения и его локализации и могут меняться – от незначительного до полного восстановления. В настоящее время установлено, что под воздействием фармакотерапии наблюдается стимуляция нейропластичности в ЦНС, в связи с чем терапевтический потенциал реабилитационных технологий представляется очень высоким [83, 112, 119, 106, 155, 156].

СД 1 типа с учетом патофизиологических механизмов приводит к процессам хронической демиелинизации как ЦНС, так и ПНС [42, 44, 48, 203]. В этой связи необходим поиск различных методов диагностики для выявления доклинических проявлений сахарного диабета, а также важна оценка качества проводимого восстановительного лечения. Важнейшей задачей фармакотерапии при СД 1 типа является активизация восстановительных и адаптационных механизмов с целью предотвращения ранних диабетических осложнений, что позволяет решить проблему, связанную со зрительными расстройствами, когнитивной сферой и КЖ больного. В последние годы учеными достигнуты существенные успехи в диагностике диабетических осложнений, а также патогенетическом лечении СД 1 типа [108, 157, 184, 200, 234, 252, 256].

В настоящее время в лечении осложнений сахарного диабета применяются различные методы реабилитации, среди которых различают медикаментозные и немедикаментозные. Медикаментозные методы лечения не всегда позволяют добиться определенных результатов, тогда как применение нетрадиционных методов лечения могут повысить эффективность фармакотерапии.

К медикаментозной терапии относят использование сосудистой терапии, витаминотерапии, антидепрессантов, а также препаратов АЛК на фоне стабилизации уровня глюкозы крови.

Сосудистая терапия включает в себя назначение препаратов, улучшающих микроциркуляцию в зонах нарушенного кровообращения, ангиопротекторов (пентоксифиллин). Их фармакологическое действие выражается в улучшении снабжения тканей кислородом, периферического кровообращения в наибольшей степени - в конечностях и в центральной нервной системе. Оказывает сосудорасширяющее действие, блокирует фосфодиэстеразу и способствует накоплению циклического аденозинмонофосфата (ц-АМФ) в клетках. Также способствует повышению эластичности мембраны эритроцитов, снижению их адгезии, уменьшению агрегации тромбоцитов и вязкости крови, улучшению реологических свойств крови [17, 22].

В составе комплексной терапии осложнений СД 1 типа применяется витаминотерапия, включающая в себя назначение препаратов, содержащих витамины группы В, участвующие в синтезе миелиновой оболочки, в метаболизме углеводов и жиров, стимулирующих гемопоэз, также оказывают положительное влияние на воспалительные заболевания нервов и опорно-двигательного аппарата, уменьшают болевые ощущения при поражении периферической нервной системы [83].

В лечении одного из осложнений СД - болевой формы дистальной периферической полинейропатии широко используются антидепрессанты с целью купирования хронического болевого синдрома, приводящему к значительному снижению качества жизни [79].

Из препаратов с выраженным антиоксидантным действием, подтвержденным в научных исследованиях, являются препараты альфа-липоевой кислоты. Опубликовано немало количество научных статей, в которых изучено ее применение при осложнениях СД [14, 34, 36, 38, 61, 92].

На фармацевтическом рынке представлено большое количество препаратов тиоктовой кислоты различных фирм.

АЛК является достаточно мощным липофильным антиоксидантом, что, в свою очередь, определяет возможность ее терапевтического использования и имеет важное значение для функционирования различных ферментов окислительного метаболизма. Определено, что АЛК или ее восстановленная форма, дигидролипоевая кислота, обладают достаточным количеством биохимических функций. Тиоктовая кислота как натуральный биологический антиоксидант продемонстрировала положительное действие на показатели оксидативного стресса в различных тканях организма, что было доказано в научных исследованиях и это позволяет ее использовать в качестве потенциального терапевтического средства для лечения осложнений сахарного диабета.

Отечественные и зарубежные ученые в своих публикациях единогласно отмечают, что АЛК уменьшает выраженность окислительного стресса, усиливает активность антиоксидантных ферментов, улучшает эндоневральный кровоток и увеличивает скорость распространения возбуждения по нерву [40, 65, 188]. По результатам клинических исследований механизма действия препаратов тиоктовой кислоты был сделан вывод о том, что АЛК действует на патогенетические механизмы формирования и прогрессирования диабетических осложнений [61, 91, 245].

Таким образом, альфа-липоевую кислоту можно рассматривать в качестве патогенетического средства лечения сахарного диабета и его осложнений. В экспериментальных исследованиях было продемонстрировано комплексное нейротропное, нейропротективное, гиполлипидемическое, гипогликемическое, гепатопротективное действие АЛК, а также влияние на энергетический обмен, обмен глюкозы и липидов, являясь мощным эндогенным антиоксидантом. Системное многообразное положительное действие тиоктовой кислоты на патогенез СД 1 типа и его

осложнений обосновывает применение данного препарата в комплексном лечении сахарного диабета.

В доступной нам литературе не было отмечено научных исследований с применением объективных нейрофизиологических, иммунологических методов диагностики по изучению результатов восстановительной терапии с использованием препаратов АЛК у пациентов с СД 1 типа. Также не было уточнено, при каких изменениях когнитивной сферы использование восстановительной терапии может быть наиболее эффективным, и на каком этапе заболевания при поражении зрительного анализатора проведение восстановительной фармакотерапии с применением препаратов тиоктовой кислоты является наиболее результативным. В этой связи, несмотря на растущую актуальность данной проблемы, остается немалое количество вопросов, требующих детализации.

К немедикаментозному лечению относят физиотерапевтическое лечение (ФТЛ), санаторно-курортное лечение (СКЛ), а также иглорефлексотерапию (ИРТ).

Воздействие на организм различными физическими факторами называется ФТЛ. Физиотерапевтическое лечение является дополнительным элементом комплексной терапии сахарного диабета, в свою очередь, способствует нормализации метаболизма, концентрации сахара, повышению уровня инсулина в крови. К методам ФТЛ относят: электрофорез, магнитотерапия, оксигенация, озонотерапия, гидротерапия. Кроме того, эффективность ФТЛ состоит в том, что оно улучшает кровообращение и тонус сосудов, благоприятно влияет на нервную систему и качество сна, а также позволяет предотвратить или уменьшить проявления диабетических осложнений, в особенности ангиопатии и нейропатии [131].

Немаловажным является санаторно-курортное лечение, направленное на грамотную профилактику, нормализацию уровня глюкозы в крови и лечение сопутствующих болезней. Программы санаторного лечения диабета представляют собой комплексную систему реабилитации, которая позволяет

больным чувствовать себя не пациентами, а отдыхающими, и ощущать высокую эффективность лечения за счет улучшения самочувствия и показателей уровня глюкозы в крови, что, в свою очередь, способствует улучшению КЖ. СКЛ включает в себя сбалансированную диетотерапию (индивидуальная программа диетического дробного питания, а также продукты с пониженным содержанием углеводов), лечебную физкультуру, водолечение (углекислые, хлоридные, натриевые, радоновые, йодобромистые минеральные воды) [24].

Большой интерес в настоящее время представляет метод иглорефлексотерапии. По данным ряда ученых [148] в 2007 году в экспериментальном рандомизированном контрольном исследовании были изучены клинические эффекты двух стилей акупунктуры, традиционной китайской медицины и японской акупунктуры, для лечения болевой диабетической нейропатии. В данном исследовании принимали участие 7 пациентов, трое из которых получали традиционное китайское иглоукалывание, а четверо-иглоукалывание в японском стиле. В этой связи у пациентов, получающих иглоукалывание в китайском стиле, было отмечено снижение интенсивности боли в соответствии с ежедневной оценкой тяжести боли, связанное с нейропатией, в то время как в группе, где проводилось иглоукалывание в японском стиле, были отмечены минимальные эффекты. Однако оба типа иглоукалывания уменьшили боль в соответствии с оценкой боли по шкале Мак-Гилла. Таким образом исследователи пришли к выводу о том, что методика традиционной китайской медицины улучшила проводимость по нервному волокну в соответствии с количественным сенсорным тестированием.

В 2018 году ученым Meyer-Hamme G. с соавторами было проведено проспективное, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование ACUDIN, позволившее оценить влияние акупунктуры на диабетическую периферическую нейропатию. Учеными было отмечено, что ДПН является наиболее частым осложнением сахарного диабета со значительными

клиническими последствиями, которые могут повлиять на качество жизни пациента. Предыдущие данные показывают, что иглоукалывание, которое используется в традиционной китайской медицине в течение многих лет, потенциально может дополнять варианты лечения периферической невропатии. Тем не менее, более объективные данные о клиническом исходе необходимы, чтобы в целом рекомендовать акупунктуру общественности. В исследование были включены 180 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, рандомизированные в три группы (иглоукалывание, лазерное иглоукалывание *verum* и лазерное иглоукалывание плацебо). Скорость проведения импульса по сенсорным волокнам икроножного нерва, амплитуда потенциала действия и скорость проводимости по большеберцовому двигательному нерву, оценка симптомов невропатии и числовые рейтинговые шкалы определяются как вторичные результаты. Ученые выяснили, что иглоукалывание и лазерное иглоукалывание благотворно влияют на электрофизиологические параметры и клинические симптомы в отношении ДПН по сравнению с плацебо. Таким образом, ACUDIN направлено на исследование вопроса о классическом типе иглоукалывания и/или лазерной акупунктуре, эффективных при лечении ДПН. Лечение иглоукалыванием может потенциально улучшить качество жизни пациентов и снизить социально-экономическое бремя, вызванное диабетической полинейропатией [88].

Анализируя обзор литературных данных, следует отметить необходимость дальнейшего исследования нарушений проводящих путей зрительного анализатора, когнитивной сферы, патологические изменения в которых ведут к резкому снижению КЖ пациентов.

Следует признать, что в современной литературе не в полной мере изучены вопросы, связанные с ранней диагностикой осложнений СД. Традиционные методы лечения полинейропатий не всегда позволяют добиться желаемого эффекта, где использование нетрадиционных методов лечения могли бы повысить терапевтические возможности. Стоит также

отметить, что использование разных шкал в оценке когнитивных нарушений недостаточно отражают возможности выявления легких когнитивных нарушений, что требует использования дополнительных объективных методов исследования.

Все поставленные вопросы являются актуальными и требуют дальнейшей их разработки, они позволили сформировать основную концепцию данного исследования и ответить на вопросы, реализация которых позволит решить ряд задач, связанных с проблемой сахарного диабета.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Организация исследования и этические аспекты

В соответствии с поставленными целью и задачами было проведено открытое простое сравнительное исследование пациентов, страдающих сахарным диабетом 1 типа, на базе эндокринологического отделения и отделения функциональной диагностики ГБУЗ СК «Городская клиническая больница №3», эндокринологического отделения ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница» г. Ставрополя. Работа проведена в соответствии с международными и российскими законодательными актами о юридических и этических принципах медико-биологических исследований. Принято положительное заключение об одобрении проведения диссертационного исследования Этическим комитетом ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России (протокол № 43 от 15.12.2014). Пациенты принимали участие в проведении исследования добровольно, также получили детальную информацию о проведении планируемых работ, методах их выполнения, их научно-практической значимости, подписали письменное добровольное согласие.

Исследование включало в себя 2 визита с интервалом между ними в 30 дней.

1 визит - тщательный сбор и анализ жалоб, анамнеза, объективный неврологический осмотр, лабораторная диагностика, выполнение нейрофизиологических исследований, заполнение специализированных шкал и опросников до проводимой терапии с использованием альфа-липоевой кислоты.

2 визит – лабораторная диагностика, выполнение зрительных и когнитивных вызванных потенциалов, нейропсихологическое тестирование после лечения препаратами АЛК.

Простое динамическое сравнительное рандомизированное исследование

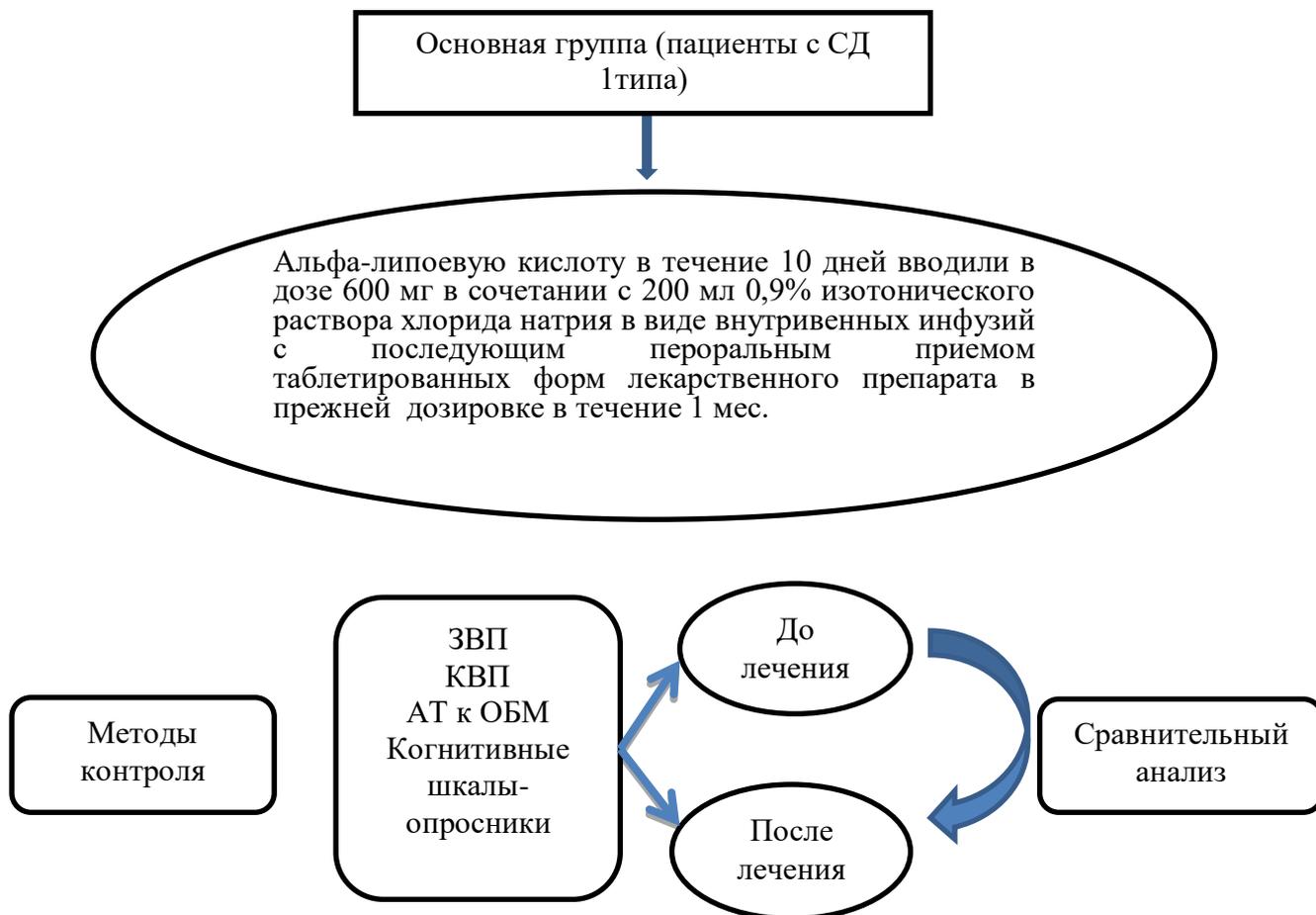


Рис 1. Дизайн исследования

2.2 Общая характеристика групп исследования больных

Объектом научного исследования явились 103 пациента (65 женщин, 38 мужчин) возрастной категории от 18 до 45 лет с сахарным диабетом 1 типа с различной степенью выраженности зрительных и когнитивных расстройств, стажем заболевания от года до десяти лет. Исследование производилось с 2012 по 2018 г. в ЛПУ г. Ставрополя. Основную группу составили больные с СД 1 типа.

Критериями включения явились:

- Наличие установленного диагноза сахарного диабета 1 типа, подтвержденного соответствующими критериями диагностики, письменное добровольное согласие пациента;

- Возраст пациентов от 18 до 45 лет;
- Заболевание в стадии компенсации или субкомпенсации;
- Длительность заболевания не менее 1 года и не более 10 лет;
- Отсутствие патологии на глазном дне или наличие непролиферативной диабетической ретинопатии.

Критериями невключения явились:

- Наличие подтвержденной гиперчувствительности к препаратам α -липоевой кислоты;
- В анамнезе - перенесенные нейроинфекции или черепно-мозговые травмы;
- Наличие онкопатологии, сердечно-сосудистой, печеночной или почечной недостаточности;
- Беременность и период грудного вскармливания;
- Травмы глаза.

В качестве сравнения использовалась группа контроля, в которую вошли 30 условно здоровых молодых людей возрастной категории от 18 до 45 лет (из них 20 женщин, 10 мужчин) с неизменным цветоощущением, остротой зрения не ниже 1,0, не имеющих какой-либо другой соматической патологии. Группа была сформирована для сравнения результатов показателей нейрофизиологических исследований.

Распределение пациентов по полу, возрасту и стажу заболевания СД 1 типа отражены в таблице 1.

Таблица 1 - Количественное распределение больных по гендерной принадлежности, возрастной категории, длительности заболевания СД 1 типа

Возраст	18-25 лет	26-35 лет	36-45 лет
Женщины n=65	10 (18,4%)	25 (20,1%)	30 (26,4%)
Мужчины n=38	8 (9,8%)	12 (13,7%)	18 (14,5%)
Общая численность пациентов	18 (28,2%)	37 (33,8%)	48 (40,9%)
Средний стаж заболевания	4,6	8,7	9,3

Согласно полученных данных, можем отметить, что преобладающее количество составили женщины возраста 36-45 лет с длительностью заболевания 9,3 года.

Таблица 2 - Распределение больных в зависимости от стажа заболевания

Стаж заболевания	1-3 года	4-6 лет	7- 10 лет	Итого
Количество больных	33 (32,3%)	44 (42,7%)	26 (25,2%)	103 (100%)

Интерпретируя результаты, можем отметить, что в 26 (25,2%) случаях у больных с СД 1 типа с длительностью заболевания от 7 до 10 лет клинически более значимой представлена энцефалопатия.

Больным стационарно проводилась терапия, направленная на улучшение проводящих функций в структурах ЦНС и ПНС, в основу которой входило использование препаратов АЛК. Они оказывают положительное влияние на липидный и углеводный обмены, обмен холестерина, оказывают липотропный эффект, способствуют восстановлению функций печени, а также улучшают трофику нейронов. При сахарном диабете тиоктовая кислота уменьшает образование конечных продуктов гликирования, улучшает эндоневральный кровоток, повышает содержание глутатиона до физиологического значения, что в результате приводит к улучшению функционального состояния периферических нервных волокон.

2.3. Методы обследования больных

С помощью комплексного клинического обследования, в частности, тщательно собранных жалоб, анамнеза и оценки неврологического статуса, нейрофизиологического исследования с помощью методик зрительных и когнитивных вызванных потенциалов, иммунологического определения содержания АТ к ОБМ в сыворотке крови, когнитивных шкал-опросников

мы изучили состояние проводящих путей зрительного анализатора и оценили степень выраженности КН у больных СД 1 типа.

При детальном изучении пациентов, страдающих СД 1 типа, мы акцентировали внимание на следующих позициях, таких как дебют, длительность заболевания, детализация жалоб, возможные коматозные состояния в анамнезе, уровень глюкозы крови в течение суток, гликированный гемоглобин, наличие различных диабетических осложнений, а также сопутствующие заболевания. Пациенты, подвергаемые обследованию, были также комплексно осмотрены следующими врачами: неврологом, эндокринологом, офтальмологом, кардиологом, нефрологом. Полученные данные фиксировались в регистрационной карте больных, разработанной в соответствии с целями и задачами выполняемой работы, включающей в себя паспортную часть, тщательно собранный анамнез, жалобы, осмотр эндокринолога, невролога, офтальмолога, нефролога, а также результаты нейрофизиологического и иммунологического исследований, когнитивных шкал-опросников.

2.3.1. Оценка когнитивных нарушений с использованием нейрофизиологического исследования - методики Р300 и шкал-опросников

Для оценки когнитивных нарушений у больных СД 1 типа одновременно анализировалась функция мозга по результатам нейрофизиологического исследования, а также нейропсихологических опросников. Отмечено, что при повышенном уровне глюкозы в крови были зафиксированы значимые отклонения как нейрофизиологических показателей, так и когнитивных шкал, чего не было отмечено при нормальном уровне глюкозы [98, 166]. Мы применяли методику когнитивных вызванных потенциалов (КВП), позволяющую анализировать когнитивные процессы в головном мозге. Хочется отметить, что в изучаемой нами отечественной и зарубежной литературе данные исследования не проводились системно и имеют некоторую противоречивую информацию. На

сегодняшний день этот метод широко применяется в нейрофизиологии и клинической практике, в частности, для оценки степени выраженности КН у больных СД 1 типа. На проведение методики КВП влияет большое количество факторов, что затрудняет выделение и интерпретацию получаемых ответов. Это такие индивидуальные особенности как возраст, уровень развития памяти испытуемого, уровень бодрствования во время проведения исследования, способность концентрировать внимание и т.д. КВП включают в себя серию следующих друг за другом двух стимулов, которые разнятся по определенным характеристикам друг от друга и верифицируются на значимые и незначимые. Пациент должен проявлять реакцию на значимые стимулы. Суть анализа когнитивных функций заключается в том, что анализируются эндогенные события, происходящие в ЦНС, связанные с распознаванием и запоминанием стимула. Это исследование в последнее время все больше находит применение в клинической практике при оценке доклинической стадии когнитивной дисфункции. Проводилось данное исследование на приборе «Нейрон-Спектр-4/ВППМ» - 21-канальном электроэнцефалографе экспертного класса с функцией исследования вызванных потенциалов, произведенном ООО «НейроСофт» в г. Иваново [20, 21]. Методика проводится в проветренном, предварительно затемненном помещении, при оптимальной температуре воздуха в помещении – 20-23°C, в положении сидя в кресле. Данное исследование осуществлялось при поступлении больного в стационар до проведения терапии и через 30 дней после лечения.

Пациентам предлагается подробная инструкция, поясняющая считать количество значимых стимулов или реагировать на значимый стимул нажатием на определенную кнопку. Два вида сигналов в случайном порядке подаются через наушники. Таким образом, на одни сигналы пациенту нужно реагировать и это условно «значимые» стимулы, а на другие реагировать не нужно – условно «незначимые» стимулы. На каждые 5 незначимых появляются 1-2 значимых стимула.

Интенсивность обоих видов стимулов достигала 60-80 дБ с частотой низкого тона – 1000 Гц, высокого – 2000 Гц. Длительность стимула составляла 50 мс с межимпульсным интервалом в 1-2 секунды.

Регистрируемые ответы четко выражены в лобно-центральной и теменной областях, в этой связи мы использовали электроды С3 и С4. Отведение относительно ипсилатерального ушного или мастоидного электрода А1 или А2. На первый вход подключали электрод С3 (С4). Заземляющий электрод — Fpz. Осуществлялось усреднение в количестве, равном 30 на частые — незначимые и редкие — значимые стимулы.

При интерпретации полученных результатов Р300 исследуется комплекс негативно-позитивных колебаний, вызванный потенциал, который получают в результате суммации ответов на редкие, «значимые» стимулы. При обработке ответа на «значимые» стимулы в вызванном потенциале формируется большая позитивная волна с пиковой латентностью приблизительно 300 мс. Это и есть когнитивная составляющая часть ответа. Она обусловлена процессами опознания, дифференцировки, запоминания и принятия решения. По мнению авторов, генерируют компонент Р300 таламус, гиппокамп, лобные доли, теменная область коры головного мозга, подкорковые структуры [48, 58, 161, 188, 240].

Для достоверной интерпретации пиков волн эти ответы мы сравнивали с ответами на незначимые стимулы. В ответе на незначимый стимул различают комплекс N-P, кроме того у некоторых больных может присутствовать и волна Р200, являющаяся позитивным пиком с латентным периодом около 200 мс. Предполагают, что компонент N2 (негативная фаза) отражает процессы, происходящие в височной области при участии теменных долей и это процессы опознания стимулов. Пик Р300 совпадает с активацией лобных долей.

Аналізу были подвержены:

- 1) латентность Р300, мс;
- 2) амплитуда Р300, мкВ.

Для исследования нейропсихологического статуса использовались наиболее распространенные и удобные в применении когнитивные шкалы-опросники, такие как Монреальская шкала когнитивной оценки, тест запоминания (ТЗ) 10 слов.

MoCA-тест разработан для относительно быстрого скрининга когнитивных нарушений. Данная методика оценивает определенные когнитивные функции, такие как внимание и концентрацию, исполнительные функции, память, речь, оптико-пространственную деятельность, концептуальное мышление, счет и ориентированность. Обследование пациента занимает около 10 минут с максимальным количеством баллов – 30 (норма – свыше 26). Оцениваем следующие навыки у обследуемого: черчение ломаной линии, оптико-пространственную деятельность (нарисовать куб, часы), название предметов, память, внимание, повторение предложений, скорость, абстрактное мышление, отсроченное воспроизведение слов, ориентировку в пространстве, во времени. За каждый названный правильный ответ начисляется 1 балл. К сумме баллов добавляем один балл, если обследуемый имеет 12 лет образования или меньше.

Шкала не предусматривает градацию по степени тяжести КН в зависимости от количества баллов, но, в свою очередь, является достаточно информативной в диагностике лёгких и умеренных когнитивных нарушений. Интерпретируя результаты данного теста основываемся на степени функционального ограничения в повседневной жизни, определяемой при разговоре с близкими.

С помощью данной методики достаточно часто интерпретируют ложноположительные и ложноотрицательные результаты. Последние способствуют выполнению данного тестирования на достаточно высокий балл, соответствующий отсутствию КН даже у тех обследуемых, у которых клинически наблюдается картина когнитивной дисфункции, а ложноположительные результаты, в свою очередь, свидетельствуют о гипердиагностике когнитивной недостаточности вследствие плохого

самочувствия или негативного отношения пациента к тестированию [30, 31, 199, 224].

С помощью теста запоминания 10 слов (А.Р. Лурия, 1995) мы исследовали как непосредственное, так и отсроченное воспроизведение слов. Обследуемому в случайном порядке показывали 10 карточек, на каждой из них написано слово, при этом давали инструкцию: «Прочтите слова и запомните их». После предъявления 10 карточек исследовали непосредственное воспроизведение. Предъявление стимульного материала и последующее повторение слов проводится 3 раза. За каждое из трех воспроизведений 10 слов ставится оценка, соответствующая числу произнесенных пациентом слов. Максимальная оценка-10 баллов. После трех непосредственных воспроизведений выполняли интерферирующее задание-тест рисования часов. После интерференции оценивали отсроченное воспроизведение. Инструктируемому давали список, включающий в себя 20 слов, 10 из которых были написаны на карточках, а 10 - не были. Пациент должен вспомнить слова, которые были на карточках. За каждое правильно узнанное слово начисляют 1 балл. Максимальный балл-10. Слова на карточках: мяч, крик, сон, тень, игра, флаг, свет, мост, топор, сосна. Слова для узнавания: мяч, друг, крик, глаз, брат, ель, сон, тень, хлеб, игра, флаг, река, свет, ключ, пила, мост, звон, топор, сосна, снег [41].

2.3.2. Методика зрительных вызванных потенциалов на сменяющийся шахматный паттерн

Формирование зрительной дисфункции является наиболее ранним признаком развития диабетической оптической нейропатии у больных, страдающих СД 1 типа. С целью изучения функционального состояния проводящих путей ЗА в данной работе мы использовали методику определения ЗВП на черно-белый и цветной СШП. Результаты проведенного исследования позволяют интерпретировать скорость проведения нервного импульса по волокнам ЗА от сетчатки до коры головного мозга. При цветном импульсном воздействии отмечаются относительно ранние признаки

нарушения проводимости по зрительному пути по сравнению с ЧБ. Проведенные ранее исследования свидетельствуют о том, что увеличение пиковой латентности волны P100 указывает на раннюю диагностику зрительной дисфункции, что немаловажно в течении СД 1 типа, а именно - определении адекватной тактики лечения. На сегодняшний день данная методика является единственным объективным методом оценки проводимости нервных импульсов по зрительным волокнам, участвующих в обработке сенсорной информации. Для выделения ЗВП применяются определенные условия, что, в свою очередь, позволяет оценить функциональное состояние зрительной системы на различном уровне.

Зрительная система передаёт мозгу более 90% сенсорной информации. Зрение – многозвеньевой процесс, начинающийся с проекции изображения на сетчатке глаза, после чего происходит возбуждение фоторецепторов, передача и преобразование зрительной информации в нейронных слоях зрительной системы. Заканчивается зрительное восприятие формированием зрительного образа в затылочной доле коры больших полушарий. Периферический отдел ЗА представлен органом зрения, располагающимся в глазнице, необходимым для восприятия световых раздражений. Орган зрения состоит из глазного яблока и вспомогательного аппарата. Проводниковый отдел ЗА представлен зрительным нервом.

Проводилось данное исследование на многофункциональном приборе «Нейрон-Спектр-4/ВППМ», произведенном в Ивановском отделении Академии медико-технических наук. Изучению были подвержены пиковая латентность и амплитуда ответа ЗВП на ЧБ, красно-желтый (КрЖ) и зелено-черный (ЗЧ) СШП [20, 63, 77, 178, 245].

Активный электрод размещали над затылочной областью O2, O1 по международной схеме «10-20%», разработанной Jasper Н. в 1958 году. Ипсилатеральный электрод располагался в точке Cz. Заземляющий электрод ставился на Frz с импедансом под электродами не более 9 кОм. При регистрации устанавливается чувствительность — 10 мкВ/дел и полоса

частот — 0,5-100 Гц. Интенсивность светодиодной вспышки, как правило, одинаковая с газоразрядной лампой — 100-600 мКд, длина волны - 640 нм. Эпоха усреднения составляла 450 мс, число усреднений - 90.

Стимуляция проводилась поочередно на левый и правый глаз на ЧБ и цветной СШП, в затемненной комнате. Пациенту предлагается в течение некоторого времени смотреть на фиксационную точку в центре экрана, пока происходит реверсия шахматного паттерна и записываются вызванные потенциалы на смену стимула. Испытуемый наблюдает частую смену клеток – черных и белых, красных и желтых, зеленых и черных. Крупными клетками стимулируется периферическое зрение, мелкие клетки мобилизуют центральное. Чтобы выделить вызванные потенциалы, необходимо сделать 100–200 внешних раздражений. Особый интерес представляла идентификация основного компонента P100 и амплитуды волны N75-P100 [20, 68, 109, 128].

2.3.3. Определение содержания антител IgG к основному белку миелина в сыворотке крови

Определенный интерес в нашей работе имел анализ содержания антител IgG к основному белку миелина с помощью метода иммуноферментного анализа (ИФА).

В условиях процедурного кабинета эндокринологического отделения ЛПУ г. Ставрополя проводился забор крови из периферических вен в количестве 2 мл. Для определения АТ к ОБМ в нашем исследовании мы использовали сыворотку крови. Забор биоматериала осуществлялся в одноразовые пробирки Vacutainer с крышкой, после чего образцы крови были подвержены процессу центрифугирования в течение 15 минут с ускорением 1000 оборотов в минуту, выделению плазмы крови в количестве 2-3 мл и дальнейшему хранению в морозильной камере при необходимости при температуре не выше -20°C не более 30 дней. Определение уровня АТ к ОБМ в сыворотке крови определяли с помощью ИФА в клиничко-

диагностической лаборатории центра клинической фармакологии и фармакотерапии г. Ставрополя.

2.3.4. Определение качества жизни пациента с использованием методики MOS SF-36

В последние годы достаточно часто в литературе обсуждается вопрос об эффективности фармакотерапии различных заболеваний, позволяющей оценивать качество жизни пациентов. СД 1 типа - это хроническое, быстро прогрессирующее заболевание, приводящее к раннему возникновению осложнений, негативно воздействующее на психическое и эмоциональное состояние больного, которое, в свою очередь, приводит к изменению качества жизни.

Согласно ВОЗ, понятие КЖ включает в себя физическое, психологическое, эмоциональное и социальное здоровье человека, основанное на его восприятии своего места в обществе. При СД мы наблюдаем огромное количество клинических данных, которые влекут за собой грубые последствия, а это, в свою очередь, значительно снижает КЖ пациента, что было неоднократно отмечено в различных научно-исследовательских работах [41, 43].

В нашей работе оценка КЖ проводилась с использованием методики Medical Outcomes Study Form (MOS SF-36) [227]. Используемый опросник включает в себя определенный перечень вопросов, позволяющих оценивать определенные сферы здоровья. В качестве интерпретации результатов используется специальный алгоритм. Оценка каждой шкалы выражается в баллах, от 0 до 100, где 100 представляет полное здоровье, то есть более высокая оценка соответствует более высокому уровню КЖ. 36 вопросов сгруппированы в восемь шкал: физическое функционирование (physical functioning - PF), общее здоровье (general health - GH), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (role-physical functioning - RP), телесная боль (bodily pain - BP) – формирующие физический компонент здоровья; ролевое функционирование, обусловленное

эмоциональным состоянием (role-emotional - RE), социальное функционирование (social functioning - SF), жизненная активность (vitality - VT), психическое здоровье (mental health - MH) - формирующие психологический компонент здоровья.

При интерпретации шкалы физического функционирования (physical functioning - PF) получили информацию о том, насколько здоровье ограничивает выполнение физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, подъем тяжестей).

Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (role-physical functioning - RP) оценивает влияние физического состояния на повседневную ролевую деятельность (работу, выполнение повседневных обязанностей).

Показатель интенсивности боли (bodily pain - BP) оценивает боль и степень воздействия на способность заниматься привычной деятельностью.

Шкала оценки общего состояния здоровья (general health - GH) - оценка больным своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив проводимого лечения.

Субшкала витальности (vitality - VT) является достаточно чувствительной и позволяет оценивать пациенту свою энергию жизнедеятельности.

Субшкала социального функционирования (social functioning - SF) является не менее важной, определяется степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность.

Шкала, оценивающая ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (role emotional - RE) интерпретирует степень выраженности психо-эмоциональных расстройств, мешающих выполнению работы или других повседневных обязательств.

Анализ последней шкалы «Психическое здоровье» (mental health - MH), предоставляет информацию о возможности самостоятельно оценивать

настроение, наличие депрессивных и тревожных расстройств, общий показатель положительных эмоций.

2.3.5. Инструментальные методы исследования

Для объективного подтверждения энцефалопатии больным была проведена магнитно-резонансная томография. Данное исследование проводилось на томографе TOSHIBA с величиной магнитной индукции 2 Тесла, где на серии МР томограмм, взвешенных по T1, T2, Flair и DWI в трёх проекциях, были визуализированы суб- и супратенториальные структуры. После получения результатов снимки загружали в программный пакет автоматической сегментации «FreeSurfer» (США, 2013), позволяющий идентифицировать корковые и подкорковые структуры головного мозга и вычислять толщину и глубину извилин, площадь и объемы различных отделов головного мозга. В 26 (25,2%) случаях была выявлена МР-картина немногочисленных глиозных очагов белого вещества лобных или теменных долей головного мозга, гиперинтенсивных по T2, Flair, изоинтенсивных по T1, без перифокальной инфильтрации, размером до 0,1-0,4 см (очаги хронической недостаточности мозгового кровообращения).

Основанием для установки диагноза «Дисциркуляторная энцефалопатия» за исключением ряда критериев и подтвержденного (клинически, анамнестически, инструментально) морфологического субстрата заболевания (лейкоареоз, мультинфарктное состояние и т.д.) основой классификации данного заболевания по стадиям является только клиническая картина. В 2006 году профессор кафедры неврологии Российской медицинской академии последипломного образования, доктор медицинских наук О.С. Левин разработал классификацию дисциркуляторной энцефалопатии на основе данных компьютерной и магнитно-резонансной томографии головного мозга.

Нейровизуализационные изменения при дисциркуляторной энцефалопатии (О.С. Левин, 2006):

I стадия: 1) перивентрикулярный либо субкортикальный лейкоареоз шириной не менее 10 мм; 2) число лакун - 2-5; 3) территориальные инфаркты – 0-1, диаметром до 10 мм; 4) наличие или отсутствие атрофических изменений головного мозга;

II стадия: 1) пятнистый, частично сливающийся субкортикальный лейкоареоз шириной более 10 мм; 2) число лакун –3-5; 3) 2-3 территориальных инфаркта, диаметром до 25 мм; 4) наличие умеренной атрофии головного мозга;

III стадия: 1) сливающийся субкортикальный лейкоареоз шириной более 20 мм; 2) число лакун более 5; 3) более 3 территориальных инфарктов, диаметром более 25 мм; 4) наличие выраженных атрофических изменений головного мозга.

Для подтверждения наличия диабетической полинейропатии больным была проведена электронейромиография (ЭНМГ) для оценки функционального состояния периферических нервов и мышц. В основе ЭНМГ лежит использование электрической стимуляции нерва с последующим анализом параметров, регистрируемых с иннервируемой мышцы или с самого нерва. Акцентировали внимание на определении скорости проведения возбуждения по двигательным и чувствительным волокнам нервов конечностей, оценке параметров, вызванных М-ответом, латентности. При аксонопатиях скорость проведения по нерву незначительно снижается либо находится в пределах нормы, а амплитуда М-ответа значительно снижается. Снижение скорости проведения по нервному волокну объяснимо вторичной демиелинизацией или относительным уменьшением числа крупных быстропроводящих волокон. Поэтому ЭНМГ является самым чувствительным и информативным методом в диагностике повреждения нервного волокна различной этиологии.

2.3.6. Методы статистической обработки данных

Анализ достоверности различий в группах мы проводили методами вариационной статистики в лицензионной компьютерной программе

«Statistica 10.0» (Stat - Soft, USA) русифицированная. Проверку на нормальность распределения признака проводили с помощью теста Шапиро-Уилка. Использовались непараметрические методы статистики, так при сравнении не во всех случаях было отмечено нормальное распределение. Для ненормально распределенных параметров применяли расчет квартилей (Me, Q1:Q3). В зависимых выборках (например, до и после лечения) при нормальном распределении использовался парный критерий Стьюдента, при отсутствии нормального распределения – парный критерий Вилкоксона. Использовали критерий Манна-Уитни для сравнения независимых выборок. Корреляционный анализ осуществлялся на основе непараметрической ранговой корреляции по Спирмену. Для сравнения относительных показателей использовался критерий χ^2 -квадрат. Различия между группами при $p < 0,05$ расценивали как значимые.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клиническая характеристика пациентов, страдающих сахарным диабетом 1 типа

Сахарный диабет 1 типа дебютирует яркой клинической картиной, которая развивается на протяжении нескольких месяцев или даже недель. Манифестацию СД 1 типа могут спровоцировать инфекционные и другие сопутствующие заболевания.

В проведенном нами исследовании отмечено, что у пациентов с СД 1 типа доминирующими явились жалобы следующего характера: общая и мышечная слабость (88,3%), повышенная утомляемость (86,4%), возникающие после незначительных физических и умственных нагрузок, ощущение сухости во рту в ночные часы (75,7%), раздражительность (74,8%), похудание (73,8%), снижение аппетита (67%), зуд кожи (65%), учащенное мочеиспускание (63,1%), диффузные головные боли сжимающего характера (54,4%), возникающие без видимой причины, независимо от времени суток, нарушение сна (43,7%), онемение, ощущение «ползания мурашек», «прохождения током» в конечностях (38,3%). Наиболее значимыми были отмечены жалобы со стороны ЗА и когнитивной сферы, в частности, снижение остроты зрения (49,5%), «мелькание мушек», «пелены», «тумана» перед глазами (37,9%), слезотечение (30,1%), периодически нарушения восприятия зрительных образов (метаморфопсии) – 10,7%, а также нарушение концентрации внимания (65%), памяти как на прошлые, так и на текущие события (53,4%).

Распределение пациентов по степени выраженности клинических проявлений СД 1 типа отражено в таблице 3.

Таблица 3 - Распределение больных сахарным диабетом 1 типа в зависимости от степени выраженности субъективной симптоматики

Жалобы	Количество больных (n=103)	Процентное соотношение
Общая слабость	91	88,3
Повышенная утомляемость	89	86,4
Ощущение сухости во рту	78	75,7
Раздражительность	77	74,8
Похудание	76	73,8
Снижение аппетита	69	67
Зуд кожи	67	65
Нарушение концентрации внимания	67	65
Учащенное мочеиспускание	65	63,1
Головные боли	56	54,4
Снижение памяти	55	53,4
Снижение зрения	51	49,5
Диссомния	45	43,7
Парестезии в конечностях	40	38,3
Ощущение «мелькания мушек», «пелены», «тумана» перед глазами	39	37,9
Слезотечение	31	30,1

У обследованных больных имело место сочетание клинических проявлений СД 1 типа, таких как зрительная нейропатия, энцефалопатия, дистальная полинейропатия, вегетативно-трофические расстройства. При этом за основу брались доминирующие клинические проявления СД 1 типа.

При детальном клинико-неврологическом обследовании в 26 (25,2%) случаях были выявлены когнитивные нарушения как проявления диабетической энцефалопатии. Диагноз был установлен в соответствии с

классификацией О.С. Левина (2006), что соответствовало I и II стадиям заболевания. Причем у 19 больных отмечалась I стадия заболевания, у 7 больных – II стадия.

Во всех случаях клиническая симптоматика включала в себя когнитивный дефицит, астению и очаговый неврологический дефицит. Нарушения когнитивной сферы проявлялись снижением памяти, как на прошлые, так и на текущие события, нарушением концентрации внимания, визуального восприятия и психомоторной работы, рассеянностью, замедленным мышлением, снижением скорости обработки информации.

Астенический синдром проявлялся общей слабостью, повышенной утомляемостью после физических и умственных нагрузок, снижением работоспособности, аппетита и нарушением сна. При этом диссомнии чаще проявлялись в виде дневной сонливости, затрудненного засыпания, частых ночных пробуждений. Также были характерны сниженный фон настроения с подавленностью и угнетенностью, сужение интересов, сонливость, приступы злобно-тоскливого настроения, лабильность эмоциональных реакций.

Во время проведения неврологического осмотра у данных пациентов среди очаговых симптомов при исследовании черепно-мозговых нервов были выявлены недостаточность конвергенции, анизокория, легкие псевдобульбарные проявления. При оценке сухожильных рефлексов было зафиксировано незначительное их оживление, нечеткая анизорефлексия. При исследовании координаторных проб отмечалось снижение устойчивости и неуверенность при выполнении. Также выявлены эмоционально-личностные расстройства, среди которых доминировали раздражительность, эмоциональная лабильность, тревожные и депрессивные черты.

Распределение больных энцефалопатией отражено в таблице 4.

Таблица 4 - Распределение больных энцефалопатией в зависимости от степени выраженности субъективной симптоматики

Жалобы	Диабетическая энцефалопатия (n=26)	Процентное соотношение
Снижение памяти	24	92,3
Нарушение концентрации внимания	22	84,6
Головные боли	21	80,8
Общая слабость	20	77
Сниженный фон настроения	18	69,2
Повышенная утомляемость	18	69,2
Эмоциональная лабильность	13	50
Снижение работоспособности	12	46,2
Диссомния	10	38,5

Графически это представлено на рисунке 2.

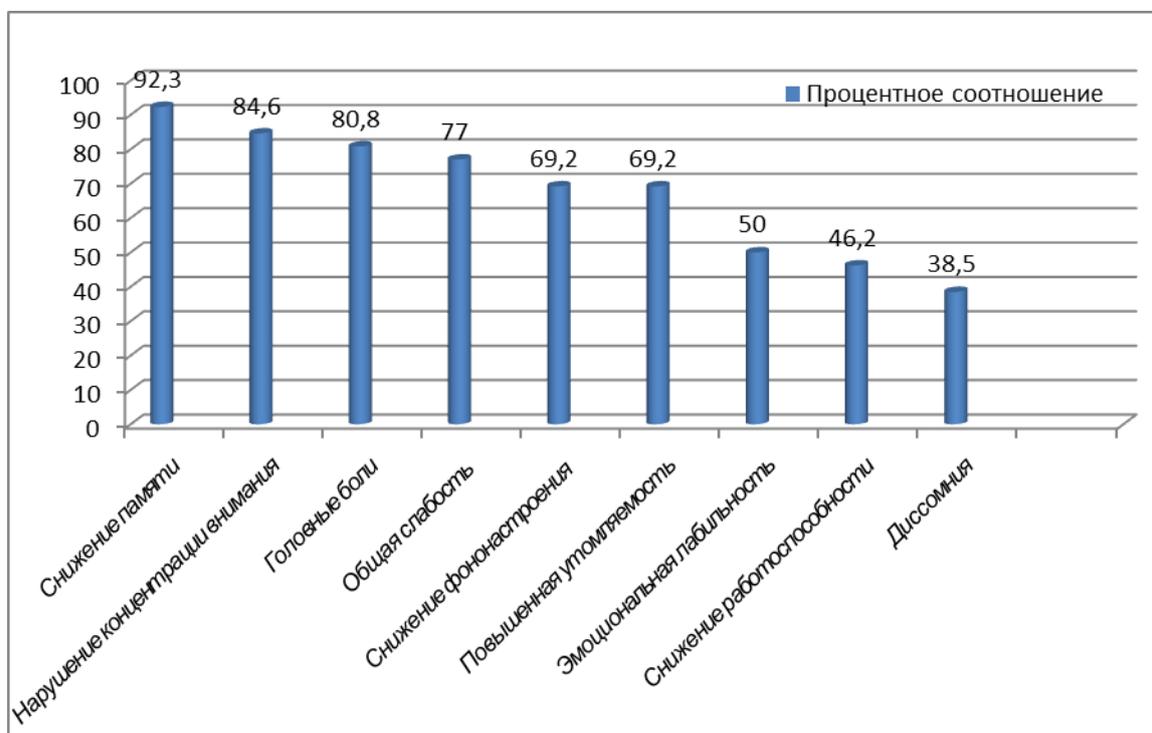


Рисунок 2 - Процентное соотношение клинических проявлений энцефалопатии

Во время проведения клинического осмотра неврологом, офтальмологом, а также нейрофизиологического обследования у 37 (35,9%) больных была определена диабетическая оптическая нейропатия. Больные исследуемой группы предъявляли субъективные жалобы на снижение остроты зрения, «мелькание мушек», «пелены», «тумана» перед глазами. Также клиническими проявлениями ДОН явились слезотечение, периодически возникающие метаморфозии. Распределение пациентов ДОН отражено в таблице 5.

Таблица 5 - Распределение больных диабетической зрительной нейропатией в зависимости от степени выраженности субъективной симптоматики

Жалобы	Диабетическая оптическая нейропатия (n=37)	Процентное соотношение
Снижение зрения	33	89,1
Ощущение «мелькания мушек» перед глазами	27	72,9
Ощущение «тумана» перед глазами	21	56,7
Ощущение «пелены» перед глазами	19	51,3
Слезотечение	15	40,5
Метаморфозии	5	13,5

Графически это представлено на рисунке 3.

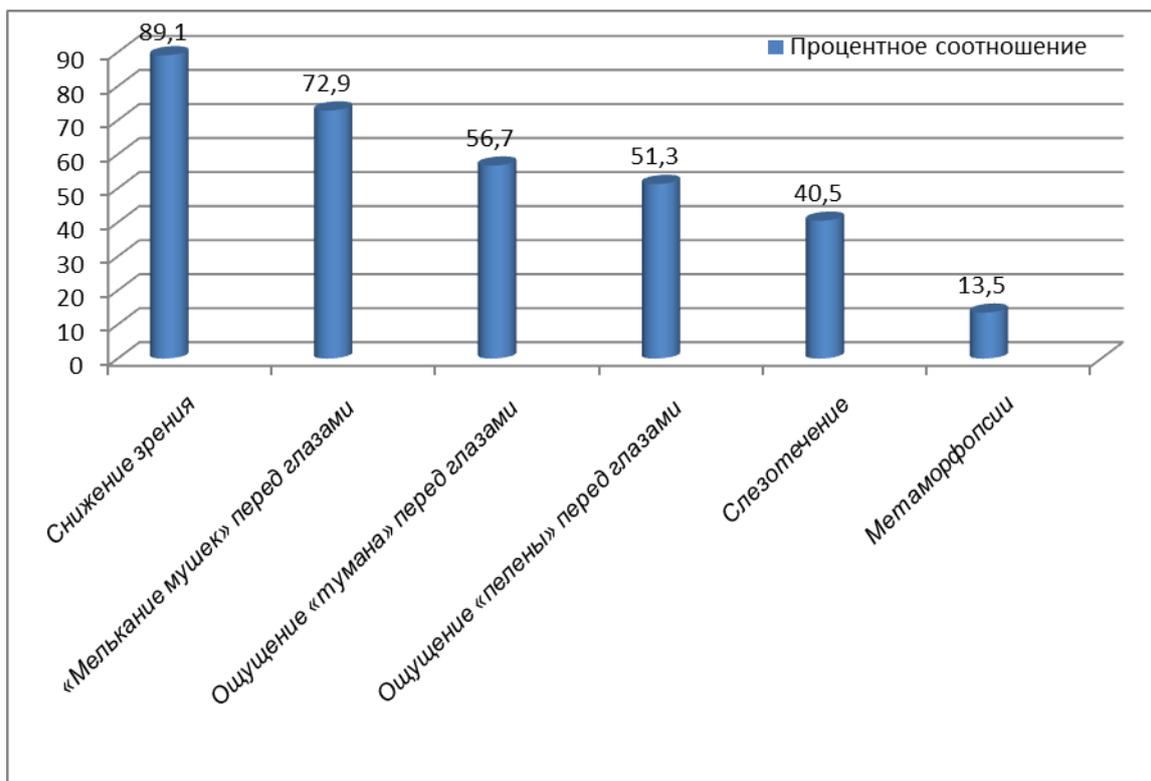


Рисунок 3 - Процентное соотношение клинических проявлений зрительной нейропатии

Также при детальном обследовании неврологом была выявлена ДПН у 33 (32%) пациентов, основными жалобами которых явились онемение, чувство покалывания, жжения, ощущения «прохождения током», реже – слабость и боли в дистальных отделах конечностей, усиливающиеся преимущественно в вечерние и ночные часы. При проведении неврологического осмотра у данных больных были выявлены умеренное снижение ахилловых рефлексов, нарушение поверхностной чувствительности в виде снижения болевой, температурной или вибрационной чувствительности по полиневритическому типу, а также мышечно-суставного чувства. Также у некоторых больных отмечалось снижение силы мышц, гиперестезия в дистальных отделах нижних конечностей, нарушение координации при закрытых глазах (сенситивная атаксия).

У 7 (6,8%) больных были отмечены вегетативно-трофические расстройства в виде диабетической остеоартропатии (специфического поражения костей и суставов).

Анализируя вышеперечисленные данные, можно сделать вывод о том, что выявление диабетической оптической нейропатии и энцефалопатии в клинической практике врача должно начинаться в наиболее ранние сроки, в связи с этим проведенные нами нейрофизиологические и иммунологические исследования позволят расширить диагностический поиск по выявлению первых признаков зрительных и когнитивных нарушений с целью предотвращения осложнений и проведения соответствующей патогенетической терапии.

В качестве примера рассмотрим клинические случаи.

Клинический случай №1

Больной Д., 42 лет, поступил на стационарное лечение в эндокринологическое отделение ЛПУ г.Ставрополя с жалобами на частые головные боли, ухудшение зрения, памяти на текущие события, частую смену настроения, сухость во рту, гипогликемические состояния, рассеянность, общую слабость, ощущение онемения, зябкости в ногах, судороги в мышцах ног.

Из анамнеза: страдает диабетом в течение 7 лет после перенесенного стресса. В дебюте - кетоацидоз. Состоит на учете в Эндокринологическом диспансере г.Ставрополя. Получает Лантус 35 ЕД, Новорапид по 12 ЕД 3р/д. Периодически диету нарушает, редко отмечает эпизоды гипогликемии. В связи с тем, что за последнее время самочувствие ухудшилось, был госпитализирован для обследования и лечения.

Результаты проведенных лабораторно-инструментальных обследований:

ОАК от 10.05.18 г.: Нв-144 г/л, Эр.- 5.20×10^{12} /л, L- 8.7×10^9 /л, э-1%; п-2%, с.я.-65%, л.-29%, м.-3%, , СОЭ- 2 мм/ч.

ОАМ от 10.05.18 г.: уд. вес-1025, рН-6,5, белок-отр., сахар-отр., L-0-2 в п/зр, эпит.- 0-2.

Биохимическое исследование крови от 10.05.18 г.: билирубин общий- 39,2 мкмоль/л, билирубин непрямой- 37.1 мкмоль/л, АЛТ- 24 Е/л, АСТ- 32 Е/л, креатинин- 82 мкмоль/л, мочевиная- 5.9 ммоль/л, холестерин -5.1 ммоль/л, Са- 2.4 ммоль/л, К- 5.1 ммоль/л.

Гликемический профиль:

Дата	8 ⁰⁰	12 ⁰⁰	18 ⁰⁰
10.05.18г.	10.9 ммоль/л	9.9 ммоль/л	11.3 ммоль/л
12.05.18г.	9.0 ммоль/л	9.7 ммоль/л	6.9 ммоль/л
15.05.18г.	9.6 ммоль/л	7.9 ммоль/л	6.5 ммоль/л

Гликозилированный гемоглобин от 10.05.2018г. - 6.4 %.

ЭКГ от 10.05.2018 г.: Синусовый ритм с ЧСС 75 в минуту. Вертикальное положение ЭОС.

ЗВП на КрЖ СШП от 11.05.18: Пиковая латентность волны P100 составила $146,3 \pm 2,13$ мс, волны N75 - $113,4 \pm 1,57$ мс, волны N145 - $181,2 \pm 1,62$ мс, амплитуда P100 составила $3,4 \pm 1,22$ мкВ.

Графически это видно на рисунке 4.

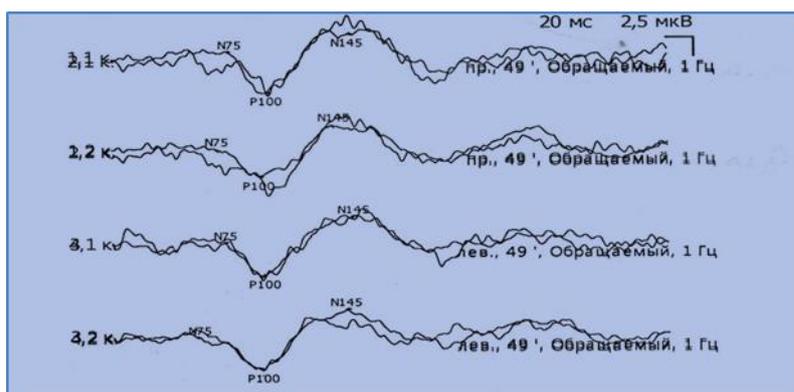


Рисунок 4 - Регистрация показателей зрительных вызванных потенциалов на красно-желтый шахматный паттерн

ЗВП на КрЖ СШП от 21.06.18: Пиковая латентность волны P100 составила $139,3 \pm 1,02$ мс, волны N75 - $110,2 \pm 1,67$ мс, волны N145 - $173,2 \pm 1,44$ мс, амплитуда P100 составила $4,4 \pm 1,64$ мкВ.

КВП от 11.05.18: Пиковая латентность волны P300 составила $327,1 \pm 2,78$ мс, амплитуда P300 составила $5,1 \pm 1,64$ мкВ.

КВП от 21.06.18: Пиковая латентность волны P300 составила $319,3 \pm 2,23$ мс, амплитуда P300 составила $6,7 \pm 1,41$ мкВ.

МРТ головного мозга от 12.05.18: МР-картина единичных очагов глиоза белого вещества лобных и теменных долей головного мозга (очаги хронической недостаточности мозгового кровообращения).

Тестирование по шкале MoCA от 11.05.18: 25 баллов

Тестирование по шкале MoCA от 21.06.18: 27 баллов

Определение концентрации уровня антител IgG к ОБМ от 11.05.18: $198,6 \pm 2,7$ мкг/мл

Определение концентрации уровня антител IgG к ОБМ от 21.06.18: $178,6 \pm 1,7$ мкг/мл

Консультация окулиста от 14.05.18 г: Глазное дно: ДЗН – бледно-розовый, границы четкие. Артерии сужены, вены умеренно расширены, слабо извиты. Диагноз: диабетическая непролиферативная ретинопатия.

Визуально это отражено на рисунке 5.



Рисунок 5 - Непролиферативная диабетическая ретинопатия

Консультация невролога от 18.05.18г.

В неврологическом статусе: ЧМН: глазные щели D=S, зрачки D=S, обычного диаметра, слабость конвергенции с двух сторон. Лицо

симметрично, язык по средней линии. Сухожильные рефлексы с рук D=S, живые, с ног: коленные D=S, живые, ахилловы D=S, снижены. Координаторные пробы выполняет с легкой интенцией с двух сторон. Мышечная сила в конечностях 5 баллов. Мышечный тонус существенно не изменен. Патологических стопных знаков, парезов, оболочечных симптомов, симптомов натяжения нет. При исследовании поверхностной чувствительности отмечается гипестезия в дистальных отделах нижних конечностей по полиневритическому типу. Глубокая чувствительность не нарушена. В позе Ромберга легкая шаткость, без латерализации сторон. Эмоциональная лабильность.

Ds: дисциркуляторная энцефалопатия (дисметаболическая). Цефалгический синдром. Дистальная симметричная нейропатия с преимущественным поражением чувствительных нервов (сенсорная форма).

В отделении данному пациенту проводилось лечение: диета №9 (ВБД), Лантус 21⁰⁰ - 30 ЕД, НовоРapid 8⁰⁰ - 12 ЕД, 12⁰⁰-10 ЕД, 18⁰⁰ - 10 ЕД Мильгамма 2,0 в/м, Тиогамма 600,0+ NaCl 0,9% 200,0 в/в кап.

Диагноз основной: сахарный диабет тип 1.

Осложнение: диабетическая ретинопатия непролиферативная.

Дисциркуляторная энцефалопатия (дисметаболическая). Цефалгический синдром. Дистальная симметричная нейропатия с преимущественным поражением чувствительных нервов (сенсорная форма).

Целевой уровень HbA1c < 6,5%.

После проведенного восстановительного лечения с использованием препаратов АЛК состояние больного значительно улучшилось, отмечаются в меньшей степени выраженности когнитивные и зрительные расстройства. При проведении зрительных и когнитивных вызванных потенциалов, а также тестирования по шкалам-опросникам после курса лечения мы отследили тенденцию по улучшению показателей данных методик.

Клинический случай №2

Больная К., 32 лет, поступила на стационарное лечение в эндокринологическое отделение ЛПУ г. Ставрополя с жалобами на общую слабость, раздражительность, сухость во рту, жажду, чувство тяжести и онемение в нижних конечностях, быструю утомляемость, эпизоды гипогликемии.

Из анамнеза: сахарным диабетом 1 типа страдает с 2016 года, в дебюте заболевания - кетоацидоз. В настоящее время получает: Лантус 8⁰⁰- 28 ЕД, НовоРapid 8⁰⁰-8 ЕД 13⁰⁰-8 ЕД 18⁰⁰-8 ЕД. Госпитализирована в связи с незначительным ухудшением состояния для обследования и коррекции лечения.

Результаты проведенных лабораторно-инструментальных обследований:

ОАК от 05.03.18 г.: Нв-149 г/л, Эр.-4,42*10¹²/л, L-6,3*10⁹/л, с.я.-67%, л.-28%, м.-4%, п.-1%, СОЭ-3 мм/ч.

ОАМ от 05.03.18 г.: уд. вес-1030, рН-5,5, белок-отр., сахар-2%, L-4-7 в п/зр, эпителий пл.-ед. в п/зр, слизь +.

Биохимическое исследование крови от 05.03.18 г.: общий белок - 68 г/л, билирубин общий - 14,2 мкмоль/л, билирубин прямой - 0 мкмоль/л, билирубин непрямой - 14,2 мкмоль/л, АЛТ - 19 МЕ/л, АСТ - 18 МЕ/л, креатинин - 103 мкмоль/л, мочевины - 6,9 ммоль/л, холестерин - 5,7 ммоль/л.

Гликемический профиль:

Дата	8 ⁰⁰	12 ⁰⁰	18 ⁰⁰
05.03.18г.	10,2 ммоль/л	9,7 ммоль/л	8,2 ммоль/л
07.03.18г.	9,1 ммоль/л	9,3 ммоль/л	7,4 ммоль/л
10.03.18г.	8,5ммоль/л	9,2ммоль/л	9,0ммоль/л

ЭКГ от 05.03.2018 г.: Синусовый ритм с ЧСС 67 в минуту. Нормальное положение ЭОС.

ЗВП на КрЖ СШП от 06.03.18: Пиковая латентность волны P100 составила $144,1 \pm 2,11$ мс, волны N75 - $113,2 \pm 0,65$ мс, волны N145 - $179,2 \pm 1,14$ мс, амплитуда P100 составила $2,2 \pm 0,94$ мкВ.

Графически это можно представить на рисунке 6.

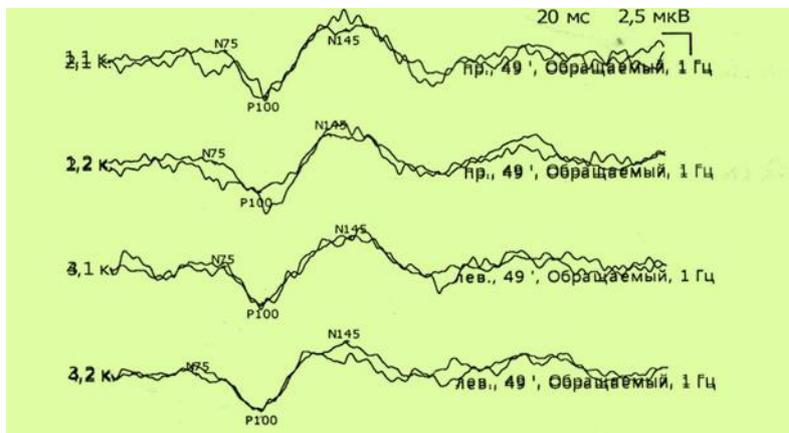


Рисунок 6 - Регистрация показателей зрительных вызванных потенциалов на красно-желтый шахматный паттерн

ЗВП на КрЖ СШП от 16.04.18: Пиковая латентность волны P100 составила $134,1 \pm 1,16$ мс, волны N75 - $109,2 \pm 1,15$ мс, волны N145 - $170,2 \pm 1,04$ мс, амплитуда P100 составила $3,2 \pm 1,24$ мкВ.

КВП от 06.03.18: Пиковая латентность волны P300 составила $319,3 \pm 2,38$ мс, амплитуда P300 составила $5,8 \pm 1,74$ мкВ.

КВП от 16.04.18: Пиковая латентность волны P300 составила $311,1 \pm 1,14$ мс, амплитуда P300 составила $6,9 \pm 1,05$ мкВ.

Тестирование по шкале MoCA от 06.03.18: 24 балла

Тестирование по шкале MoCA от 16.04.18: 27 баллов

Определение концентрации уровня антител IgG к ОБМ от 06.03.18: $188,6$ мкг/мл

Определение концентрации уровня антител IgG к ОБМ от 16.04.18: $150,6$ мкг/мл

Консультация окулиста от 13.03.18 г.: Глазное дно: ДЗН – бледно-розовый, границы четкие. Артерии сужены, вены умеренно расширены. Диагноз: диабетическая непролиферативная ретинопатия.

Визуально это отражено на рисунке 7.

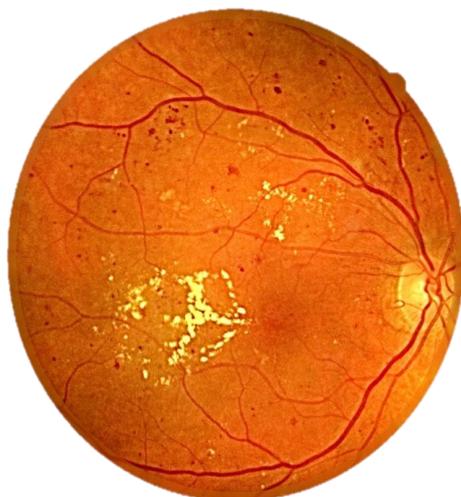


Рисунок 7 - Диабетическая непролиферативная ретинопатия

Консультация невролога от 08.03.18г.

В неврологическом статусе: ЧМН: глазные щели D=S, зрачки D=S, обычного диаметра, фотореакции живые, движения глазных яблок в полном объеме, конвергенция сохранена. Лицо симметрично, язык по средней линии. Сухожильные рефлексы с рук D=S, живые, с ног: коленные D=S, живые, ахилловы D=S, снижены. Координаторные пробы выполняет относительно удовлетворительно. Мышечная сила в конечностях 5 баллов. Мышечный тонус существенно не изменен. Патологических стопных знаков, парезов, оболочечных симптомов, симптомов натяжения нет. При исследовании поверхностной чувствительности отмечается гипестезия в дистальных отделах нижних конечностей по типу «высоких чулок» с элементами гиперпатии. В позе Ромберга устойчива.

Ds: Дистальная симметричная нейропатия нижних конечностей с преимущественным поражением чувствительных нервов (сенсорная форма).

В отделении данной пациентке проводилось лечение: диета №9 (ВБД), Лантус 21⁰⁰ - 40 ЕД, НовоРапид 8⁰⁰ - 12 ЕД, 13⁰⁰ - 12 ЕД, 18⁰⁰ - 10 ЕД, Мильгамма 2,0 в/м, Тиогаμμα 600,0+ NaCl 0,9% 200,0 в/в кап.

Диагноз основной: сахарный диабет тип 1.

Осложнение: диабетическая непролиферативная ретинопатия.

Дистальная симметричная нейропатия нижних конечностей с преимущественным поражением чувствительных нервов (сенсорная форма). Целевой уровень HbA1c < 6,5%.

После курса проведенной восстановительной терапии с применением препаратов тиоктовой кислоты состояние данной пациентки значительно улучшилось, стали менее выраженными зрительные расстройства, а также нарушения в когнитивной сфере. При проведении ЗВП и КВП, а также тестирования по когнитивным шкалам после курса лечения мы отметили положительную динамику нейрофизиологических показателей данных методик и результатов опросников в сравнении с показателями до лечения.

Клинический случай №3

Больная М., 28 лет, поступила на стационарное лечение в эндокринологическое отделение ЛПУ г.Ставрополя с жалобами на общую слабость, быструю утомляемость, сухость во рту, жажду, онемение, боли в нижних конечностях, усиливающиеся в ночное время суток, онемение рук, периодические гипогликемии, ухудшение памяти, снижение остроты зрения.

Из анамнеза: Сахарным диабетом 1 типа страдает в течение 4 лет. В дебюте заболевания - кетоацидотическая кома. Диету соблюдает. Контроль гликемии регулярный. В настоящее время получает Лантус 8⁰⁰ - 15ЕД, Новорапид 8⁰⁰ - 6ЕД, 13⁰⁰ - 6ЕД, 21⁰⁰ - 6ЕД. Госпитализирована для обследования и коррекции лечения.

Результаты проведенных лабораторно - инструментальных обследований:

ОАК от 11.09.18г.: Hb-115 г/л, Эр.-4,42 x10¹²/л, L- 9,82 x10⁹/л, э-2%, с.-64%, л.-30%, м-4%, СОЭ- 6 мм/ч.

ОАМ от 11.09.18г.: уд. вес-1025, рН- 6,5, белок- отр., L-0-2-4 в п/зр., эпит. 0-2-4 в п/зр., эр.- пл. - 0-2-4 в п/зр.

Биохимическое исследование крови от 11.09.18 г.: билирубин общий - 12.4 мкмоль/л, билирубин непрямой - 12.4 мкмоль/л, АЛТ - 15 МЕ/л, АСТ- 22

МЕ/л, креатинин - 78 ммоль/л, мочеви́на - 6,2 ммоль/л, об. Белок - 74 г/л, холестерин - 5,4 ммоль/л, Na - 138 ммоль/л, К - 4,0ммоль/л.

Гликированный гемоглобин от 11.09.18г.- 6,5 %.

Гликемический профиль:

Дата	8 ⁰⁰	12 ⁰⁰	17 ⁰⁰
12.09.18г.	9,0ммоль/л	8,2ммоль/л	6,0ммоль/л
14.09.18г.	8,0ммоль/л	7,5ммоль/л	5,3ммоль/л
16.09.18г.	8,6ммоль/л	10,2ммоль/л	10,3ммоль/л
18.09.18г	7,6ммоль/л	8,4ммоль/л	8,3ммоль/л

ЭКГ от 11.09.2018г.: Синусовый ритм с ЧСС 65 в минуту. Нормальное положение ЭОС.

ЗВП на КрЖ СШП от 12.09.18: Пиковая латентность волны P100 составила $142,2 \pm 1,11$ мс, волны N75 - $115,1 \pm 0,35$ мс, волны N145 - $169,1 \pm 2,05$ мс, амплитуда P100 составила $2,1 \pm 1,04$ мкВ.

Графически это отражено на рисунке 8.

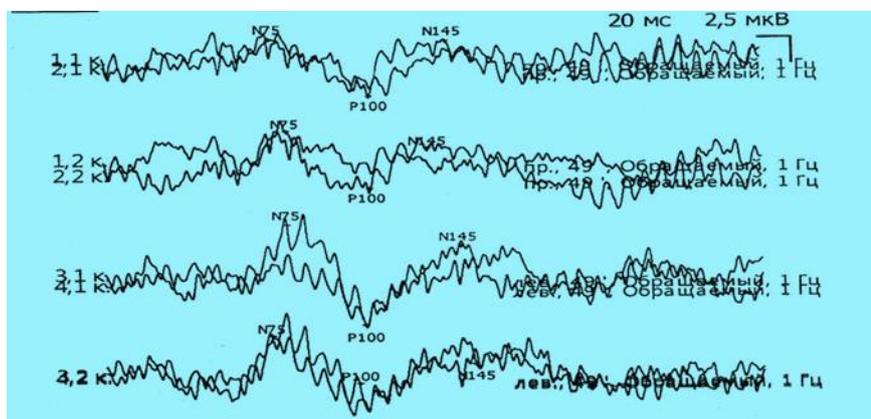


Рисунок 8 – Регистрация зрительных вызванных потенциалов на красно-желтый сменяющийся шахматный паттерн

ЗВП на КрЖ СШП от 22.10.18: Пиковая латентность волны P100 составила $134,1 \pm 1,13$ мс, волны N75 - $108,1 \pm 1,23$ мс, волны N145 - $158,3 \pm 1,14$ мс, амплитуда P100 составила $4,4 \pm 1,13$ мкВ.

КВП от 12.09.18: Пиковая латентность волны P300 составила $317,2 \pm 2,14$ мс, амплитуда P300 составила $5,6 \pm 1,63$ мкВ.

КВП от 22.10.18: Пиковая латентность волны P300 составила $307,3 \pm 1,18$ мс, амплитуда P300 составила $6,8 \pm 1,14$ мкВ.

Тестирование по шкале MoCA от 13.09.18: 24 балла

Тестирование по шкале MoCA от 23.10.18: 26 баллов

Определение концентрации уровня АТ IgG к ОБМ от 12.09.18: 179,3 мкг/мл

Определение концентрации уровня АТ IgG к ОБМ от 22.10.18: 158,5 мкг/мл

Консультация окулиста от 13.09.18г.: Глазное дно: ДЗН – бледно-розовый, границы четкие. Артерии сужены, слабо извиты, вены умеренно расширены. Диагноз: диабетическая непролиферативная ретинопатия.

Визуально это отражено на рисунке 9.

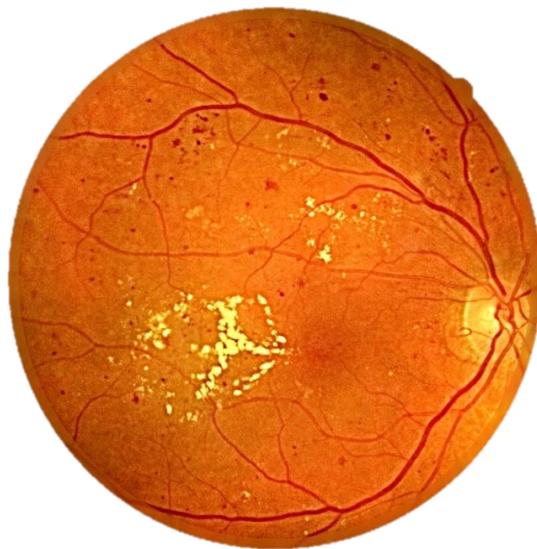


Рисунок 9 - Диабетическая непролиферативная ретинопатия

Консультация невролога от 13.09.18г.

В неврологическом статусе: ЧМН: глазные щели D=S, зрачки D=S, обычного диаметра, фотореакции живые, движения глазных яблок в полном объеме, конвергенция сохранена. Язык по средней линии. Лицо симметрично. Сухожильные рефлексы: с рук D=S, живые, с ног: коленные

D=S, живые, ахилловы D=S, снижены. Сила мышц конечностей: в руках 5 б, в ногах: проксимально – 5 б, дистально снижена до 4,5 б. Брюшные рефлексы: в норме. Расстройства поверхностной (тактильной, болевой, температурной) чувствительности: гипестезия в дистальных отделах конечностей по типу «перчаток» и «носок. Мышечный тонус не изменен. Патологических стопных знаков, парезов, оболочечных симптомов, симптомов натяжения нет. Мышечно-суставное чувство снижено. В позе Ромберга устойчива.

Диагноз: дистальная симметричная нейропатия нижних конечностей с комбинированным поражением (сенсомоторная форма).

В отделении данному пациенту проводилось лечение: диета №9 (ВБД), Лантус 8⁰⁰ - 15ЕД, Новорапид 8⁰⁰ - 6ЕД, 13⁰⁰ - 6ЕД, 21⁰⁰ - 6ЕД, Мильгамма 2,0 в/м, Тиогаμμα 600,0+ NaCl 0,9% 200,0 в/в капельно.

Диагноз основной: сахарный диабет тип 1.

Осложнение: диабетическая непролиферативная ретинопатия. Диабетическая полинейропатия нижних конечностей. Целевой уровень HbA1c < 7,0%.

Принимая во внимание тот факт, что в терапии СД 1 типа широко используются препараты АЛК, было проведено сравнительное исследование, направленное на уточнение влияния препаратов тиоктовой кислоты на течение процессов восстановительного периода у больных с изучаемой патологией. Наиболее подробно результаты исследования освещены в главе 4.

ГЛАВА 4. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЗРИТЕЛЬНЫХ И КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА

4.1. Диагностические аспекты зрительных вызванных потенциалов у больных сахарным диабетом 1 типа с использованием черно-белого и цветного шахматных паттернов

Проведенная нами научно-исследовательская работа указывает на то, что у большинства больных сахарный диабет 1 типа проявляется в различных клинических формах, в основе которых лежит его влияние на нервную систему. Клинически значимыми были представлены диабетическая оптическая нейропатия, энцефалопатия, а также дистальная полинейропатия и вегетативные расстройства. Особое внимание нами уделялось на формирование ДОН, как осложнение основного заболевания, значительно влияющего на КЖ пациента. В этой связи представлял интерес эксперимент световосприятия на ЧБ и цветной спектр света. Последний был проведен в немногочисленных исследованиях, на что указывают единичные публикации, преимущественно зарубежных авторов [174, 225]. В результате этого мы оценивали показатели ЗВП как на черно-белый, так и на цветной СШП. Ранее при исследовании зрительных путей использовали методику ЗВП преимущественно на ЧБ СШП, поэтому данное нейрофизиологическое обследование широко представлено в научной зарубежной и отечественной литературе [12, 20, 77].

Наше исследование указывает, что удлинение ПЛ волны P100 при исследовании ЗВП на ЧБ СШП было выявлено у 20 (19,4%) больных. В среднем ПЛ составила 123,0 (117,0; 124,0) мс и была статистически значимо выше, чем в группе контроля (102,0 (101,0; 103,0) мс). Результаты представлены в таблице 6.

Таблица 6 - Результаты зрительных вызванных потенциалов на черно-белый сменяющийся шахматный паттерн и контрольной группы ((Me (Q1:Q3))

Период	Больные с СД 1 типа до лечения (n=103)	Контрольная группа (n=30)	Уровень p
ПЛ волны P100 (мс) на ЧБ СШП	123,0 (117,0; 124,0)	102,0 (101,0; 103,0)	p=0,000
Амплитуда волны P100 (мкВ) на ЧБ СШП	2,5 (1,5; 3,0)	8,0 (7,7; 8,4)	p=0,000

Следует отметить, что увеличение пиковой латентности доминировало у больных, стаж которых превышал более 7 лет. Получены высокие коэффициенты корреляции стажа заболевания с показателем ПЛ на ЧБ СШП (0,883, p=0,000, рис.10) и обратная взаимосвязь с амплитудой P100 (-0,669, p=0,000, рис.11).

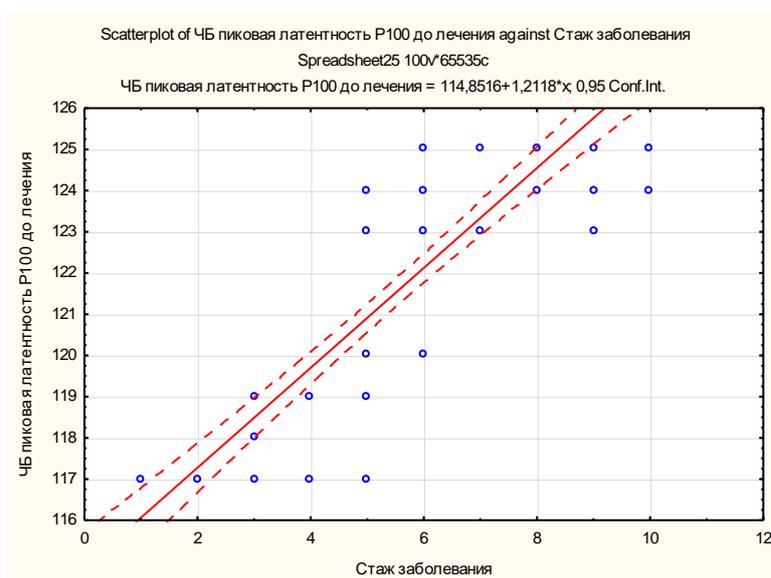


Рис.10 - Корреляционная зависимость пиковой латентности волны P100 на черно-белый сменяющийся шахматный паттерн от стажа заболевания

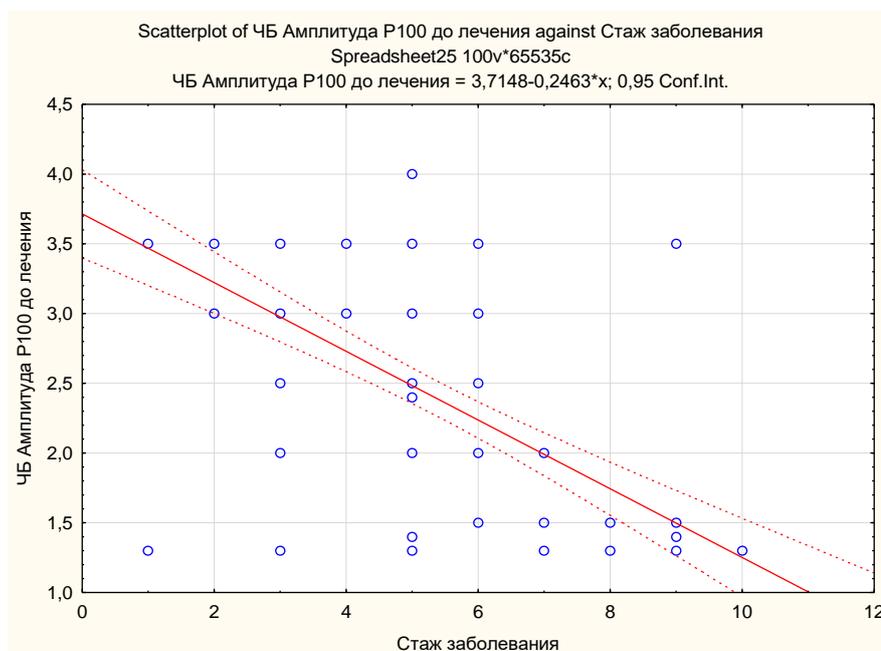


Рис.11 - Корреляционная зависимость амплитуды волны P100 на черно-белый сменяющийся шахматный паттерн от стажа заболевания

Результаты на ЧБ СШП позволяют констатировать тот факт, при котором изменение результатов основных пиков волн может наблюдаться преимущественно у больных с длительностью заболевания более 7 лет.

При внутригрупповом анализе статистически значимо хуже была ПЛ на ЧБ СШП у пациентов с наличием осложнений СД 1 типа. Полученные результаты представлены в таблице 7.

Таблица 7 - Результаты зрительных вызванных потенциалов на черно-белый сменяющийся шахматный паттерн у пациентов с наличием и без осложнений СД 1 типа

Период	р	Больные с осложнениями СД 1 типа (n=70)	Больные без осложнений СД 1 типа (n=33)
Пиковая латентность P100 на ЧБ СШП	0,001	124,0 (123,0; 125,0)	117,0 (117,0; 118,0)
Амплитуда P100 на ЧБ СШП	0,001	2,0 (1,4;3,0)	3,0 (3,0; 3,5)

Использование цветного СШП во многом позволяет оценить более сложное восприятие по механизму проведения зрительного импульса. Так, в нашем исследовании мы использовали красно-желтый (красный цвет с диапазоном длины волны 625-740 нм, желтый цвет с диапазоном длины волны 565-590 нм) и монохроматический зеленый СШП (зеленый цвет с диапазоном длины волны 500-565 нм). Полученные результаты указывают, что ПЛ волны P100 на КрЖ СШП была статистически значимо увеличена относительно контрольной группы и составила 146,0 (145,0; 148,0) мс. Следует отметить, что повышенные результаты были выявлены у 82 (79,6%) пациентов. В том числе было выявлено существенное снижение амплитуды волны P100 во всех случаях у больных с СД 1 типа независимо от стажа заболевания. Результаты представлены в таблице 8.

Таблица 8 - Результаты зрительных вызванных потенциалов на красно-желтый сменяющийся шахматный паттерн и контрольной группы (Ме (Q1:Q3))

Период	Пациенты с СД 1 типа (n=103)	Контрольная группа (n=30)	Уровень p
ПЛ волны P100 (мс) на КрЖ СШП	146,0 (145,0; 148,0)	102,0 (101,0;103,0)	0,001
Амплитуда волны P100 (мкВ) на КрЖ СШП	2,5 (1,5; 3,0)	8,0 (7,7; 8,4)	0,000

Получены статистически значимые отличия у пациентов в группах с наличием и без осложнений СД 1 типа (табл.9).

Таблица 9 - Результаты зрительных вызванных потенциалов на красно-желтый сменяющийся шахматный паттерн у пациентов с наличием и без осложнений СД 1 типа

Период	p	Больные с осложнениями СД 1 типа (n=70)	Больные без осложнений СД 1 типа (n=33)
Пиковая латентность Р100 на КрЖ СШП	0,03	147,0 (146,0; 149,0)	145,0 (145,0; 145,0)
Амплитуда Р100 на КрЖ СШП	0,001	2,0 (1,4; 3,0)	3,0 (3,0; 3,5)

Корреляционный анализ также показал статистически значимую прямую зависимость пиковой латентности на КрЖ СШП от стажа заболевания и обратное влияние на амплитуду волны (рис. 12, 13).

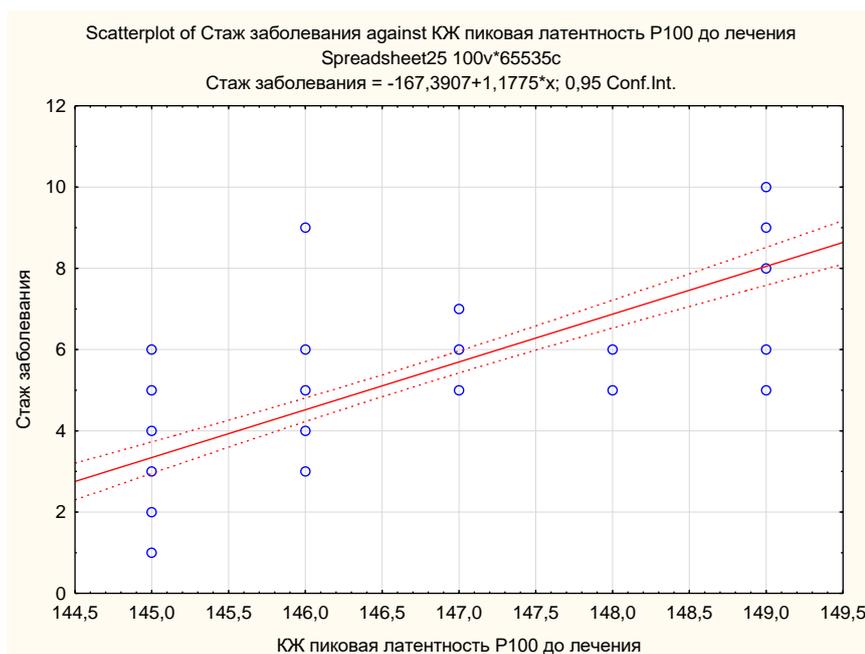


Рис. 12 - Корреляционная зависимость пиковой латентности волны Р100 на красно-желтый сменяющийся шахматный паттерн от стажа заболевания

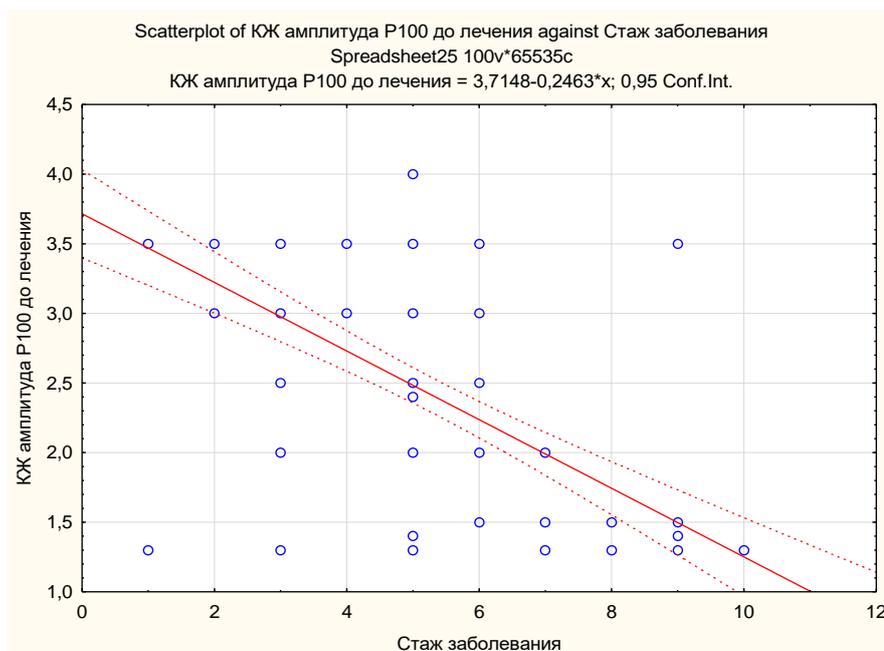


Рис.13 - Корреляционная зависимость амплитуды P100 на красно-желтый шахматный паттерн от стажа заболевания

Для достоверности эксперимента нами также оценивалась ПЛ и амплитуда волны P100 на ЗЧ СШП. Результаты представлены в таблице 10.

Таблица 10 - Результаты зрительных вызванных потенциалов на зелено-черный сменяющийся шахматный паттерн и контрольной группы

Период	Пациенты с СД 1 типа (n=103)	Контрольная группа (n=30)	Уровень р
ПЛ волны P100 (мс) на ЗЧ СШП	141,0 (139,0; 144,0)	102,0 (101,0; 103,0)	0,000
Амплитуда волны P100 (мкВ) на ЗЧ СШП	2,3 (2,0;3,0)	8,0 (7,7; 8,4)	0,000

Результаты на ЗЧ СШП позволили выявить статистически значимое увеличение пиковой латентности P100, которая, как показано в таблице 10, была статистически значимо выше относительно контрольной группы. Амплитуда волны N75 - P100 была статистически значимо снижена (2,3 (2,0;

3,0) мкВ). Данные изменения также были отмечены у 85 (82,5%) обследованных и наблюдались у больных со стажем заболевания более 3 лет.

Внутригрупповой анализ продемонстрировал статистически значимую разницу у пациентов с осложнениями СД 1 типа в виде оптической нейропатии, энцефалопатии, и полинейропатии (табл. 11).

Таблица 11 - Результаты зрительных вызванных потенциалов на зелено-черный сменяющийся шахматный паттерн у пациентов с наличием и без осложнений СД 1 типа

Период	р	Больные с осложнениями СД 1 типа (n=70)	Больные без осложнений СД 1 типа (n=33)
Пиковая латентность P100 (мс) на ЗЧ СШП	0,04	142,0 (141,0; 144,0)	139,0 (138,0; 141,0)
Амплитуда P100 на ЗЧ СШП	0,001	2,0 (2,0; 4,0)	3,0 (2,5; 3,5)

Получены статистически значимые корреляционные связи показателей ЗВП на ЗЧ СШП от стажа заболевания (рис.14,15).

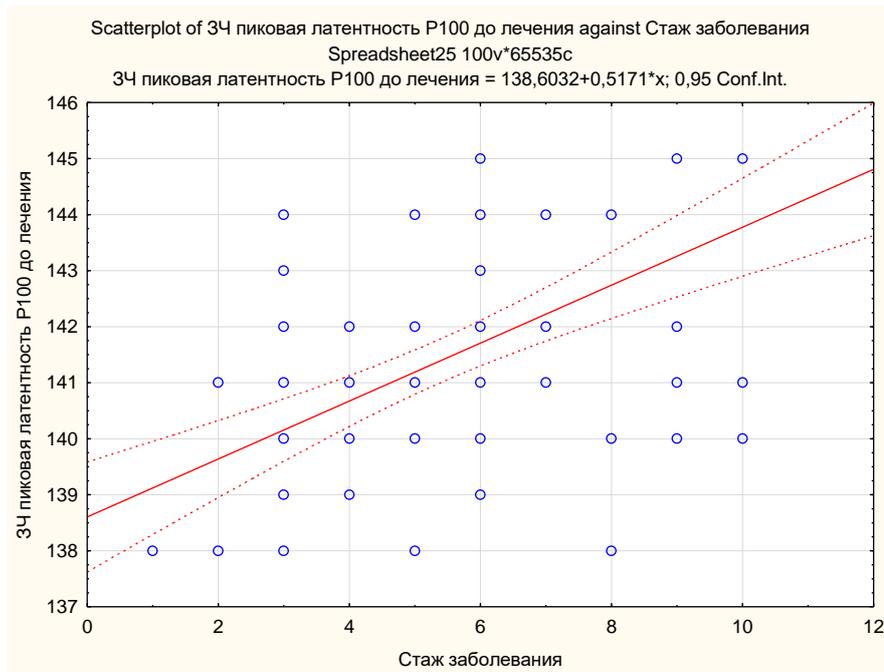


Рис.14 - Корреляционная зависимость пиковой латентности P100 на зелено-черный шахматный паттерн от стажа заболевания

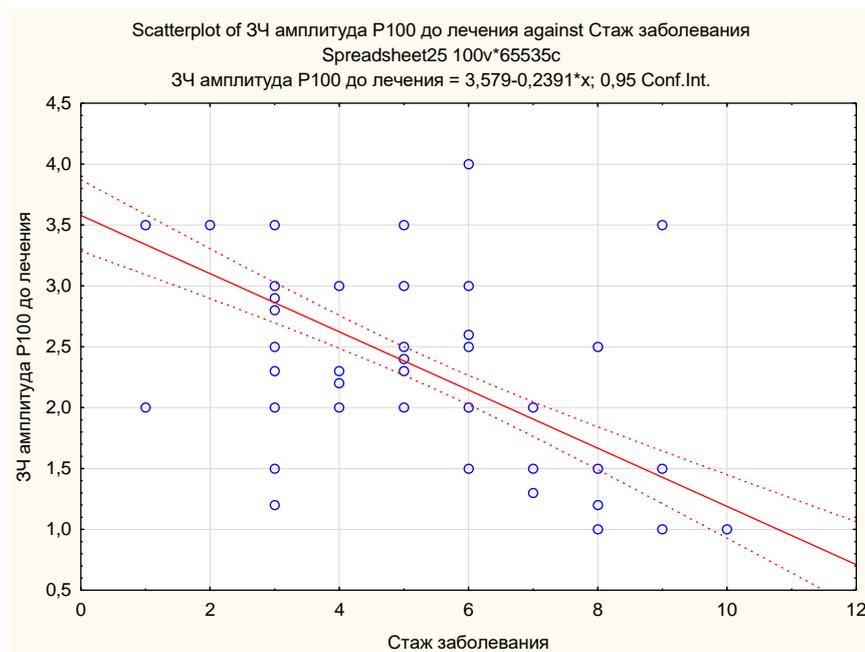


Рис.15 - Корреляционная зависимость амплитуды P100 на зелено-черный сменяющийся шахматный паттерн от стажа заболевания

Проведенные исследования позволяют отметить следующий факт, что ЗВП на ЧБ СШП лишь в 19,4% случаев дают результаты, оценка которых указывает на изменение в структурах ЗА, а также коркового ответа на черно-белый стимул. Это может быть следствием более простого механизма проведения цветового импульса, сформированного эволюцией, и любые

внешние патологические воздействия в меньшей степени могут влиять на светопроведение цветового импульса. С другой стороны, высокий процент пациентов (более 80%) с измененными показателями на цветной СШП позволяет использовать методику с применением данного паттерна в диагностике доклинических проявлений осложнений СД 1 типа при оценке состояния зрительного анализатора. Нами также отмечено, что более чем 40% пациентов не предъявляли жалоб на изменение цветоощущения, это позволяет утверждать, что применение ЗВП на цветной шахматный паттерн является методом диагностики начальных осложнений СД 1 типа.

Исходя из анализируемых данных можем четко отметить, что в большинстве случаев были выявлены статистически значимые нейрофизиологические отклонения ЗВП, в частности, увеличение ПЛ P100 и снижение амплитуды основных пиков волн с более ранним преобладанием расстройств на цветовой спектр относительно черно-белого.

4.2. Исследование концентрации антител IgG к основному белку миелина у пациентов с СД 1 типа до лечения

В нашем исследовании всем больным было проведено иммунологическое исследование по определению концентрации антител IgG к ОБМ как индикатору хронической иммунологической реакции, следствием которой является разрушение белка миелина, как патогенетического механизма влияния повышения уровня глюкозы на структуры миелиновой оболочки. В результате чего установили, что показатель концентрации АТ IgG к ОБМ в исследуемой группе составил 199,0 (195,0; 201,0) мкг/мл, что статистически значимо ($p=0,002$) превышает уровень концентрации данных антител в контрольной группе - 48,0 (48,0; 48,0) мкг/мл. Показатели концентрации АТ к ОБМ у больных с СД 1 типа представлены графически на рисунке 16.

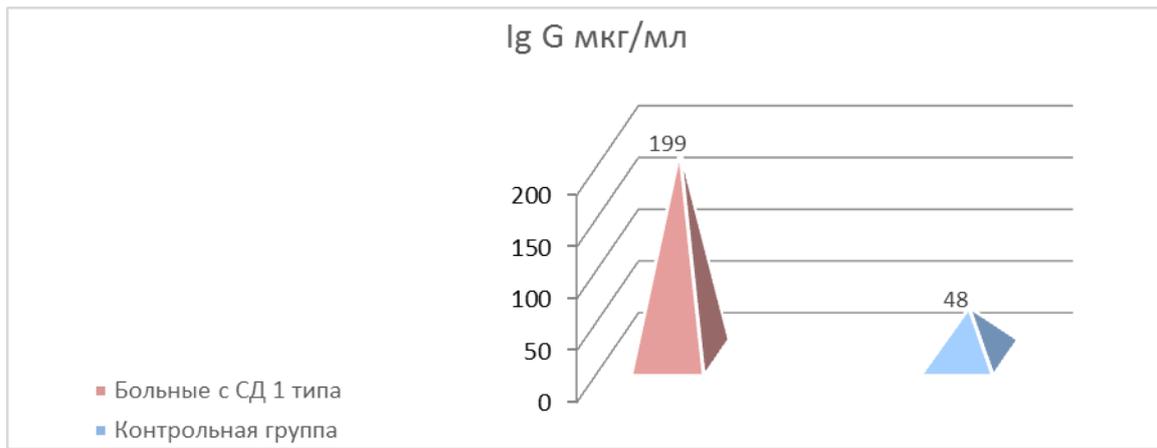


Рисунок 16 - Показатели уровня концентрации АТ к ОБМ у больных с СД 1 типа

Относительное увеличение уровня IgG к ОБМ подтверждает наличие процессов демиелинизации в структурах как ЦНС, так и ПНС. Следует отметить, что концентрация данных АТ имела тенденцию к нарастанию в зависимости от стажа СД. Так, чем длительнее заболевание у пациента, тем выше была концентрация IgG к ОБМ. Этот факт указывает на то, что продолжительность СД 1 типа у 2/3 больных напрямую влияет на формирование процессов демиелинизации в структурах нервной системы.

Как показано в таблице 12, концентрация IgG к ОБМ у пациентов с наличием осложнений СД была статистически значимо выше, чем в группе без осложнений.

Таблица 12 - Показатели концентрации IgG к ОБМ в группах пациентов с наличием осложнений СД и без таковых

Показатель	p	Больные с осложнениями СД 1 типа (n=70)	Больные без осложнений СД 1 типа (n=33)
Lg G до лечения	0,042	200,0 (199,0; 201,0)	195,0 (195,0; 195,0)

Использование АТ к ОБМ также может быть широко использовано в диагностике демиелинизирующих процессов при СД 1 типа. Исходя из этого,

можно утверждать, что количественная диагностика процессов демиелинизации наиболее информативна с точки зрения раннего выявления осложнений диабета в том случае, когда клиническая картина недостаточно специфична.

Нами была проведена оценка корреляционной зависимости относительно увеличения концентрации АТ IgG к ОБМ и ПЛ. Так, была отмечена прямая положительная корреляционная зависимость ($k=0,45$, $p=0,0013$) между увеличением латентного периода на цветной СШП и повышением концентрации IgG. В этой связи во многих публикациях применение препаратов АЛК является приоритетным, что позволяет рассчитывать на эффективность лечения у больных с СД 1 типа с явлениями КН, а также зрительных расстройств.

4.3. Анализ когнитивных нарушений у пациентов с СД 1 типа до лечения

В ранее проводимых работах было установлено, что при СД 1 типа нарушаются процессы восприятия, анализа информации и принятия решения, что в целом приводит к когнитивной дисфункции. Основная роль для более детального изучения когнитивного статуса принадлежит нейропсихологическому тестированию. В этой связи, учитывая достаточно высокую степень развития диагностических методик, а также потребность в достоверности полученных результатов, данный метод можно рассматривать как скрининговый, требующий проведения объективных методов исследования, отражающих работу центральной нервной системы.

В нашей работе мы использовали нейрофизиологическое исследование когнитивных функций с помощью вызванных потенциалов (Р300) на звуковой стимул, сопоставляли полученные результаты с когнитивными опросниками. По результатам жалоб, клинико-неврологического обследования больных в 26 (25,2%) случаях была выявлена энцефалопатия различной степени выраженности. У 19 пациентов была выявлена энцефалопатия 1 стадии, у 7 больных - 2 стадии, что также было

подтверждено результатами МРТ, для которой были характерны единичные очаги глиоза белого вещества лобных или теменных долей головного мозга.

С целью сравнительной характеристики и дополнительной объективизации когнитивной дисфункции головного мозга нами было проведено тестирование по когнитивным шкалам-опросникам (использование МоСА-теста, теста запоминания 10 слов), которые наиболее часто используются как в практической, так и в научной работе. При анализе полученных данных были выявлены КН по типу легких и умеренных, преимущественно памяти и внимания (количество баллов 21-25). Результаты представлены в таблице 13.

Таблица 13 - Показатели когнитивной сферы пациентов с СД 1 типа в сравнении с контролем до лечения

Показатели	р	Пациенты с СД 1 типа (n=103)	Контрольная группа (n=30)
Тест запоминания 10 слов (1 воспроизведение)	0,000	2,0 (2,0; 4,0)	8,0 (8,0; 9,0)
Тест запоминания 10 слов (2 воспроизведение)	0,000	3,0 (3,0; 4,0)	9,0 (8,0; 9,0)
Тест запоминания 10 слов (3 воспроизведение)	0,000	6,0 (5,0; 6,0)	9,5 (9,0; 10,0)
Тест запоминания 10 слов (4 воспроизведение)	0,000	7,0 (7,0; 7,0)	10,0 (10,0; 10,0)
МоСА (количество баллов)	0,013	23,0 (22,0; 25,0)	27,0 (26,0; 28,0)
Пиковая латентность P300	0,001	344,0 (342,0; 347,0)	312,0 (311,0; 313,0)
Амплитуда P300	0,012	6,9 (6,6; 7,1)	7,5 (7,3; 7,6)

При внутригрупповом анализе пациентов по гендерной принадлежности выявлена статистически значимая разница показателя МоСА-теста. Как представлено на рисунке 17, у женщин степень КН была статистически значимо выше, чем у мужчин.

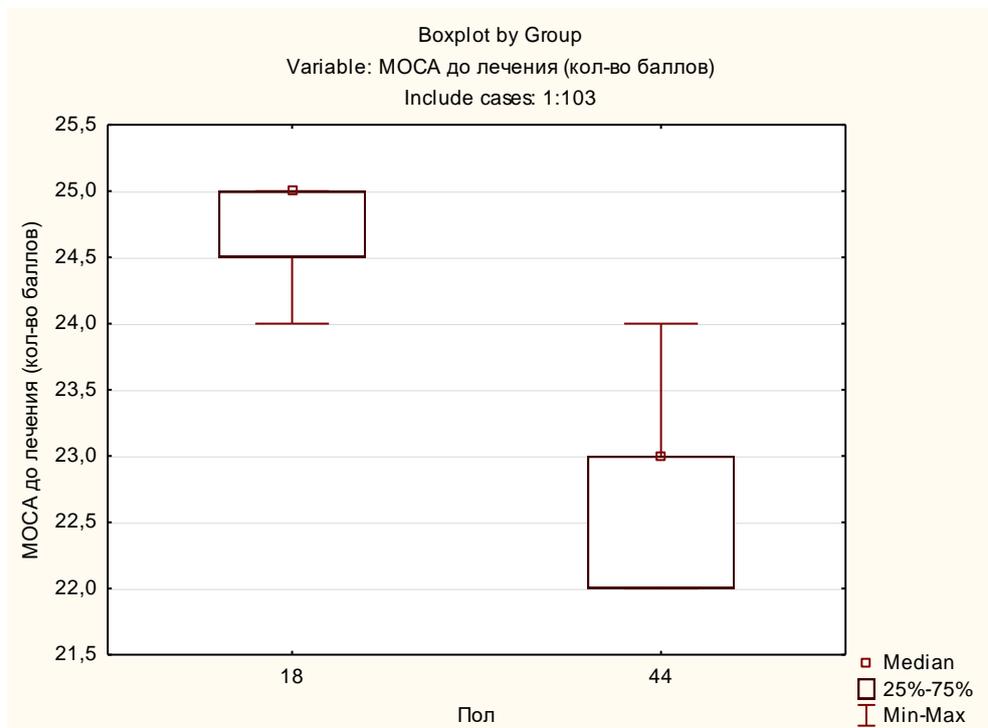


Рис. 17 - Диаграммы размаха балла шкалы МоСА у женщин и мужчин

Исследование КВП отражает целостную функциональную активность головного мозга, что позволяет дать оценку доклинических когнитивных нарушений, которые пациентами не воспринимаются как таковыми.

Показатели нейрофизиологического исследования уточнили, что в 74 (71,8%) случаях анализ волны P300 до проводимого лечения указывал на увеличение ПЛ, которое составило 344,0 (342,0; 347,0) мс (контрольная группа – 312,0 (311,0; 313,0) мс). Амплитуда волны P300 на предъявленный стимул в 56 (54,4%) случаях была снижена и в среднем составила 6,9 (6,6; 7,1) мкВ (контроль - 7,5 (7,3; 7,6) мкВ).

При статистическом анализе когнитивной сферы в зависимости от наличия осложнений у пациентов с СД 1 типа выявлена статистически значимая разница по МоСА - тесту, отсроченному воспроизведению слов и

пиковой латентности P300 у пациентов с осложнениями заболевания (таблица 14).

Таблица 14 - Сравнение показателей когнитивной сферы у пациентов с СД 1 типа в зависимости от наличия осложнений

Показатели	Достоверность, р	Больные с осложнениями СД 1 типа (n=70)	Больные без осложнений СД 1 типа (n=33)
Тест запоминания 10 слов (1 воспроизведение)	0,672	2,0 (2,0; 4,0)	2,0 (2,0; 2,0)
Тест запоминания 10 слов (2 воспроизведение)	0,011	4,0 (3,0; 4,0)	3,0 (3,0; 3,0)
Тест запоминания 10 слов (3 воспроизведение)	0,042	6,0 (5,0; 6,0)	6,0 (6,0; 6,0)
Тест запоминания 10 слов (4 воспроизведение)	0,003	7,0 (6,0; 7,0)	7,0 (7,0; 7,0)
МоСА (количество баллов)	0,014	23,0 (22,0; 23,0)	25,0 (25,0; 25,0)
Пиковая латентность P300	0,022	345,0 (344,0; 347,0)	341,0 (340,0; 342,0)
Амплитуда P300	0,548	6,9 (6,6; 7,0)	6,9 (6,6; 7,1)

В этой связи у данной категории больных нами выявлены КН, сопровождающиеся повышением ПЛ P300 и снижением амплитуды волны данного потенциала. При наличии осложнений когнитивные функции становятся статистически значимо хуже.

Результаты исследований по показателям зрительных и когнитивных вызванных потенциалов позволяют отметить, что у пациентов при длительном течении СД 1 типа нарастают дисметаболические расстройства, приводя к распространению процессов демиелинизации, что проявляется

увеличением латентного периода, а это, в свою очередь, приводит к снижению ответной корковой реакции на предъявляемый стимул, что выражается снижением амплитуды пиков волн вызванных потенциалов.

4.4. Определение качества жизни у больных, страдающих сахарным диабетом

При сахарном диабете мы наблюдаем огромное количество клинических данных, которые влекут за собой грубые последствия, а это, в свою очередь, способствует снижению качества жизни пациента (таблица 15, рисунок 18), что было неоднократно отмечено в различных научно-исследовательских работах [32].

Показатели физического функционирования (PF) у пациентов с СД 1 типа составили до лечения 87,2 (84,9; 88,2) балла.

Результат ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (RP) оказался равным 82,6 (80,6; 84,2) балла.

Анализируя показатели интенсивности боли (BP), мы четко можем определить статистически значимые различия от группы контроля (см. табл. 15). Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что боль значительно ограничивает активность пациента. Отметим, что интенсивность боли у лиц молодого возраста от 18 до 24 лет более выраженная, особенно после физических нагрузок.

Таблица 15 - Показатели качества жизни пациентов с СД 1 типа и в контрольной группе

Показатели	p	Пациенты с СД 1 типа (n=103)	Контрольная группа (n=30)
РF до лечения	0,000	87,2 (84,9; 88,2)	96,75 (95,6; 98,2)
РР до лечения	0,000	82,6 (80,6; 84,2)	99,1 (96,6; 99,2)
ВР до лечения	0,000	83,9 (82,3; 86,7)	96,6 (95,9; 99,1)
GH до лечения	0,010	90,9 (88,2; 92,6)	96,4 (96,4; 99,2)
VT до лечения	0,000	79,5 (78,6; 80,0)	96,7 (95,9; 99,1)
SF до лечения	0,000	86,9 (84,8; 87,4)	98,6 (96,4; 98,6)
RE до лечения	0,009	91,2 (88,9; 93,2)	97,8 (97,0; 99,1)
MH до лечения	0,000	82,5 (77,8; 83,6)	98,35 (96,4; 98,6)

По шкале оценки общего состояния здоровья (GH) в момент исследования, можно утверждать, что СД 1 типа приводит к статистически значимому снижению КЖ. До лечения показатель общего состояния своего здоровья составил 90,9 (88,2; 92,6) балла и был также статистически значимо хуже нежели у здоровых лиц.

По шкале жизненной активности (VT) можно отметить тот факт, что до проводимой терапии показатель равнялся 79,5 (78,6; 80,0) балла, что значимо хуже, чем в контроле (96,7 (95,9; 99,1) балла).

По социальному функционированию (SF) выявили, что фоновое состояние до лечения составило 86,9 (84,8; 87,4) балла и было статистически значимо хуже, чем в контроле.

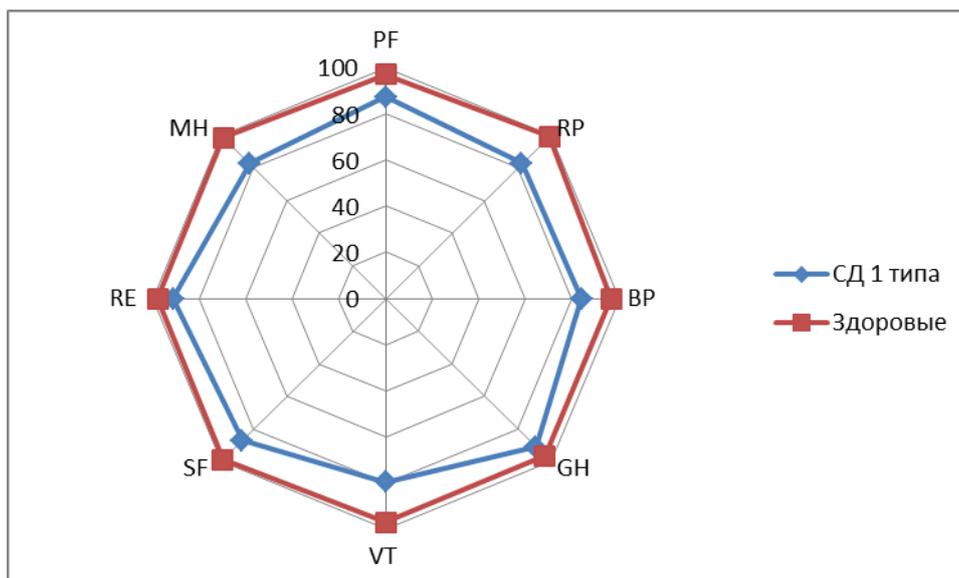


Рис.18 - Диаграмма показателей качества жизни пациентов с СД до лечения в сравнении со здоровыми

Шкала, оценивающая ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE), позволила дать оценку эмоционального состояния, которое мешает выполнению повседневной деятельности. По результатам исследования у пациентов с СД 1 типа показатель (91,2 (88,9; 93,2) балла) был значимо хуже контроля.

При интерпретации субшкалы «Психическое здоровье» (MH) выявили статистически значимое ухудшение КЖ при СД 1 типа (82,5 (77,8; 83,6) балла).

Более того, как оказалось снижение показателей качества жизни не зависело от наличия осложнений (таблица 16).

Таблица 16 - Показатели качества жизни пациентов в зависимости от наличия осложнений

Показатели	р	Больные с осложнениями СД 1 типа (n=70)	Больные без осложнений СД 1 типа (n=33)
РF до лечения	0,457	87,2 (84,9; 88,2)	87,1 (84,7; 88,1)
РР до лечения	0,453	82,6 (80,8; 84,2)	82,5 (80,6; 84,2)
ВР до лечения	0,831	84,2 (82,3; 86,7)	83,9 (82,3; 86,7)
GH до лечения	0,327	89,6 (84,8; 87,4)	91,2 (89,4; 92,6)
VT до лечения	0,469	79,15 (78,6; 80,0)	79,6 (78,8; 80,0)
SF до лечения	0,806	86,9 (84,8; 87,4)	86,4 (85,6; 87,1)
RE до лечения	0,628	90,4 (88,9; 93,1)	91,3 (89,1; 93,5)
MH до лечения	0,859	82,8 (77,8; 83,6)	82,5 (77,8; 83,5)

Других внутригрупповых отличий не определено.

Интерпретируя полученные данные по опроснику MOS SF-36, можно отметить, что у пациентов с СД 1 типа снижены все показатели психического и физического компонентов здоровья в связи с заболеванием, в то время как качество жизни в группе контроля значимо отличалось высокими показателями.

ГЛАВА 5. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЗРИТЕЛЬНЫХ И КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ

В нашем исследовании комплекс медикаментозных мероприятий включал в себя назначение инсулинов фирм «Novo-Nordisk и Sanofi» в суточной дозе $38,0 \pm 2,4$ ЕД, витаминов группы В в виде внутримышечных инъекций в количестве 2 мл и препаратов альфа-липоевой кислоты в дозировке 600 мг в сочетании с 200 мл 0,9% изотонического раствора хлорида натрия в виде внутривенных инфузий в течение 10 дней с последующим применением таблетированной формы данного препарата в прежней дозе однократно утром перорально перед завтраком в течение 1 месяца. Были строго соблюдены все требования, предъявляемые комитетом по фармакологии Российской Федерации и клинической апробацией фармацевтических препаратов такого рода.

С целью оценки эффективности лечения зрительных расстройств, а также когнитивных нарушений препаратами АЛК у больных СД 1 типа нами была исследована динамика лабораторных, клинико-нейрофизиологических, а также нейропсихологических показателей до и после лечения. При применении препаратов тиоктовой кислоты в течение всего времени у больных сохранялся относительно стабильный уровень гипергликемии. В этой связи выявлено, что концентрация глюкозы и общего холестерина в крови натощак статистически значимо снизилась. Результаты отражены в таблице 17.

Таблица 17 - Показатели углеводного и липидного обмена до и после лечения препаратами альфа-липоевой кислоты

Результаты	До проводимой терапии	После проводимой терапии	Уровень p
Гликированный гемоглобин, %	8,3 (7,8; 9,1)	7,9 (7,1; 8,6)	0,011
Общий холестерин, ммоль/л	5,2 (4,4; 5,7)	5,0 (4,3; 5,5)	0,04

5.1. Сравнительный анализ зрительных вызванных потенциалов у больных сахарным диабетом 1 типа до и после лечения

Интерпретируя результаты проведенного нами исследования было уточнено, что у данной категории больных на фоне дисметаболических расстройств отмечены нарушения проводимости импульса по волокнам зрительного анализатора. Известно, что стремление поддерживать медикаментозно уровень гликемии в пределах нормы является главным направлением в профилактике зрительной нейропатии. Данное условие крайне ценно, но, приходится признать, что не способствует устранению ее клинических проявлений. Соответственно, в лечении осложнений СД, несомненно, требуется дополнительная симптоматическая терапия. Проведенные исследования показали, что в настоящее время препараты АЛК являются наиболее результативным средством в терапии ДОН.

При изучении полученных данных ЗВП на ЧБ СШП, позволяющих оценить черно-белое восприятие и проведение импульса в системе фоторецепторов (палочек), определено, что в исследуемой группе больных после проведения восстановительной терапии было выявлено статистически значимое уменьшение ПЛ P100 (116,0 (115,0; 117,0) мс), увеличение амплитуды волны P100 (7,7 (7,1; 8,3) мкВ). Полученные нами результаты отражены в таблице 18.

Таблица 18 - Сравнительный анализ зрительных вызванных потенциалов у пациентов с СД 1 типа до и после лечения

Показатели	Valid - N	До лечения	После лечения	p-value
Пиковая латентность P100 на ЧБ СШП до лечения & Пиковая латентность P100 на ЧБ СШП после лечения	103	123,0 (117,0; 124,0)	116,0 (115,0; 117,0)	0,016
Амплитуда P100 на ЧБ СШП до лечения & Амплитуда P100 на ЧБ СШП после лечения	103	2,5 (1,5; 3,0)	7,7 (7,1; 8,3)	0,000
Пиковая латентность P100 на КрЖ СШП до лечения & Пиковая латентность P100 на КрЖ СШП после лечения	103	146,0 (145,0; 148,0)	127,0 (126,0;128,0)	0,000
Амплитуда P100 на КрЖ СШП до лечения & Амплитуда P100 на КрЖ СШП после лечения	103	2,5 (1,5; 3,0)	6,9 (6,8; 7,0)	0,000
Пиковая латентность P100 на ЗЧ СШП до лечения & Пиковая латентность P100 на ЗЧ СШП после лечения	103	141,0 (139,0; 144,0)	130,0 (128,0; 131,0)	0,001
Амплитуда P100 на ЗЧ СШП до лечения & Амплитуда P100 на ЗЧ СШП после лечения	103	2,3 (2,0;3,0)	5,8 (5,7; 6,0)	0,000

Графически это представлено на рисунке 19.

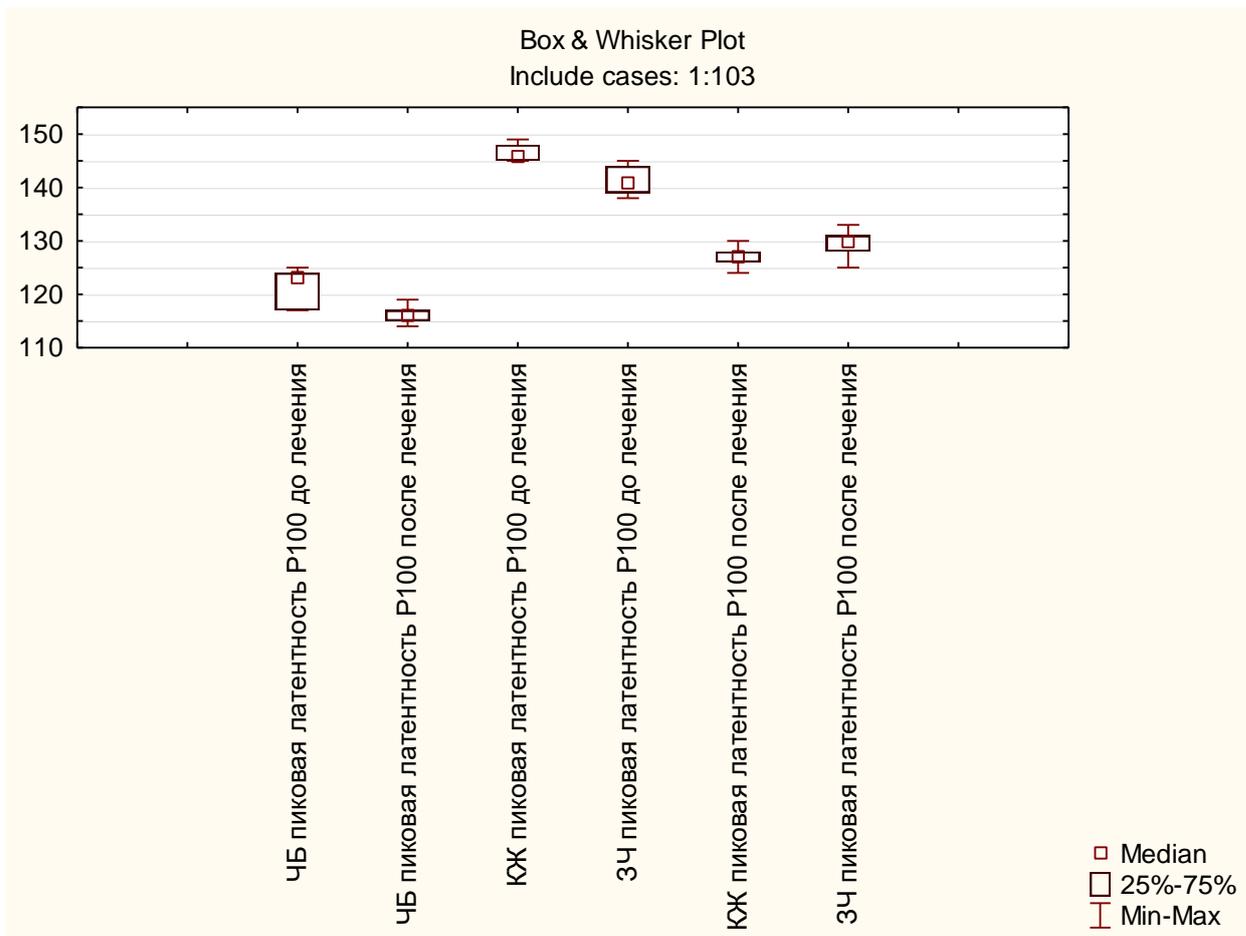


Рис.19 - Диаграммы размаха пиковой латентности волны P100 на черно-белый и цветной сменяющиеся шахматные паттерны до и после лечения

Как показано на рисунках 19, 20 и в таблице 19 наиболее значимыми явились данные ЗВП на цветной СШП. Красно-желтый СШП позволил оценить патофизиологические изменения в системе фоторецепторов (колбочек), участвующих в формировании цветного зрения. В исследуемой группе больных с СД 1 типа после проводимого восстановительного лечения было отмечено статистически значимое снижение ПЛ P100 со 146,0 (145,0; 148,0) до 127,0 (126,0; 128,0) мс, увеличение амплитуды волны P100 на предъявленный стимул с 2,5 (1,5; 3,0) до 6,9 (6,8; 7,0) мкВ.

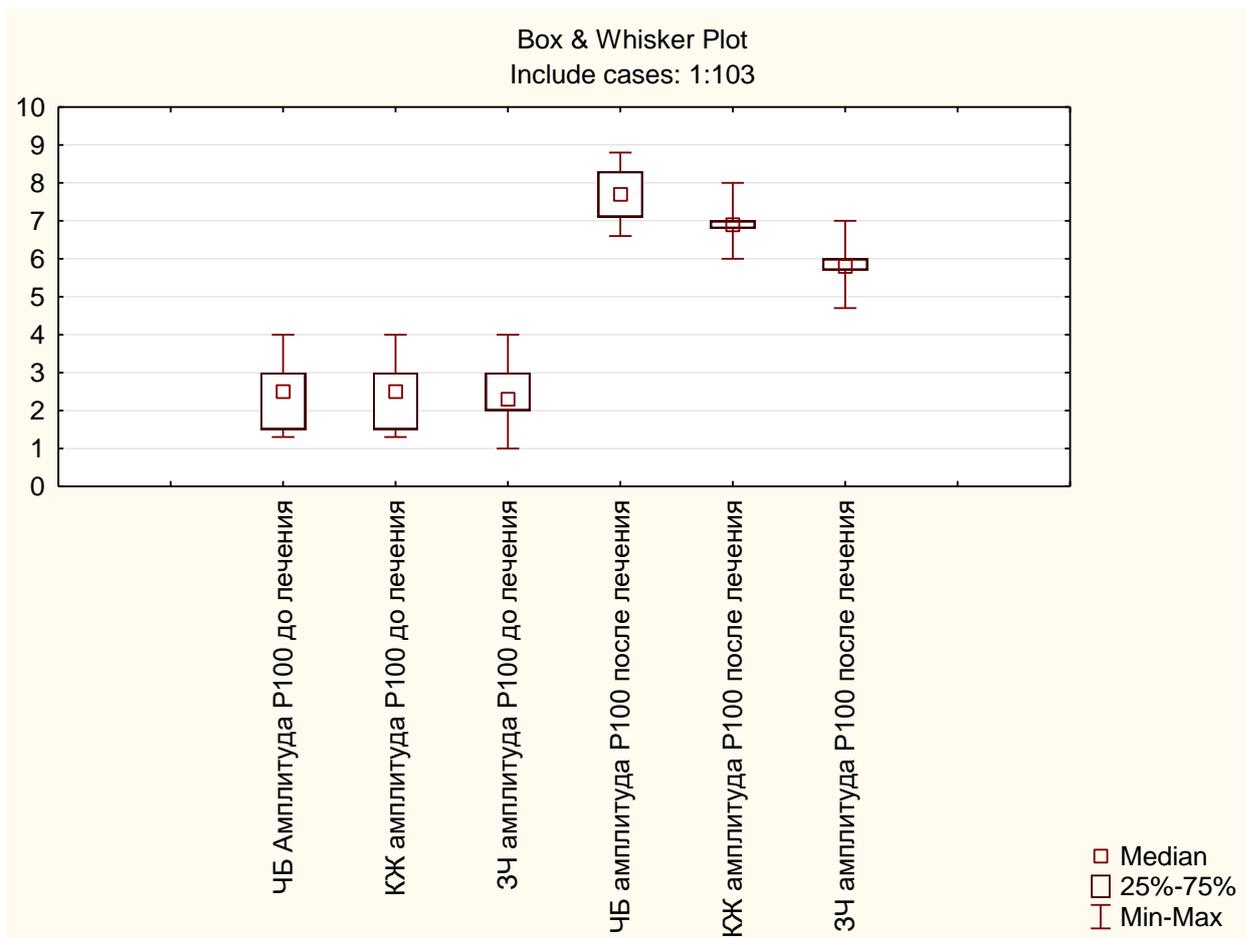


Рисунок 20 - Диаграммы размаха амплитуды волны P100 до и после проводимой восстановительной терапии

Полученные нами результаты исследования на ЗЧ СШП, где импульсное воздействие было направлено в моноцветовом режиме видимого света на систему фоторецепторов (колбочек) после проведения восстановительной терапии с использованием препаратов АЛК демонстрируют статистически значимое снижение ПЛ до 130,0 (128,0; 131,0) мс и увеличение амплитуды волны P100 до 5,8 (5,7; 6,0) мкВ.

Исследование ЗВП дало возможность проанализировать продуктивность фармакотерапии с использованием альфа-липоевой кислоты, где было зарегистрировано статистически значимое увеличение скорости проведения импульса по волокнам ЗА. Латентный период основных пиков волн уменьшился после проводимого курса терапии, а также в этой связи увеличилась амплитуда пика волн.

5.2. Исследование концентрации антител IgG к основному белку миелина у пациентов с СД 1 типа до и после лечения

При проведении иммунологического исследования по определению концентрации антител IgG к основному белку миелина установили, что данный показатель в исследуемой группе после лечения составил 102,0 (101,0; 103,0) мкг/мл, что статистически значимо ниже, чем до применения АЛК (199,0 (195,0; 201,0) мкг/мл). Показатели концентрации АТ к ОБМ у больных с СД 1 типа в процессе лечения представлены в таблице 19 и графически на рисунке 21.

Таблица 19 - Показатели концентрации антител IgG к ОБМ у больных с СД 1 типа

Показатели	Valid - N	До лечения	После лечения	p-value
АТ IgG к ОБМ до лечения & АТ IgG к ОБМ после лечения	103	199,0 (195,0; 201,0)	102,0 (101,0; 103,0)	0,007

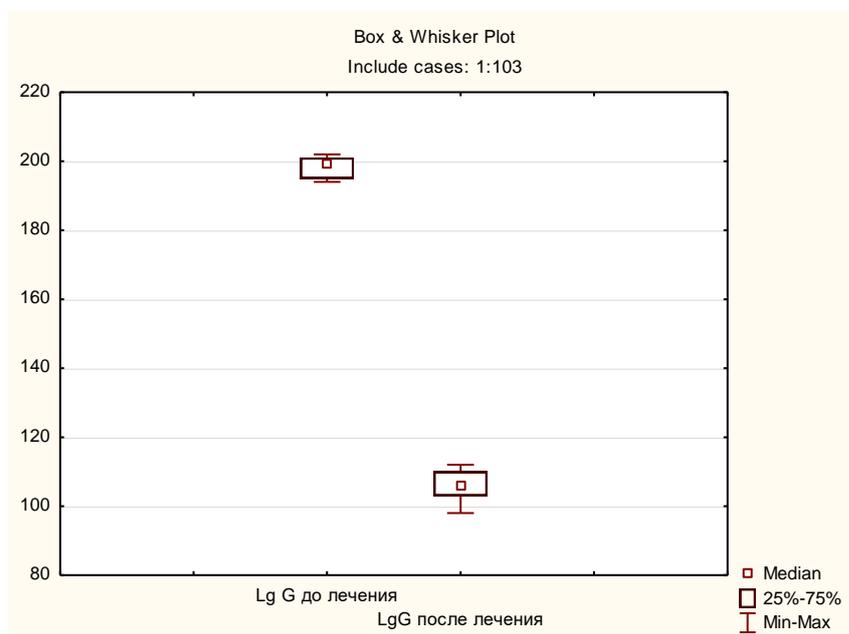


Рисунок 21 - Диаграммы размаха антител IgG к основному белку миелина пациентов с СД 1 типа

Таким образом, использование АЛК у пациентов с СД 1 типа как с наличием, так и без наличия осложнений способствует процессу

ремиелинизации, о чем косвенно свидетельствует существенное практически вдвое уменьшение АТ к ОБМ у пациентов после лечения.

5.3. Оценка влияния альфа-липовоевой кислоты на когнитивные нарушения

С целью сравнительной характеристики когнитивной недостаточности до и после применения в комплексе лечения препаратов АЛК нами была проведена оценка субъективных и объективных симптомов по когнитивным шкалам-опросникам. В результате лечения общее самочувствие пациентов улучшилось, уменьшилось количество пациентов, предъявляющих жалобы на снижение памяти и внимания, замедленное мышление, скорость обработки информации, визуальное восприятие.

В результате использования МоСА-теста нами было уточнено, что после проведенной терапии с использованием препаратов тиоктовой кислоты показатели когнитивной сферы увеличились с 23,0 (22,0; 25,0) до 25,0 (24,0; 26,0) баллов, неизменными остались данные лишь в 4 (3,9%) случаях. Графически это представлено на рисунке 22.

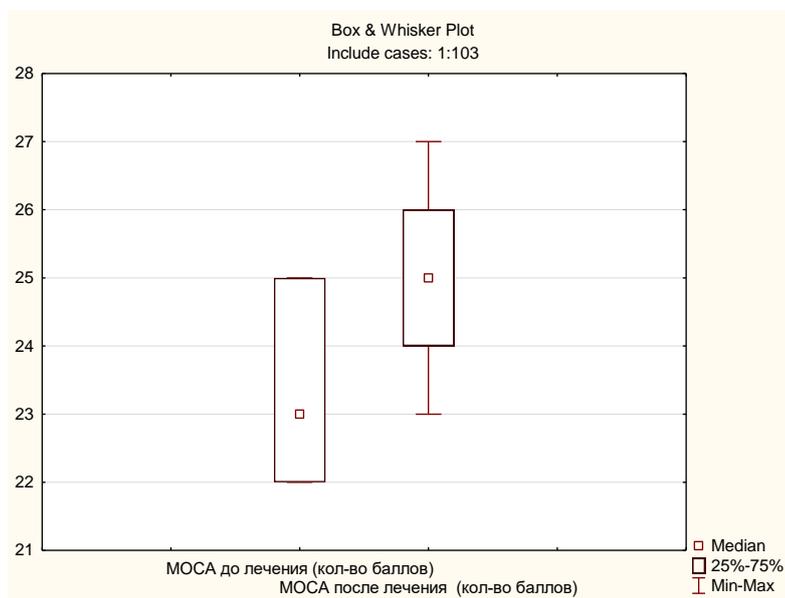


Рисунок 22 - Диаграммы размаха результатов МоСА теста до и после лечения

По результатам теста запоминания 10 слов также отмечено статистически значимое улучшение отсроченного воспроизведения слов, что графически отражено на рисунке 23.

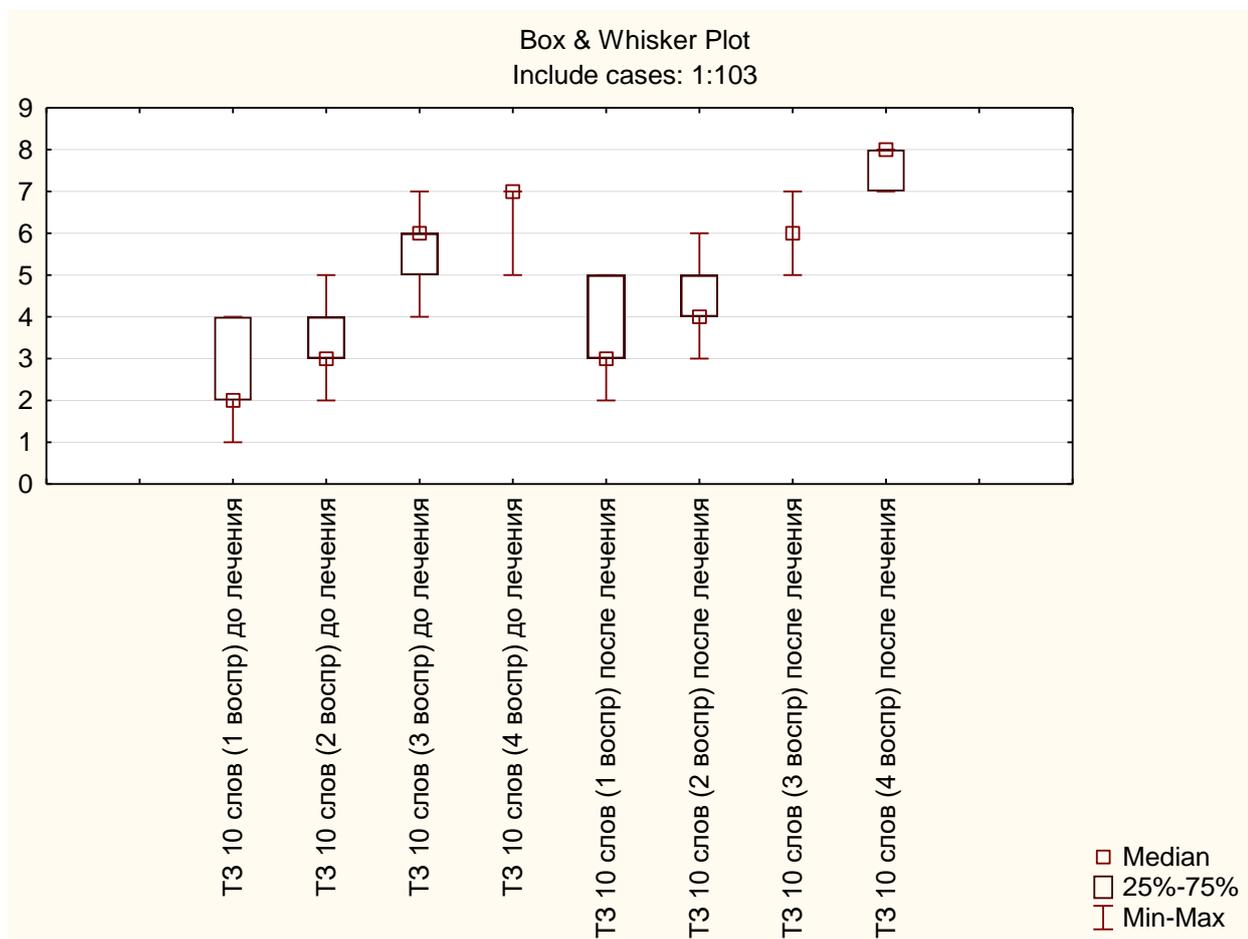


Рисунок 23 - Диаграммы размаха теста отсроченного воспроизведения слов до и после лечения

На фоне проведенного лечения с использованием АЛЖ показатели пиковой латентности P300 у больных с СД 1 типа уменьшились до 329,0 мс, а амплитуда P300 статистически значимо выросла до 7,1 мкВ (табл. 20).

Таблица 20 - Сравнительная характеристика показателей когнитивной сферы при применении препаратов альфа-липоевой кислоты (Ме (Q1:Q3))

Показатели	Valid - N	До лечения	После лечения	p-value
ТЗ 10 слов (1 воспроизведение) до лечения & ТЗ 10 слов (1 воспроизведение) после лечения (количество слов)	103	2,0 (2,0; 4,0)	3,0 (3,0; 5,0)	0,001
ТЗ 10 слов (2 воспроизведение) до лечения & ТЗ 10 слов (2 воспроизведение) после лечения (количество слов)	103	3,0 (3,0; 4,0)	4,0 (4,0; 5,0)	0,008
ТЗ 10 слов (3 воспроизведение) до лечения & ТЗ 10 слов (3 воспроизведение) после лечения (количество слов)	103	6,0 (5,0; 6,0)	6,0 (6,0; 6,0)	0,460
ТЗ 10 слов (4 воспроизведение) до лечения & ТЗ 10 слов (4 воспроизведение) после лечения (количество слов)	103	7,0 (7,0; 7,0)	8,0 (7,0; 8,0)	0,062
МоСА до лечения (количество баллов) & МоСА после лечения (количество баллов)	103	23,0 (22,0; 25,0)	25,0 (24,0; 26,0)	0,000
Пиковая латентность P300 до лечения & пиковая латентность P300 после лечения (мс)	103	344,0 (342,0; 347,0)	329,0 (327,0; 332,0)	0,014
Амплитуда P300 до лечения & амплитуда P300 после лечения (мкВ)	103	6,9 (6,6; 7,1)	7,1 (6,9; 7,5)	0,018

Анализ результатов КВП выявил закономерность комплексного воздействия препаратов альфа-липоевой кислоты на показатели основных компонентов ответа у всех больных, страдающих СД 1 типа.

Проводимое нами исследование выявило, что применение АЛК в составе комплексного лечения при начальных признаках когнитивной дисфункции дает благоприятный исход. В этой связи полученные данные дают возможность оценивать эффективность проводимой терапии на разных этапах лечения.

Анализ полученных данных с помощью методики вызванных потенциалов в сравнении с показателями шкал-опросников выявил следующую закономерность, указывающую на когнитивную недостаточность у лиц молодого возраста при СД 1 типа. Статистическая взаимосвязь указала на наличие низкого балла МоСА-теста относительно увеличения латентного периода волны P300 когнитивных вызванных потенциалов. Результаты указывают на то, что, чем значительнее нейрофизиологические изменения по показателям КВП, тем более значимы изменения в структурах ЦНС, приводящие к КН.

5.4. Определение качества жизни у больных с сахарным диабетом до и после лечения

Использование в лечении СД 1 типа препаратов тиоктовой кислоты позволяет статистически значимо улучшить качество жизни пациентов.

По опроснику MOS SF-36 после проведения комплексного лечения с применением АЛК показатели всех шкал, характеризующих физический и психический компонент КЖ, дали статистически значимое увеличение (таблица 21). Графически результаты шкалы-опросника представлены на рисунке 24.

Таблица 21 - Показатели опросника качества жизни до и после лечения

Показатели	Valid - N	До лечения	После лечения	p-value
PF до лечения & PF после лечения	103	87,2 (84,9; 88,2)	95,5 (93,6; 98,9)	0,000
RP до лечения & RP после лечения	103	82,6 (80,6; 84,2)	93,5 (92,1; 94,1)	0,035
BP до лечения & BP после лечения	103	83,9 (82,3; 86,7)	95,6 (94,6; 98,0)	0,007
GH до лечения & GH после лечения	103	90,9 (88,2; 92,6)	97,6 (95,6; 99,6)	0,044
VT до лечения & VT после лечения	103	79,5 (78,6; 80,0)	92,3 (89,5; 93,1)	0,000
SF до лечения & SF после лечения	103	86,9 (84,8; 87,4)	96,4 (92,9; 98,6)	0,000
RE до лечения & RE после лечения	103	91,2 (88,9; 93,2)	97,3 (95,6; 99,8)	0,002
MH до лечения & MH после лечения	103	82,5 (77,8; 83,6)	92,8 (90,8; 95,8)	0,000

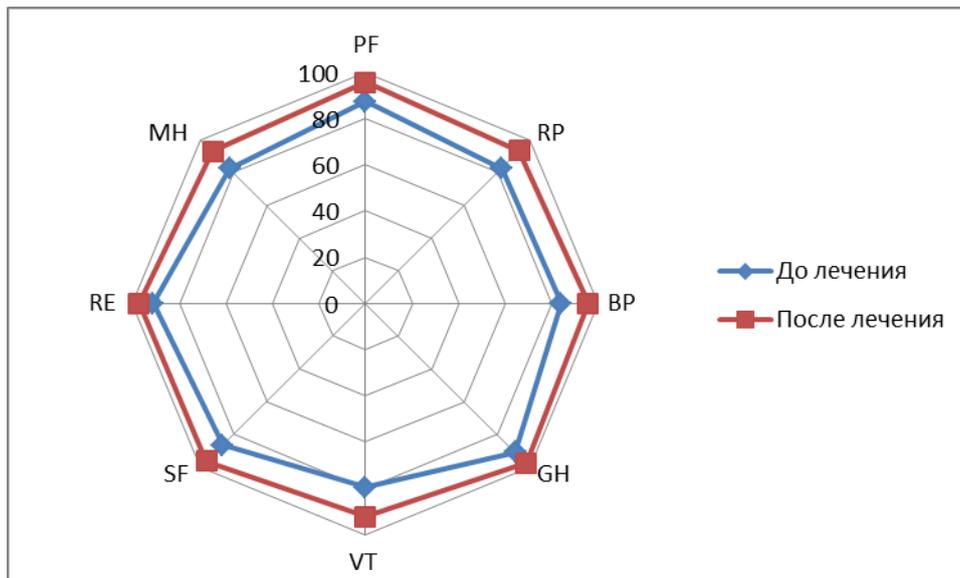


Рисунок 24 - Результаты оценки качества жизни у больных СД 1 типа до и после проведенного комплексного лечения с применением альфа-липоевой кислоты

Применение восстановительной терапии с использованием препаратов АЛК позволило дать объективную оценку меняющемуся в процессе лечения качеству жизни у пациентов с СД 1 типа. Очевиден тот факт, что данная фармакотерапия повысила начальные результаты по всем шкалам опросника MOS SF-36. Результаты исследования позволяют считать важным применение альфа-липоевой кислоты, которая приводит к нормализации параметров КЖ человека.

Таким образом, использование препаратов тиоктовой кислоты в патогенетической терапии позволяет не только проводить лечебные мероприятия при патологии центральной и периферической нервных систем, но также может быть использована при ранних клинических проявлениях сахарного диабета с целью предотвращения осложнений. Данное обстоятельство подтверждено показателями пиковой латентности и амплитуды волн P100 и P300, где в динамике было отмечено улучшение данных показателей, что дает возможность доказательно применять альфа-липоевую кислоту для восстановительных процессов в структуре зрительного анализатора и когнитивной сфере.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема сахарного диабета носит мировой характер и является скрытой эпидемией. Приходится признать, что количество больных с данной патологией ежегодно возрастает и вовлекает в свою орбиту наиболее трудоспособный возраст, приводя к зрительным нарушениям, стойким когнитивным расстройствам, значительно снижая при этом качество жизни пациента. Данное обстоятельство диктует поиск дополнительных методов диагностики для выявления доклинических проявлений, а также поиск патогенетической терапии, позволяющей на должном уровне определить составляющую фармакотерапии у больных СД 1 типа.

Целью данного исследования явилось проведение клинико-нейрофизиологического исследования зрительных и когнитивных нарушений и уточнение критериев ранней диагностики неврологических осложнений у больных с сахарным диабетом 1 типа до и после комплексной метаболической терапии.

В этой связи для достижения поставленной цели были определены задачи, где основными аспектами явились изучение ранней диагностики зрительных и когнитивных расстройств с помощью нейрофизиологических методик и шкал-опросников, а также анализ влияния медикаментозной терапии с использованием альфа-липоевой кислоты на показатели вызванных потенциалов и качества жизни больных с сахарным диабетом 1 типа.

Объектом научного исследования явились 103 больных (65 женщин, 38 мужчин) в возрасте от 18 до 45 лет с диагнозом: «Сахарный диабет 1 типа» с различной степенью выраженности зрительных и когнитивных расстройств, длительностью заболевания от года до 10 лет. Основную группу составили больные с СД 1 типа. Группу сравнения составили 30 здоровых молодых людей в возрасте от 18 до 45 лет (20 женщин, 10 мужчин). Собственные исследования проводились у больных, находящихся на лечении в эндокринологических отделениях ЛПУ г. Ставрополя.

Используемые нейрофизиологические методы позволили изучить нарушение скорости проведения светового импульса в структурах ЗА и оценить процессы восстановления на фоне проводимой комплексной терапии с использованием препаратов АЛК. Особое внимание уделялось оценке когнитивных нарушений у больных СД 1 типа на фоне лечения с определением его эффективности для последующей рекомендации. Проводимая терапия включала в себя соблюдение диетотерапии, применение обучающих программ, медикаментозную терапию, где основу составляли препараты АЛК. Всем исследуемым больным в условиях стационарного лечения на фоне интенсифицированной схемы инсулинотерапии назначали препараты АЛК, которые в течение 10 дней вводили внутривенно капельно в дозе 600 мг в сочетании с 200 мл 0,9% изотонического раствора натрия хлорида с последующим пероральным приемом таблетированных форм альфа-липоевой кислоты в прежней дозировке в течение 1 мес. Анализ проведенного нами исследования показал, что на протяжении периода лечения у всех больных сохранялся достаточно стабильный уровень постпрандиальной гликемии, уровень глюкозы и общего холестерина в крови достоверно снизился.

С целью оценки состояния зрительных путей использовался метод зрительных вызванных потенциалов. Полученные результаты по показателям ЗВП позволили отметить, что у всех больных исследуемой группы были выявлены нарушения проводимости по зрительным волокнам анализатора, а именно - увеличение пиковой латентности P100 и снижение амплитуды волны N75-P100 с более ранним преобладанием расстройств на цветной СШП. Также оценка пиковой латентности на красно-желтый и зелено-черный СШП позволила нам выявить патофизиологические изменения в структуре ЗА. После проведенной восстановительной терапии при анализе полученных данных ЗВП на черно-белый и цветной СШП были выявлены статистически значимые улучшения результатов пиковой латентности с

увеличением амплитудных показателей. Результаты на реверсный шахматный паттерн указывают на положительный эффект терапии с использованием препаратов АЛК. Следует также отметить, что показатели ЗВП на ЧБ СШП на фоне проведенного лечения были статистически значимо лучше в отличие от результатов ЗВП на цветной паттерн. Данное обстоятельство указывает, что изменения в цветовом спектре возникают в наиболее раннем периоде патологических изменений при СД 1 типа, что может быть в будущем использовано в диагностике доклинических нарушений зрительного анализатора. Полученные результаты дают возможность доказательно использовать АЛК в комплексной терапии для улучшения нейрофизиологических процессов. Проводимая восстановительная терапия с применением тиоктовой кислоты позволила отметить длительную стабильность в показателях ПЛ при использовании ЗВП. Это дает возможность считать, что течение СД с имеющимися патофизиологическими нарушениями может быть подвергнуто относительному регрессу, что в наших исследованиях было выявлено у 45% обследуемых. Результаты ЗВП у больных со стажем более 6 лет не давали статистически значимого улучшения.

После проведенного лечения результаты ЗВП на ЧБ СШП указывали на улучшение показателей ПЛ и амплитуды волны P100, в то время как выраженных положительных результатов на цветной СШП не было отмечено, что можно расценить как положительный эффект терапии в структурах черно-белого анализатора, не являющегося тонкоспециализированным механизмом восприятия света.

Результаты проведенного нами исследования дополнительно позволили доказать статистически значимое улучшение влияния АЛК на восстановление структур ЗА преимущественно ЧБ зрительного спектра.

Когнитивные нарушения при СД 1 типа в литературе носят дискуссионный характер, о чем свидетельствуют проведенные исследования

учеными А.М.А. Brands (2005) и соавт.[Brands et al., 2005] и С. Tonoli и соавт. (2014) [Tonoli et. al., 2014]. Тем не менее, на основании наших исследований нами уточнены проявления когнитивной дисфункции при данном заболевании, а именно снижение по доменам памяти и внимания. В ходе настоящего исследования выявлена достоверная разница показателя МоСА-теста по гендерной принадлежности. По результатам нейропсихологического тестирования степень когнитивных нарушений у женщин была статистически значимо выше, чем у мужчин. Но, ученым Schoenle и соавт. (2002) было доказано обратное. Было выявлено снижение вербального интеллекта у пациентов мужского пола с сахарным диабетом 1 типа в возрасте 7-16 лет при сравнительном анализе с идентичной группой лиц женского пола [Schoenle et al., 2002]. Но также имеются и другие исследования, указывающие на отсутствие половых различий при изучении когнитивных функций [Ротканк М.А., 2018].

Мы считаем, что данное нарушение является следствием патофизиологического влияния сахарного диабета на ЦНС, где следует принять во внимание молодой возраст пациентов и отсутствие инволютивных процессов.

Нами была изучена оценка когнитивной дисфункции до и после проводимого лечения. Так, в проводимой нами работе был использован объективный метод нейрофизиологического обследования когнитивных функций с помощью когнитивных потенциалов (P300) на звуковой стимул. Анализ пика волны P300 до проводимого лечения показал статистически значимое удлинение ПЛ. Проводимое комплексное лечение позволило отметить улучшение показателя пиковой латентности P300. Данное обстоятельство следует расценивать как положительное влияние комплексной терапии с применением АЛК на когнитивную сферу больного. Следует также признать, что наилучшие показатели были выявлены у пациентов со стажем заболевания не более 2 лет. Это дает основание

полагать, что использование препаратов АЛК необходимо использовать как можно раньше в терапии СД 1 типа. Исследование позволило дополнить имеющееся представление на течение СД 1 типа с вовлечением высших корковых функций как осложнение данного заболевания, приводящего к нарушению процессов памяти, внимания, мышления, концентрации. Проведенный анализ определил имеющуюся когнитивную дисфункцию у больных с сахарным диабетом 1 типа, которая может регрессировать при проведении терапии с использованием АЛК.

С целью дополнительной объективизации когнитивных нарушений было проведено когнитивное тестирование. Использование опросников (Монреальская шкала оценки когнитивных функций, тест запоминания 10 слов) дополнительно к методике Р300 позволило выявить проявления когнитивной дисфункции, что может быть использовано в скрининговых исследованиях. Так, проведенный анализ по шкале МоСА позволяет утверждать, что у больных СД 1 типа до проведения лечения были отмечены легкие и умеренные когнитивные нарушения. После проведенной терапии с использованием препаратов АЛК данные шкалы МоСА и теста запоминания слов указывали на достоверное улучшение когнитивного потенциала.

Анализ полученных данных с помощью методик вызванных потенциалов с показателями шкал-опросников выявил следующую закономерность, указывающую на когнитивную дисфункцию у лиц молодого возраста при данном заболевании. Статистическая взаимосвязь указала на зависимость низкого балла когнитивных шкал от увеличения пиковой латентности.

Следует принять во внимание, что когнитивная сфера у пациентов с СД 1 типа носит особый характер, что значительно отражается на качестве жизни пациента. В этой связи оценка КЖ проводилась с помощью наиболее объективной, классической шкалы MOS SF-36. Опросник MOS SF-36 включал в себя 8 шкал по различным видам жизнедеятельности человека,

результаты которых показали, что течение заболевания приводит к нарушению качества жизни пациентов по всем аспектам. Также определено, что снижение КЖ коррелирует с возрастом, длительностью заболевания, женским полом. Применение в комплексном лечении препаратов АЛК позволяет достоверно улучшить КЖ таких пациентов.

Ранее было заявлено, что течение данного заболевания приводит к процессам хронической демиелинизации как центральной, так и периферической нервных систем. Больным исследуемой группы было проведено исследование по определению АТ IgG к ОБМ методом иммуноферментного анализа. Высокие титры коррелируют с увеличенными показателями пиковой латентности ЗВП и Р300. Таким образом, полученные данные позволяют оценить степень выраженности процессов демиелинизации и эффективность проводимой терапии, а также могут явиться дополнительным диагностическим критерием в диагностике осложнений СД с возможностью оценить динамику восстановительных процессов при изучении патологии на фоне лечения.

Фармакотерапия при данной патологии направлена на восстановительные и адаптационные механизмы с целью предотвращения ранних осложнений, что позволяет снизить патологические изменения в структурах нервной системы и, тем самым, решить задачу, связанную с КЖ пациента, зрительными расстройствами и его когнитивной сферой.

Проводимые исследования в данном направлении позволяют уменьшить число больных с необратимыми формами патологических изменений нервной системы у пациентов с СД.

Применение АЛК в лечении больных, страдающих сахарным диабетом 1 типа, рекомендуется в комплексе терапевтических мероприятий и может послужить основой для более обоснованной рекомендации по применению у данных пациентов.

Проведенная терапия с применением препаратов альфа-липоевой кислоты доказала эффективность их использования как при когнитивных, так и зрительных расстройствах, меняя качество жизни таких больных, при таком грозном заболевании как сахарный диабет.

Перспективы дальнейшей разработки темы. Исследование и разработка данной темы имеют дальнейшие перспективы при изучении патологических процессов, возникающих в структурах зрительного анализатора и когнитивной сфере у пациентов с сахарным диабетом 1 типа. В результате проведенного в дальнейшем исследования могут быть получены данные о дополнительных возможностях лечебных мероприятий, тем самым имея возможность избежать тяжелых последствий при данной патологии.

ВЫВОДЫ

1. Среди обследованных больных с сахарным диабетом 1 типа в 26 (25,2%) случаях были выявлены когнитивные нарушения как проявления энцефалопатии, у 37 (35,9%) пациентов - оптическая нейропатия, клинические проявления которых подтверждались высоким уровнем титров антител IgG к основному белку миелина и при нейрофизиологическом исследовании зрительных и когнитивных вызванных потенциалов.
2. Критериями ранней диагностики начальных проявлений диабетической оптической нейропатии является увеличение пиковой латентности и снижение амплитуды волны P100 при исследовании зрительных вызванных потенциалов на красно-желтый и монохроматический зелено-черный сменяющиеся шахматные паттерны при неизмененных показателях на черно-белый паттерн.
3. Нейрофизиологический метод исследования когнитивных вызванных потенциалов с оценкой пиковой латентности и амплитуды ответа волны P300 является наиболее чувствительным в диагностике когнитивных нарушений у больных с СД 1 типа относительно оценки субъективных жалоб и использования когнитивных шкал-опросников.
4. Восстановительная терапия с использованием альфа-липоевой кислоты статистически значимо улучшает показатели качества жизни и объективное состояние когнитивного статуса пациентов с сахарным диабетом 1 типа, что проявляется оптимизацией нейрофизиологических когнитивных вызванных потенциалов с уменьшением пиковой латентности и увеличением амплитуды ответа волны P300.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У лиц молодого возраста рекомендуется проведение исследования зрительных вызванных потенциалов на черно-белый и цветной сменяющиеся шахматные паттерны с целью оценки ранних нарушений в структуре зрительного анализатора как проявления процессов демиелинизации.
2. Использование комплексной терапии с применением препаратов альфа-липоевой кислоты позволяет снизить возможные осложнения у пациентов с когнитивной дисфункцией и зрительными нарушениями при сахарном диабете 1 типа.

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АЛК	альфа-липоевая кислота
АТ	антитела
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ДПН	дистальная полинейропатия
ДОН	диабетическая оптическая нейропатия
ДР	диабетическая ретинопатия
ЖС	жизнеспособность
ЗА	зрительный анализатор
ЗВП	зрительные вызванные потенциалы
ЗН	зрительный нерв
ЗЧ	зелено-черный
ИРТ	иглорефлексотерапия
КВП	когнитивные вызванные потенциалы
КЖ	качество жизни
КрЖ	красно-желтый
КН	когнитивные нарушения
ЛПУ	лечебно-профилактические учреждения
MoCA	Montreal Cognitive Assessment (Монреальская шкала когнитивной оценки)
МРТ	магнитно-резонансная томография
ОБМ	основной белок миелина
ПЗ	психическое здоровье
ПЛ	пиковая латентность
ПНС	периферическая нервная система
РЭФ	ролевое эмоциональное функционирование
СД	сахарный диабет
СКЛ	санаторно-курортное лечение
СШП	сменяющийся шахматный паттерн

ТЗ	тест запоминания
ЦНС	центральная нервная система
ФТЛ	физиотерапевтическое лечение
ФФ	физическое функционирование
ЦНС	центральная нервная система
ЧБ	черно-белый
ЭНМГ	электронейромиография
ЭЭГ	электроэнцефалография
ВР	телесная боль
HbA1c	гликозилированный гемоглобин
IAA	аутоантитела к инсулину
ICA	аутоантитела к островковым клеткам
GH	общее здоровье
MOS SF-36	Medical Outcomes Study Form
MH	психическое здоровье
PF	физическое функционирование
RP	ролевая деятельность
RE	эмоциональное состояние
SF	социальное функционирование
VT	жизнеспособность

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 7-й вып. / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой // Сахарный диабет. – 2015. – № 1S. – С. 1-112.
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 8-й вып. / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова // Сахарный диабет. – 2017. – № 1S. – С. 1-112.
3. Александров, А. А. Комментарии кардиолога к рекомендациям по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям ESC-EASD 2007 / А. А. Александров // Сахарный диабет. – 2008. – № 1. – С. 93-96.
4. Александров, А. А. Мерцательная аритмия и сахарный диабет / А. А. Александров, М. Н. Ядрихинская, С. С. Кухаренко // Мед. совет. – 2011. – № 1-2. – С. 17-24.
5. Аль-Замиль, М. Х. Сахарный диабет и диабетическая невропатия: исторический аспект / М. Х. Аль-Замиль, О. В. Кочетова // Клин. неврология. – 2009. – № 3. – С. 45-47.
6. Аметов, А. С. Диабетическая полинейропатия: настоящее и будущее / А. С. Аметов, И. А. Строков // Рос. мед. вестн. – 2001. – № 4 (1). – С. 35-40.
7. Аметов, А. С. Сахарный диабет – независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний / А. С. Аметов, Н. К. Кулиджанян // Терапевт. арх. – 2012. – Т. 84, № 8. – С. 91-94.
8. Аникеева, О. Ю. Сравнительный анализ показателей количественного сенсорного тестирования у пациентов с диабетической полинейропатией на доклинической стадии / О. Ю. Аникеева, О. А. Мудрова // Давиденковские чтения : XVIII Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Санкт-Петербург, 2016. – С. 19-20.
9. Аутоантитела к основному белку миелина и их роль при демиелинизирующих процессах / С. М. Карпов, В. А. Батурич, В. П. Тельбух [и др.] // Клин. неврология. – 2013. – № 3. – С. 16-18.

10. Балаболкин, М. И. Патогенез сосудистых осложнений сахарного диабета / М. И. Балаболкин // Первый Рос. диабетологический конгр. : тез. докл. – Москва, 1998. – С. 36-36.
11. Беляков, Н. А. Сахарный диабет как основной компонент патогенеза метаболического синдрома / Н. А. Беляков, С. Ю. Чубриева // Мед. акад. журн. – 2008. – Т. 8, № 1. – С. 116-127.
12. Бесхмельница, Н. В. Нарушения функций проводящих путей зрительного анализатора у больных сахарным диабетом 1 типа и возможности их коррекции : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н. В. Бесхмельница. – Красноярск, 2005. – 26 с.
13. Бирюкова, Е. В. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые осложнения: возможно ли прервать порочный круг? / Е. В. Бирюкова // Рус. мед. журн. – 2010. – Т. 18, № 14. – С. 904-906.
14. Бреговская, А. В. Ранняя диагностика диабетической полинейропатии и применение альфа-липоевой кислоты для профилактики ее прогрессирования / А. В. Бреговская, А. Ю. Бабенко, Е. В. Гринева // РМЖ. Эндокринология. – 2018. – Т. 26, № 1-1. – С. 41-46.
15. Вейн, А. М. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение / А. М. Вейн. – Москва : МИА, 2010. – 749 с.
16. Вит, В. В. Строение зрительной системы человека / В. В. Вит. – Одесса, 2003. – С. 268-271.
17. Галстян, Г. Р. Диабетическая нейропатия / Г. Р. Галстян. – Москва : Медицина, 2001. – 112 с.
18. Глезер, М. Г. Антигипертензивная терапия и сахарный диабет. Сообщение I / М. Г. Глезер // Проблемы женского здоровья. – 2007. – Т. 2, № 2. – С. 40-56.
19. Глезер, М. Г. Антигипертензивная терапия и сахарный диабет. Сообщение II / М. Г. Глезер // Проблемы женского здоровья. – 2007. – Т. 2, № 3. – С. 45-67.

20. Гнездицкий, В. В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике / В. В. Гнездицкий. – Москва : МЕДпресс-информ, 2003. – 264 с.
21. Готье, С. В. Сахарный диабет 1 типа, диабетическая нефропатия: возможности трансплантологии / С. В. Готье // Вестн. Рос. акад. мед. наук. – 2012. – № 1. – С. 54-60.
22. Дедов, И. И. Сахарный диабет – опаснейший вызов мировому сообществу / И. И. Дедов // Вестн. Рос. акад. мед. наук. – 2012. – № 1. – С. 7-13.
23. Дедов, И. И. Сахарный диабет типа 1: реалии и перспективы // И. И. Дедов, М. В. Шестакова. – Москва : МИА, 2016. – 502 с.
24. Дедов, И. И. Сахарный диабет у детей и подростков / И. И. Дедов, Т. Л. Кураева, В. А. Петеркова. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 271 с.
25. Дедов, И. И. Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике, лечении и профилактике / И. И. Дедов // Сахарный диабет. – 2010. – № 3. – С. 6-13.
26. Дедов, И. И. Федеральная целевая программа «Сахарный диабет» : метод. рек. / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, М. А. Максимова. – Москва : Медиа Сфера, 2003. – 88 с.
27. Дедов, И. И. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, О. К. Викулова // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20, № 1. – С. 13–41.
28. Диабетическая нейропатия : учеб. пособие / В. Н. Храмин, И. Ю. Демидова, И. Н. Староверова, О. Ю. Игнатова. – Москва : Издательский дом ВИДАР-М, 2012. – 128 с.
29. Жолдошбеков, Е. Ж. Сахарный диабет: эпидемиологические и экономические проблемы / Е. Ж. Жолдошбеков, А. Г. Мадумаров // Вестн. Кыргызско-Рос. славян. ун-та. – 2010. – Т. 10, № 7. – С. 135-138.

30. Захаров, В. В. Нейропсихологические тесты. Необходимость и возможность применения / В. В. Захаров // *Consilium Medicum*. – 2012. – Т. 13, № 2. – С. 82-90.
31. Захаров, В. В. Эволюция когнитивного дефицита: легкие и умеренные когнитивные нарушения / В. В. Захаров // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2012. – № 2. – С. 16-21.
32. Калинин, А. П. Неврологические расстройства при эндокринных заболеваниях : рук. для врачей / А. П. Калинин, С. В. Котов, И. Г. Рудакова. – 2-е изд. – Москва : МИА, 2009. – 488 с.
33. Каракулова, Ю. В. Активация гуморального серотонина и эндо-генных нейротрофинов под влиянием терапии при диабетической периферической невропатии / Ю. В. Каракулова, Н. Б. Кайгородова, Е. А. Батуева // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2013. – № 3. – С. 13-17.
34. Каракулова, Ю. В. Мониторинг клинико-нейрофизиологических показателей при диабетической полинейропатии в процессе метаболической терапии / Ю. В. Каракулова, Т. А. Филимонова // *Доктор.Ру*. – 2017. – № 1 (130). – С. 25-29.
35. Каракулова, Ю. В. Нейрофизиологические маркеры ранней диагностики полинейропатии при различных формах нарушения углеводного обмена / Ю. В. Каракулова, Т. А. Филимонова // *Серия конф. ЗКГМУ им. Марата Оспанова*. – 2017. – Т. 1. – С. 327-329.
36. Каракулова, Ю. В. Новые возможности патогенетического лечения диабетической полинейропатии / Ю. В. Каракулова, Т. А. Филимонова // *Manage Pain*. – 2016. – № 4. – С.46.
37. Каракулова, Ю. В. Роль антиноцицептивной серотонинергической системы в патогенезе и лечении диабетической периферической невропатии / Ю. В. Каракулова, Е. А. Батуева // *Урал. мед. журн.* – 2012. – № 5 (97). – С. 53-57.

38. Карпов, С. М. Применение тиогаммы при сахарном диабете 1 типа / С. М. Карпов // Поликлиника. – 2018. – № 3. – С. 48-50.
39. Котов, С. В. Диабетическая нейропатия / С. В. Котов, А. П. Калинин, И. Г. Рудакова. – 2-е изд. – Москва : МИА, 2011. – 440 с.
40. Левин, О. Диабетическая вегетативная невропатия / О. Левин, Ф. Ильясова // Врач. – 2011. – № 8. – С. 5-11.
41. Лурия, А. Р. Основы нейропсихологии. – Москва : Академия, 2003. – С. 168-175.
42. Неврология : нац. рук. / Е. И Гусев, А. Н Коновалов, В. И. Скворцова, А. Б. Гехт. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1040 с.
43. Новик, А. А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А. А. Новик, Т. И. Ионова. – Издательский дом «Нева» ; Москва : Олма-Пресс Звездный мир, 2002. – 320 с.
44. Патент № 2359685 С1 Российская Федерация, МПК А61К 35/56(2006.01), А61Р 3/10(2006.01). Средство для лечения сахарного диабета, способ получения его и способ лечения сахарного диабета : № 2007138245/15 : заявл. 15.10.2007 : опубл. 27.06.2009 / Балаков О. В.
45. Патент № 2671630 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/50(2006.01). Способ диагностики субклинической стадии диабетической нейропатии : № 2018103853 : заявл. 2018.01.31 : опубл. 2018.11.06 / Каракулова Ю. В., Филимонова Т. А., Каракулов О. Г., Васильев Ю. В.
46. Передняя ишемическая нейропатия, ассоциированная с антифофолипидным синдромом / Т. В. Смирнова, Н. Л. Козловская, Т. Н. Киселева [и др.] // Вестн. офтальмологии. – 2006. – Т. 122, № 6. – С. 46-47.
47. Помповая инсулинотерапия и непрерывное мониторирование гликемии: опыт клинической практики в рамках оказания высокотехнологичной медицинской помощи / А. В. Древаль, И. А. Барсуков, Т. П. Шестакова [и др.] // РМЖ. – 2014. – Т. 25, № 1. – С. 3-8.

48. Применение магнитно-резонансных методов исследования головного мозга у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа и когнитивной дисфункцией // Ю. Г. Самойлова, М. А. Ротканк, Н. Г. Жукова [и др.] // Неврол. журн. – 2018. – Т. 23, № 2. – С. 86-92.
49. Прогностическая модель развития когнитивных нарушений у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа / Ю. Г. Самойлова, М. А. Ротканк, Д. А. Кудлай [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2020. – Т. 120, № 3. – С. 19-22.
50. Распространенность и факторы риска развития диабетической полиневропатии у стационарных больных сахарным диабетом 1-го типа / И. А. Строков, Г. А. Мельниченко, Ж. С. Альбекова [и др.] // Нервно-мышечные болезни. – 2012. – № 1. – С. 25-31.
51. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных / О. Ю. Реброва. – Москва : Медиа Сфера, 2002. – 305 с.
52. Ротканк, М. А. Когнитивная дисфункция у пациентов молодого возраста с сахарным диабетом 1 типа : автореф. дис. ... канд. мед. наук / М. А. Ротканк. – Томск, 2018. – С. 20-23.
53. Сапожникова, И. Е. Особенности пищевого поведения пациентов с сахарным диабетом / И. Е. Сапожникова, Е. И. Тарловская, Т. П. Веденская // Терапевт. арх. – 2012. – № 12. – С. 71-71.
54. Сахарный диабет: метаболические эффекты и окислительный стресс / И. Б. Заводник, И. К. Дремза, Е. А. Лапшина, В. Т. Чещевик // Биологич. мембраны. – 2011. – Т. 28, № 2. – С. 83-94.
55. Серова, Н. К. История и современный взгляд на нейроофтальмологию // Вестн. офтальмологии. – 2014. – Т. 130, № 6. – С. 20-23.
56. Смирнова, О. М. Терапия сахарного диабета и риск канцерогенеза / О. М. Смирнова, Е. В. Иванникова // Проблемы эндокринологии. – 2012. – № 2. – С. 52-52.

57. Современные аспекты диагностики диабетической полинейропатии / В. Г. Осепьянц, С. М. Карпов, Г. А. Санеева, Г. А. Александрович // Современ. проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – С. 124-124.
58. Современные возможности нейровизуализации в дифференциальной диагностике когнитивных нарушений / А. Ю. Емелин, М. М. Одинак, В. Ю. Лобзин [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2012. – Т. 4, № 2S. – С. 51-55.
59. Старостина, Е. Г. Диагностика и лечение неотложных состояний при сахарном диабете / Е. Г. Старостина // Consilium Medicum. – 2004. – № 9. – С. 657-662.
60. Строков, И. А. Лечение диабетической полиневропатии / И. А. Строков, К. И. Строков // Лечащий врач. – 2009. – № 5. – С. 17-21.
61. Строков, И. А. Следует ли лечить диабетическую полиневропатию альфа-липоевой кислотой / И. А. Строков, А. С. Фокина, В. А. Головачева // Эффектив. фармакотерапия. – 2013. – № 32. – С.40-46.
62. Сунцов, Ю. И. Скрининг осложнений сахарного диабета как метод оценки лечебно-профилактической помощи больным / Ю. И. Сунцов, О. В. Маслова, И. И. Дедов // Проблемы эндокринологии. – 2010. – Т. 56, № 1. – С. 3-8.
63. Табеева, К. И. Оптическая нейропатия: диагностика и лечение: обзор / К. И. Табеева, И. М. Беловалова, Н. Ю. Свириденко // Проблемы эндокринологии. – 2008. – Т. 54, № 6. – С. 38-42.
64. Филимонова, Т. А. Анализ клинико-нейрофизиологических показателей полинейропатии при различных формах нарушения углеводного обмена / Т. А. Филимонова, Ю. В. Каракулова // Неврологические чтения в Перми : сб. материалов межрегион. науч.-практ. конф. / под ред. Ю. В. Каракуловой, Н. В. Селяниной. – Уфа : Аэтерна, 2017. – С. 144-153.
65. Филимонова, Т. А. Клинико-нейрофизиологическая характеристика полинейропатии при сахарном диабете 1 и 2 типов / Т. А. Филимонова, А. О.

Каракулов // Неврологические чтения в Перми : сб. материалов межрегион. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 85-летию со дня рождения проф. А. А. Шутова / под ред. Ю. В. Каракуловой, Н. В. Селяниной. – Пермь : МиГ, 2018. – С. 125-131.

66. Филимонова, Т. А. Роль фактора роста эндотелия сосудов в развитии аксонально-демиелинизирующих изменений при диабетической полинейропатии / Т. А. Филимонова // Молодая наука – практическому здравоохранению : материалы 92-й итог. науч.-практ. конф. студентов, ординаторов, аспирантов, молодых ученых (до 35 лет) ПГМУ им. акад. Е. А. Вагнера. Перм. гос. мед. ун-т им. акад. Е. А. Вагнера. – Пермь, 2019. – С. 207-208.

67. Фокина, А. С. Диагностика диабетической периферической нейропатии. Методы ее раннего выявления / А. С. Фокина, И. А. Строков, Т. А. Демура // РМЖ. – 2017. – Т. 25, № 9. – С. 572-578.

68. Францева, А. П. Сахарный диабет 1 типа как фактор дисфункции зрительного анализатора / А. П. Францева, С. М. Карпов, Н. А. Белякова // Мед. вестн. Сев. Кавказа. – 2014. – Т. 9, № 1. – С. 43-44.

69. Харламов, С. А. Сахарный диабет 1 типа у детей: эпидемиология, гемодинамика, новые подходы к лечению : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С. А. Харламов. – Саратов, 2007. – 26 с.

70. Ходыкина, Л. А. Инновационный метод лечения больных сахарным диабетом с сопутствующими заболеваниями – создание больницы «центр помощи больным сахарным диабетом» / Л. А. Ходыкина // Перм. мед. журн. – 2012. – Т. 29, № 1. – С. 114-119.

71. Хорошина, Л. П. Голодание в детстве и сахарный диабет в пожилом возрасте / Л. П. Хорошина, Н. В. Жаворонкова // Успехи геронтологии. – 2008. – Т. 21, № 4. – С. 684-687.

72. Циглер, Дан (Ziegler Dan). Современные принципы ведения больных с диабетической полинейропатией / Дан Циглер (Dan Ziegler) ; пер. М. А. Гинзберг // Нервно-мышечные болезни. – 2012. – № 2. – С. 7-19.
73. Чекина, Н. А. Сахарный диабет: возможности фармакотерапии с использованием средств растительного происхождения / Н. А. Чекина, С. А. Чукаев, С. М. Николаев // Вестн. Бурят. гос. ун-та. – 2010. – № 12. – С. 71-78.
74. Чуйко, М. Р. Характеристика и особенности течения энцефалопатии при инсулинзависимом сахарном диабете / М. Р. Чуйко, М. К. Бодыхов, В. И. Скворцова // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2010. – № 5. – С. 4-8.
75. Шамшинова, А. М. Функциональные методы исследования в офтальмологии / А. М. Шамшинова, В. В. Волков. – Москва : Медицина, 1999. – 416 с.
76. Шарипов, Р. А. Артериальная гипертензия и сахарный диабет / Р. А. Шарипов // Рос. кардиол. журн. – 2008. – № 3. – С. 71-75.
77. Шеремет, Н. Л. Диагностика оптических нейропатий различного генеза : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Н. Л. Шеремет. – Москва, 2015. – 26 с.
78. Шестакова, М. В. Инкретины в лечении сахарного диабета 2 типа / М. В. Шестакова // Клин. фармакология и терапия. – 2012. – № 2. – С. 59-65.
79. Шишкова, В. Н. Применение антидепрессантов в составе комбинированной терапии болевой формы диабетической полинейропатии / В. Н. Шишкова // Consilium Medicum. – 2011. – Т. 13, № 2. – С. 35-38.
80. Шустов, С. Б. Клиническая эндокринология / С. Б. Шустов, В. Л. Баранов, Ю. Ш. Халимов. – Москва : МИА, 2012. – С. 369-377.
81. Эффективность препарата «Мексикор» в лечении больных сахарным диабетом с диабетической энцефалопатией / А. Э. Байчорова, М. Э. Байчоров, П. П. Шевченко, С. М. Карпов // Междунар. журн. приклад. и фундам. исслед. – 2012. – № 1. – С. 18-18.

82. Южакова, Е. В. Сочетанная вегетативная нейропатия по кардиальному и урогенитальному типу у пациенток пожилого возраста с гипергликемией / Е. В. Южакова, О. А. Мудрова // Давиденковские чтения : XVIII Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Санкт-Петербург, 2016. – С. 298-299.
83. Яковлева, Л. В. Фармакоэкономическое обоснование применения препарата мильгамма у больных диабетической полинейропатией / Л. В. Яковлева, О. Н. Кириченко // Клиническая фармакология и фармакоэкономика. – 2010. – Т. 3, № 6. – С. 30-35.
84. A multisite trial of a clinic-integrated intervention for promoting family management of pediatric type 1 diabetes: feasibility and design / T. R. Nansel, B. J. Anderson, L. M. Laffel [et al.] // *Pediatr. Diabetes*. – 2009. – Vol. 10, № 2. – P. 105-115.
85. A randomized clinical trial to assess the efficacy and safety of real-time continuous glucose monitoring in the management of type 1 diabetes in young children aged 4 to <10 years / N. Mauras, R. Beck, D. Xing [et al.] // *Diabetes Care*. – 2012. – Vol. 35, № 2. – P. 204-210.
86. A Rare Association of Monosomy 18p Syndrome and Polyglandular Autoimmune Syndrome Type IIIA / D. Dolek-Cetinkaya, M. Demirpence, A. Gorgel [et al.] // *Balkan J. Med. Genet*. – 2013. – Vol. 16, № 1. – P. 81-84.
87. A selective role of NKG2D in inflammatory and autoimmune diseases / N. Guerra, K. Pestal, T. Juarez [et al.] // *Clin. Immunol*. – 2013. – Vol. 149, № 3. – P. 432-439.
88. ACUDIN – ACUpuncture and laser acupuncture for treatment of Diabetic peripheral Neuropathy: a randomized, placebo-controlled, partially double-blinded trial / G. Meyer-Hamme, T. Friedemann, H. J. Greten [et al.]. – DOI: 10.1186/s12883-018-1037-0 // *BMC Neurol*. – 2018. – Vol. 18, №1. – P. 40-40.

89. Acute bilateral cataract in patient with type 1 diabetes mellitus / A. K. Bhagat, H. Bhardwaj, B. L. Bhardwaj [et al.] // J. Assoc. Physic. of India 2011. – 2019. – Vol. 67, № 4. – P. 83-83.
90. Advances in pump technology: insulin patch pumps, combined pumps and glucose sensors, and implanted pumps / P. Schaepelynck, P. Darmon, L. Molines [et al.] // Diabetes Metab. – 2011. – Vol. 37, suppl. 4. – P. 85-93.
91. Alpha lipoic acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials // G. S. Mijnhout, B. J. Kollen, A. Alkhalaf [et al.] // Int. J. Endocrinol. – 2012. – Vol. 20, № 12. – P. 34-37.
92. Alpha-lipoic acid improves subclinical left ventricular dysfunction in asymptomatic patients with type 1 diabetes / S. K. Hegazy, O. A. Tolba, T. M. Mostafa [et al.]. – DOI: 10.1900/RDS.2013.10.58 // Rev. Diabet Stud. – 2013. – Vol. 10, № 1. – P. 58-67.
93. Alterations in white matter structure in young children with type 1 diabetes / N. Barnea-Goraly, M. Raman, P. Mazaika [et al.]. – DOI: 10.2337/dc13-1388. – Electronic text // Diabetes Care. – 2014. – Vol. 37, № 2. – P. 332-340. – URL: <https://doi.org/10.2337/dc13-1388> (дата обращения: 10.04.2019).
94. Amniotic fluid stem cells prevent β -cell injury / V. Villani, A. Milanesi, S. Sedrakyan [et al.] // Cytotherapy. – 2014. – Vol. 16, № 1. – P. 41-55.
95. An observational 7-year study of continuous subcutaneous insulin infusion for the treatment of type 1 diabetes mellitus / P. Papargyri, S. Ojeda Rodríguez, J. J. Corrales Hernández [et al.] // Endocrinol. Nutr. – 2014. – Vol. 61, № 3. – P. 141-146.
96. Analyzing EEG signals under insulin-induced hypoglycemia in type 1 diabetes patients / L. B. Nguyen, A. V. Nguyen, S. H. Ling, H. T. Nguyen // Annu Int. Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. – 2013. – Vol. 2013. – P. 1980-1983.
97. Antibody combination therapy targeting CD25, CD70 and CD8 reduces islet inflammation and improves glycaemia in diabetic mice / T. Alkhamis, J. Barbic, T.

Crnogorac-Jurcevic [et al.] // Clin. Exp. Immunol. – 2012. – Vol. 170, № 2. – P. 139-148.

98. Anti-parietal cell antibodies and pernicious anemia in patients with type 1 diabetes mellitus and multiethnic background / A. L. Pinto, J. R. Dantas, D. Araujo [et al.] // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2013. – Vol. 102, № 2. – P. 413-416.

99. Assessing performance of closed-loop insulin delivery systems by continuous glucose monitoring: drawbacks and way forward / R. Hovorka, M. Nodale, A. Haidar, M. E. Wilinska // Diabetes Technol. Ther. – 2013. – Vol. 15, № 1. – P. 4-12.

100. Association between bone mineral density and type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of cross-sectional studies / H. Pan, N. Wu, T. Yang, W. He // Diabetes Metab. Res. Rev. – 2014. – Vol. 30, № 7. – P. 531-542.

101. Association of insulin resistance with cerebral glucose uptake in late middle-aged adults at risk for alzheimer disease / A. A. Willette, B. B. Bendlin, E. J. Starks [et al.]. – DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.0613 // JAMA Neurol. – 2015. – Vol. 72, № 9. – P. 1013-1020.

102. Associations between circulating inflammatory markers, diabetes type and complications in youth / J. Aulich, Y. H. Cho, A. S. Januszewski [et al.] – Electronic text // Pediatr. Diabetes. – 2019. – Vol. 20, is. 8. – P. 1118-1127. – URL: <https://doi.org/10.1111/pedi.12913> (дата обращения: 10.11.2019).

103. Atkinson, M. A. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment / M. A. Atkinson, G. S. Eisenbarth. – DOI: 10.1016/S0140-6736(01)05415-0 // Lancet. – 2001. – Vol. 358, № 9277. – P. 221-229.

104. Balcioğlu, A. S. Diabetes and cardiac autonomic neuropathy: Clinical manifestations, cardiovascular consequences, diagnosis and treatment / A. S. Balcioğlu, H. Müderrisoğlu // World J. Diabetes. – 2015. – Vol. 6, № 1. – P. 80-91.

105. Bilirubin is an independent factor inversely associated with glycated hemoglobin level in pediatric patients with type 1 diabetes / B. Mianowska, A.

Kamińska, W. Fendler [et al.] // *Pediatr. Diabetes*. – 2014. – Vol. 15, № 5. – P. 389-393.

106. Biomarkers for cognitive decline in patients with diabetes mellitus: evidence from clinical studies / X. Zhao, Q. Han, Y. Lv [et al.]. – DOI: 10.18632/oncotarget.23284 // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 14. – Vol. 9, № 7. – P. 7710-7726.

107. Botazzo, G. F. Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies / G. F. Botazzo, A. Florin-Christensen, D. Doniach // *Lancet* 2. – 1974. – Vol. 2 (7892). – P. 1279-1283.

108. Brain glutamine by MRS in a patient with urea cycle disorder and coma / J. Kojic, P. L. Robertson, D. J. Quint [et al.] // *Pediatr Neurol*. – 2005. – Vol. 32. – P. 143-146.

109. Brainstem Auditory Evoked Potentials Study in Patients with Diabetes Mellitus / C. Huang, C. Lu, H-W. Chang [et al.] // *Acta Neurologica Taiwanica*. – 2010. – Vol. 19, № 1. – P. 33-40.

110. Change of glutamic acid decarboxylase antibody and protein tyrosine phosphatase antibody in Chinese patients with acute-onset type 1 diabetes mellitus / C. Chao, G. Huang, X. Li. [et al.] // *Chin. Med. J.* – 2013. – Vol. 126, № 21. – P. 4006-4012.

111. Cherney, D. Z. Gender, clamped hyperglycemia and arterial stiffness in patients with uncomplicated type 1 diabetes mellitus / D. Z. Cherney, A. Montanari // *Clin. Exp. Hypertens*. – 2014. – Vol. 36, № 3. – P. 187-193.

112. Childhood Onset of Stiff-Man Syndrome / S. L. Clardy, V. A. Lennon, J. Dalmau [et al.] // *JAMA Neurol*. – 2013. – Vol. 70, № 12. – P. 1531-1536.

113. Children and adolescents with type 1 diabetes mellitus have a sixfold greater risk for prolonged QTc interval / A. Galli-Tsinopoulou, A. Chatzidimitriou, I. Kyrgios [et al.] // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab*. – 2013. – Vol. 14. – P. 1-7.

114. Clinical and endocrine correlates of circulating sclerostin levels in patients with type 1 diabetes mellitus / T. Neumann, L. C. Hofbauer, M. Rauner [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. – 2014. – Vol. 80, № 5. – P. 649-655.
115. Clinical optimization of antigen specific modulation of type 1 diabetes with the plasmid DNA platform / P. Gottlieb, P. J. Utz, W. Robinson, L. Steinman // *Clin. Immunol.* – 2013. – Vol. 149, № 3. – P. 297-306.
116. Cognitive function in patients with diabetes mellitus: guidance for daily care / P. S. Koekkoek, L. J. Kappelle, E. van den Berg [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2015. – Vol. 14. – P. 329-340.
117. Combination therapy with anti-CD6 and oral insulin immunization reverses recent onset diabetes in non obese diabetic mice but fails to induce lasting tolerance / D. A. Schneider, G. Sarikonda, E. Montero, M. G. von Herrath // *Clin. Immunol.* – 2013. – Vol. 149, № 3. – P. 440-441.
118. Combining genetic algorithm and Levenberg-Marquardt algorithm in training neural network for hypoglycemia detection using EEG signals / L. B. Nguyen, A. V. Nguyen, S. H. Ling, H. T. Nguyen // *Annu Int. Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 5386-5389.
119. Correlation of different circulating endothelial progenitor cells to stages of diabetic retinopathy: first in vivo data / S. Brunner, G. H. Schernthaner, M. Satler [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2009. – Vol. 50, № 1. – P. 392-398.
120. Costache, D. The visual evoked potentials in diabetic retinopathy / D. Costache, C. Damian, M. Iancău // *Oftalmologia.* – 2004. – Vol. 48, № 1. – P. 53-57.
121. Curious case of missing (A) in coeliac disease with type 1 diabetes mellitus / A. S. Joshi, P. K. Varthakavi, N. M. Bhagwat, P. Dalwadi // *BMJ Case Rep.* – 2013, Nov 8.
122. DeVries, J. H. Threshold insulin-pump interruption to reduce hypoglycemia / J. H. DeVries // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 369, № 15. – P. 1473-1474.

123. Diabetes and Cardiovascular Disease study group of the Société francophone du diabète (SFD), in collaboration with the Société française de cardiologie (SFC). Consensus statement on the care of the hyperglycaemic/diabetic patient during and in the immediate follow-up of acute coronary syndrome / B. Vergès, A. Avignon, F. Bonnet [et al.] // *Diabetes Metab.* – 2012. – Vol. 38, № 2. – P. 113-127.
124. Diabetes and driving / Am. Diabetes Assoc. ; D. Lorber, J. Anderson, S. Arent [et al.] // *Diabetes Care.* – 2012. – Vol. 35, suppl. 1. – P. 81-86.
125. Diabetes and employment / Am. Diabetes Assoc. ; J. E. Anderson, M. A. Greene, J. W. Jr. Griffin [et al.] – DOI: 10.2337/dc12-s094 // *Diabetes Care.* – 2012. – Vol. 35, suppl. 1. – S. 94-98.
126. Diabetes care in the school and day care setting / Am. Diabetes Assoc. ; W. Clarke, L. C. Deeb, P. Jameson [et al.] // *Diabetes Care.* – 2012. – Vol. 35, suppl. 1. – S76-80.
127. Diabetes: a 21st century challenge / P. Z. Zimmet, D. J. Magliano, W. H. Herman, J. E. Shaw // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2014. – Vol. 2, № 1. – P. 56-66.
128. Diabetic eye disease / Henriques José, Sara Vaz-Pereira, João Nascimento, Paulo Caldeira Rosa // *Acta Med Port.* – 2015. – Vol. 28, №1. – P. 107-132.
129. Diabetic neuropathies: diagnosis and management / G Deli, E. Bosnyak, G. Pusch [et al.]. – DOI: 10.1159/000358728 // *Neuroendocrinol.* – 2013. – Vol. 98, № 4. – P. 267-280.
130. Dohrn, Maïke F. Causes, spectrum, and treatment of the diabetic neuropathy / Maïke F. Dohrn, Natalie Winter, Manuel Dafotakis. – DOI: 10.1007/s00115-020-00948-3 // *Nervenarzt.* – 2020. – Vol. 91, №8. – P. 714-721.
131. Drain, P. ATP and sulfonylurea linkage in the K(ATP) channel solves a diabetes puzzler / P. Drain // *Diabetes.* – 2013. – Vol. 62, № 11. – P. 3666-3668.
132. Duarte, J. M. N. Metabolic Alterations Associated to Brain Dysfunction in Diabetes / J. M. N. Duarte // *Aging and Disease.* – 2015. – Vol. 6, № 5. – P. 304-321.

133. Dumont-Driscoll, M. C. Type 1 diabetes: current concepts in epidemiology, pathophysiology, clinical care, and research. Foreword / M. C. Dumont-Driscoll // *Curr. Probl. Pediatr. Adolesc Health Care.* – 2012. – Vol. 42, № 10. – P. 267-268.
134. Early childhood infections and the risk of islet autoimmunity: the Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY) / J. K. Snell-Bergeon, J. Smith, F. Dong [et al.] // *Diabetes Care.* – 2012. – Vol. 35, № 12. – P. 2553-2558.
135. Early Cognitive Deficits in Type 2 Diabetes: A PopulationBased Study / A. Marseglia, L. Fratiglioni, E. J. Laukka [et al.] // *J. Alzheimers Dis.* – 2016. – Vol. 53, № 3. – P. 1069-1078.
136. Early immunotherapy using autologous adult stem cells reversed the effect of anti-pancreatic islets in recently diagnosed type 1 diabetes mellitus: preliminary results / A. Mesples, N. Majeed, Y. Zhang, X. Hu // *Med. Sci. Monit.* – 2013. – Vol. 19 – P. 852-857.
137. Early Microvascular Changes with Loss of the Glycocalyx in Children with Type 1 Diabetes / C. Nussbaum, A. Cavalcanti Fernandes Heringa, Z. Mormanova [et al.] // *J. Pediatr.* – 2014. – Vol. 164, № 3. – P. 584-589.
138. Effects of switching from insulin glargine or detemir to insulin de-gludec in patients with type 1 diabetes mellitus / Y. Kusunoki, T. Katsuno, K. Miyakoshi [et al.] // *Diabetes Ther.* – 2013. – Vol. 4, № 2. – P. 461-472.
139. Effects of two antioxidants; α -lipoic acid and fisetin against diabetic cataract in mice / E. Kan, E. Kiliçkan, A. Ayar, R. Colak // *Int. Ophthalmol.* – 2015. – Vol. 35, № 1. – P. 115-120.
140. Efficacy and cost-effectiveness of a web-based intervention with mobile phone support to treat depressive symptoms in adults with diabetes mellitus type 1 and type 2: design of a randomised controlled trial / S. Nobis, D. Lehr, D. D. Ebert [et al.] // *BMC Psychiatry.* – 2013. – Vol. 13, № 1. – P. 306-306.
141. Eisenbarth, G. S. Type 1 diabetes mellitus: a chronic autoimmune disease / *N. Engl. J. Med.* – 1986. – Vol. 314, № 21. – P. 1360-1368.

142. Emerging biomarkers, tools, and treatments for diabetic polyneuropathy / G. J. Bönhof, C. Herder, A. Strom [et al.] // *Endocr. Rev.* – 2019. – Vol. 40, № 1. – P. 153-192.
143. Epstein-Barr and other herpesvirus infections in patients with early onset type 1 diabetes treated with daclizumab and mycophenolate mofetil / B. J. Loechelt, D. Boulware, M. Green [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 56, № 2. – P. 248-254.
144. Evaluation of adiponectin level in children and adolescents with diabetes type 1 / J. Peczyńska, M. Urban, B. Głowińska, B. Florys // *Pediatr. Endocrinol. Diabetes Metab.* – 2008. – Vol. 14, № 2. – P. 77-81.
145. Evaluation of bone mineral density in children with type 1 diabetes mellitus/ A. Onder, S. Cetinkaya, O. Tunc, Z. Ayca // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2013. – Vol. 26, № 11-12. – P. 1077-1081.
146. Evaluation of corneal endothelium in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus / B. Urban, D. Raczyńska, A. Bakunowicz-Łazarczyk [et al.]. – DOI: 10.1155/2013/913754 // *Mediators Inflamm.* – 2013. – Vol. 2013.
147. Evaluation of insulin antibodies and placental transfer of insulin aspart in pregnant women with type 1 diabetes mellitus / D. R. McCance, P. Damm, E. R. Mathiesen [et al.] // *Diabetol.* – 2008. – Vol. 51, № 11. – P. 2141-2143.
148. Evaluation of metabolite changes in visual cortex in diabetic retinopathy by MR-spectroscopy / E. Ozsoy, S. Doganay, M. Dogan [et al.] // *J. Diabetes Complications.* – 2012. – Vol. 26. – P. 241-245.
149. Evaluation of SubfovealChoroidal Thickness in Children with Type 1 Diabetes Mellitus: An EDI-OCT Study / N. Sayin, N. Kara, D. Pirhan [et al.] // *Semin. Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 29, № 1. – P. 27-31.
150. Evolvable Rough-Block-Based Neural Network and Its Biomedical Application to Hypoglycemia Detection System / P. P. San, S. H. Ling, Nuryani, H. Nguyen // *IEEE Trans. Cybern.* – 2014. – Vol. 44, № 8. – P. 1338-1149.

151. Exenatide Treatment for 6 Months Improves Insulin Sensitivity in Adults with Type 1 Diabetes Mellitus / G. Sarkar, M. Alattar, R. J. Brown [et al.] // *Diabetes Care*. – 2014. – Vol. 37, № 3. – P. 666-670.
152. Expression and regulation of chemokines in murine and human type 1 diabetes / S. A. Sarkar, C. E. Lee, F. Victorino [et al.] // *Diabetes*. – 2012. – Vol. 61, № 2. – P. 436-446.
153. Expression of CC chemokines CCL2, CCL5, and CCL11 is associated with duration of disease and complications in type-1 diabetes: a study on Iranian diabetic patients / Z. Jamali, M. Nazari, H. Khoramdelazad [et al.] // *Clin. Lab.* – 2013. – Vol. 59, № 9-10. – P. 993-1001.
154. Finnish Pediatric Diabetes Register. Extended family history of type 1 diabetes and phenotype and genotype of newly diagnosed children / A. Parkkola, T. Härkönen, S. J. Ryhänen [et al.] // *Diabetes Care*. – 2013. – Vol. 36, № 2. – P. 348-354.
155. Frequent physical activity is associated with reduced risk of severe diabetic retinopathy in type 1 diabetes / H. Tikkanen-Dolenc, J. Wadén, C. Forsblom [et al.]. – DOI: 10.1007/s00592-019-01454-y // *Acta Diabetol.* – 2020. – Vol. 57, № 5. – P. 527-534.
156. Garcia-Gabin, W. Multilevel model based glucose control for type-1 diabetes patients / W. Garcia-Gabin, E. W. Jacobsen // *Annu Int. Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 3917-3920.
157. Gepts, W. Pathologic anatomy of the pancreas in juvenile diabetes mellitus / W. Gepts // *Diabetes*. – 1965. – Vol. 14, № 10. – P. 619-633.
158. Glucose regulation, cognition, and brain MRI in type 2 diabetes: a systematic review / S. L. C. Geijselaers, S. J. S. Sep, C. D. A. Stehouwer, G. J. Biessels // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2015. – Vol. 3, №1. – P. 75-89.
159. GLUT 12 functions as a basal and insulin-independent glucose transporter in the heart / A. P. Waller, M. George, A. Kalyanasundaram [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta*. – 2013. – Vol. 1832, № 1. – P. 121-127.

160. Glycemic control is related to cognitive dysfunction in Chinese children with type 1 diabetes mellitus / Jing He, Shichen Li, Fang Liu [et al.]. – DOI: 10.1111/1753-0407.12775 // *J Diabetes*. – 2018. – Vol. 10, №12. – P. 948-957
161. Growth and body composition of a cohort of children and adolescents with type 1 diabetes / M. F. Paulino, S. H. Lemos-Marini, G. Guerra-Júnior, A. M. Morcillo // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* – 2013. – Vol. 57, № 8. – P. 623-631.
162. Hasslacher, C. Accuracy of self monitoring blood glucose systems in a clinical setting: application of new planned ISO- standards / C. Hasslacher, F. Kulozik, I. Platten // *Clin. Lab.* – 2013. – Vol. 59, № 7-8. – P. 727-733.
163. High prevalence of celiac disease in Swedish children and adolescents with type 1 diabetes and the relation to the Swedish epidemic of celiac disease: a cohort study / M. C. Bybrant, E. Ortqvist, S. Lantz, L. Grahnquist // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 49, № 1. – P. 52-58.
164. Hirsch, I. B. Glycemic Variability and Diabetes Complications: Does It Matter? Of Course It Does! / I. B. Hirsch // *Diabetes Care*. – 2015. – Vol. 38, № 8. – P. 1610-1614.
165. HL-A antigens and diabetes mellitus / J. Nerup, P. Platz, O. O. Andersen [et al.] // *Lancet*. – 1974. – Vol. 2. – P. 864-866.
166. How do childhood diagnoses of type 1 diabetes cluster in time? / C. R. Muirhead, T. D. Cheetham, S. Court [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, № 4. – P. 1512-1514.
167. Hypoglycaemia and somnambulism: a case report / S. Cebrián, O. Gimeno, D. Orozco, S. Pertusa // *Diabetes Metab.* – 2012. – Vol. 38, № 6. – P. 574-575.
168. Immunologic autoaggression in patients with diabetic retinopathy under type I diabetes mellitus / L. E Teplinskaia, N. E. Iastrebova, Iu. D. Vetrov, N. P. Vaneeva // *Zh Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.* – 2006. – Vol. 7. – P. 59-62.
169. Impaired intellectual development in children with type I diabetes: association with HbA(1c), age at diagnosis and sex / E. J. Schoenle, D. Schoenle, L. Molinari, R. H. Largo // *Diabetol.* – 2002. – Vol. 45. – P. 108-114.

170. Improved treatment satisfaction but no difference in metabolic control when using continuous subcutaneous insulin infusion vs. multiple daily injections in children at onset of type 1 diabetes mellitus / L. Skogsberg, H. Fors, R. Hanas [et al.] // *Pediatr. Diabetes*. – 2008. – Vol. 9, № 5. – P. 472-479.
171. Improvement in insulin sensitivity after human islet transplantation for type 1 diabetes / M. R. Rickels, S. M. Kong, C. Fuller [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2013. – Vol. 98, № 11. – P. 1780-1780.
172. In situ electrophysiological examination of pancreatic α cells in the streptozotocin-induced diabetes model, revealing the cellular basis of glucagon hypersecretion / Y. C. Huang, M. S. Rupnik, N. Karimian [et al.] // *Diabetes*. – 2013. – Vol. 62, № 2. – P. 519-530.
173. Influence of vitamin E supplementation on glycaemic control: a meta-analysis of randomised controlled trials / R. Xu, S. Zhang, A. Tao [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, № 4. – P. 5008-5008.
174. Innate and adaptive immune gene expression profiles as biomarkers in human type 1 diabetes / D. Han, X. Cai, J. Wen [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 2012. – Vol. 170, № 2. – P. 131-138.
175. Insulin resistance is associated with all chronic complications in type 1 diabetes. Rom Diane Study Group / A. Pop, D. Clenciu, M. Anghel [et al.] // *J. Diabetes*. – 2016. – Vol. 8, № 2. – P. 220-228.
176. Insulin-associated modulation of neuroendocrine counterregulation, hypoglycemia perception, and cerebral function in insulin-dependent diabetes mellitus: evidence for an intrinsic effect of insulin on the central nervous system / T. I. Lingenfelser, D. Overkamp, W. Renn [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1996. – Vol. 81, № 3. – P. 1197-205.
177. Investigation of endothelial dysfunction and arterial stiffness in children with type 1 diabetes mellitus and the association with diastolic dysfunction / M. Ciftel, H. Ertug, M. Parlak [et al.] // *Diab. Vasc. Dis. Res.* – 2014. – Vol. 11, № 1. – P. 19-25.

178. Investigation of the optical analyzer for a changing color chess pattern in patients with diabetes 1 type / S. Karpov, I. Shtemberg, E. Karpova [et al.] // *J. Neurological Sci.* – 2017. – Vol. 381, № S. – P. 494-494.
179. Joubert, M. Personal continuous glucose monitoring (CGM) in diabetes management: review of the literature and implementation for practical use / M. Joubert, Y. Reznik // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2012. – Vol. 96, № 3. – P. 294-305.
180. Kim, Hye-Geum . Cognitive dysfunctions in individuals with diabetes mellitus / Hye-Geum Kim // *Yeungnam Univ J Med.* – 2019. - Vol. 36, №3. – P. 183-191.
181. Kovatchev, B. Glucose Variability: Timing, Risk Analysis, and Relationship to Hypoglycemia in Diabetes / B. Kovatchev, C. Cobelli // *Diabetes Care.* – 2016. – Vol. 39, № 4. – P. 502-510.
182. Lee, S-S. Visual-evoked potentials in children and adolescents with newly diagnosed diabetes / S-S Lee, H-S Han, H. Kim. – DOI: 10.5152/TurkPediatriArs.2017.4979 // *Turk Pediatri Ars.* – 2017. – Vol. 52, № 3. – P. 133-137.
183. Lewis, K. R. Socioeconomic factors associated with pediatric diabetic ketoacidosis admissions in Southern West Virginia / K. R. Lewis, C. Clark, M. C. Velarde // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* – 2014. – Vol. 81, № 2. – P. 218-221.
184. Li, W. Type 1 Diabetes Mellitus and Cognitive Impairments: A Systematic Review / W. Li, E. Huang, S. Gao. – DOI: 10.3233/JAD-161250 // *J. Alzheimers Dis.* – 2017. – Vol. 57, №1. – P. 29-36.
185. Lin, C. C. Trace elements, oxidative stress and glycemic control in young people with type 1 diabetes mellitus / C. C. Lin, H. H. Huang, C. W. Hu // *J. Trace Elem. Med. Biol.* – 2014. – Vol. 28, № 1. – P. 18-22.
186. Longitudinal assessment of hippocampus structure in children with Type 1 Diabetes / L. C. Foland-Ross, A. L. Reiss, P. K. Mazaika [et al.]. – DOI: 10.1111/pedi.12683 // *Pediatr. Diabetes.* – 2018. – [Epub. ahead of print].

187. Low Prevalence of Subclinical Atherosclerosis in Asymptomatic Patients With Type 1 Diabetes Mellitus in a European Mediterranean Population / E. Aguilera, E. Serra, M. L. Granada [et al.] // *Diabetes Care*. – 2014. – Vol. 37, № 3. – P. 814-820.
188. Lower cognitive performance among long-term type 1 diabetes survivors: A case-control study / A. Awad, R. Lundqvist, O. Rolandsson [et al.] // *J. Diabetes Complications*. – 2017. – Vol. 31 (8). – P. 1328-1331.
189. Lowering effect of valsartan on fetuin-A in type 1 diabetes mellitus / A. Gheissari, S. H. Javanmard, R. Shirzadi [et al.] // *Iran. J. Kidney. Dis.* – 2013. – Vol. 7, № 6. – P. 440-445.
190. L-thyroxine Stabilizes Autoimmune Inflammatory Process in Euthyroid Nongoitrous Children with Hashimoto's Thyroiditis and Type 1 Diabetes Mellitus / K. Korzeniowska, P. Jarosz-Chobot, A. Szypowska [et al.] // *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* – 2013. – Vol. 5, № 4. – P. 240-244.
191. Making surrogate β -cells from mesenchymal stromal cells: Perspectives and future endeavors / R. R. Bhonde, P. Sheshadri, S. Sharma, A. Kumar // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* – 2014. – Vol. 46. – P. 90-102.
192. MCP-1 and IL-1 β expression in the myocardia of two young patients with Type 1 diabetes mellitus and fatal diabetic ketoacidosis / J. Niu, M. G. Gilliland, Z. Jin [et al.] // *Exp. Mol. Pathol.* – 2014. – Vol. 96, № 1. – P. 71-79.
193. Mediators of 12-Month Outcomes of Two Internet Interventions for Youth With Type 1 Diabetes / S. S. Jaser, R. Whittemore, A. Chao [et al.] // *J. Pediatr. Psychol.* – 2014. – Vol. 39, № 3. – P. 306-315.
194. Méndez López, A. M. Restoring treatment with continuous insulin infusion pump (BICI) / A. M. Méndez López // *Rev. Enferm.* – 2008. – Vol. 31, № 6. – P. 43-48.
195. Metabolic control and treatment patterns in patients with type 1 diabetes in Castilla-La Mancha: the DIABetestipo 1 in Castilla La Mancha study / J. Sastre, P.

J. Pinés, J. Moreno [et al.] // *Endocrinol. Nutr.* – 2012. – Vol. 59, № 9. – P. 539-546.

196. Metformin for the treatment of hyperandrogenism in adolescents with type 1 diabetes mellitus / E. Codner, G. Iñiguez, P. López [et al.] // *Horm. Res. Paediatr.* – 2013. – Vol. 80, № 5. – P. 343-349.

197. Metwalley, K. A. Assessment of serum levels of soluble CD40L in Egyptian children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: Relationship to microalbuminuria and glycemic control / K. A. Metwalley, H. S. Farghaly, A. R. El-Saied // *Indian. J. Endocrinol. Metab.* – 2013. – Vol. 17, № 6. – P. 1024-1029.

198. Mishra, N. Blood viscosity, lipid profile, and lipid peroxidation in type-1 diabetic patients with good and poor glycemic control / N. Mishra, N. Singh // *N. Am. J. Med. Sci.* – 2013. – Vol. 5, № 9. – P. 562-566.

199. MoCA : Montreal Cognitive Assessment. – URL: www.mocatest.org (access date: 06.06.2018).

200. Moheet, A. Impact of diabetes on cognitive function and brain structure / A. Moheet, S. Mangia, E. R. Seaquist // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2015. – Vol. 1353. – P. 60-71.

201. Neuroanatomical correlates of dysglycemia in young children with type 1 diabetes / M. J. Marzelli, P. K. Mazaika, N. Barnea-Goraly [et al.] // *Diabetes.* – 2014. – Vol. 63. – P. 343-353.

202. Neuropathy and type 1 diabetes mellitus / E. Otto-Buczowska, Z. Kazibutowska, J. Sołtyk, L. Machnica // *Pediatr. Endocrinol. Diabetes Metab.* – 2008. – Vol. 14, № 2. – P. 109-116.

203. Nichols, R. J. Adult tissue sources for new β cells / R. J. Nichols, C. New, J. P. Annes // *Transl. Res.* – 2014. – Vol. 163, № 4. – P. 418-431.

204. Norwegian Study Group for Childhood Diabetes. Physical activity and overweight in children and adolescents using intensified insulin treatment / N. C. Overby, H. D. Margeirsdottir, C. Brunborg [et al.] // *Pediatr. Diabetes.* – 2009. – Vol. 10, № 2. – P. 135-141.

205. Onyiriuka, A. N. Ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in children and adolescents: frequency and clinical characteristics / A. N. Onyiriuka, E. Ifebi // *J. Diabetes Metab. Disord.* – 2013. – Vol. 12, № 1. – P. 47-47.
206. Osawa, M. Clinically useful event-related potentials / M. Osawa // *Rinsho Shinkeigaku.* – 2001. – Vol. 41, № 12. – P.1168-1172.
207. Osteoprotegerin, Soluble Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B Ligand, and Subclinical Atherosclerosis in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus / I. Lambrinoudaki, E. Tsouvalas, M. Vakaki [et al.] // *Int. J. Endocrinol.* – 2013. – Vol. 2013.
208. Patient-centered Diabetes Care in Children: An Integrated, Individualized, Systems-oriented, and Multidisciplinary Approach / G. S. Kienle, M. Meusers, B. Quecke, D. Hilgard // *Glob Adv. Health. Med.* – 2013. – Vol. 2, № 2. – P. 12-19.
209. Pereira, P. F. Does breastfeeding influence the risk of developing diabetes mellitus in children? A review of current evidence / P. F. Pereira, R. D. Alfenas, R. M. Araújo // *J. Pediatr. (Rio J).* – 2014. – Vol. 90, № 1. – P. 7-15.
210. Polich, J. P300 as a clinical assay: rationale, evaluation, and findings / J. Polich, K. L. Herbst. – DOI: 10.1016/S0167-8760(00)00127-6 // *Int. J. Psychophysiol.* – 2000. – Vol. 38, № 1. – P. 3-19.
211. Polich, J. Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b / J. Polich. – DOI: 10.1016/j.clinph.2007.04.019 // *Clinical Neurophysiol.* – 2007. – Vol. 118, № 10. – P. 2128-2148.
212. Positivity for islet cell autoantibodies in patients with monogenic diabetes is associated with later diabetes onset and higher HbA1c level / J. Urbanová, B. Rypáčková, Z. Procházková [et al.] // *Diabet Med.* – 2014. – Vol. 31, № 4. – P. 466-471.
213. Predictors of Lower-Extremity Amputation in Patients With an Infected Diabetic Foot Ulcer / K. Pickwell, V. Siersma, M. Kars [et al.] // *Diabetes Care.* – 2015. – Vol. 38, № 5. – P. 852-857.

214. Prevalence and impact of initial misclassification of pediatric type 1 diabetes mellitus / A. Tripathi, A. A. Rizvi, L. M. Knight, J. M. Jerrell // *South. Med. J.* – 2012. – Vol. 105, № 10. – P. 513-517.
215. Prevalence, predictors and evolution of echocardiographically defined cardiac abnormalities in adults with type 1 diabetes: an observational cohort study / B. Wai, S. K. Patel, M. Ord [et al.] // *J. Diabetes Complications.* – 2014. – Vol. 28, № 1. – P. 22-28.
216. Pursuing type 1 diabetes mellitus and related complications through urinary proteomics / A. Caseiro, A. Barros, R. Ferreira [et al.] // *Transl Res.* – 2014. – Vol. 163, № 3. – P. 188-199.
217. Reed, R. C. Commentary on "Prevalence and impact of initial misclassification of pediatric type 1 diabetes mellitus" / R. C. Reed // *South. Med. J.* – 2012. – Vol. 105, № 10. – P. 518-519.
218. Reproducibility of vibration perception threshold values in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus and associated factors / M. Louraki, C. Tsentidis, D. Kallinikou [et al.] // *Prim. Care Diabetes.* – 2014. – Vol. 8, № 2. – P. 147-157.
219. Riveline, J. P. Is continuous glucose monitoring (CGM) for everyone? To whom should CGM be prescribed and how? / J. P. Riveline // *Diabetes Metab.* – 2011. – Vol. 37, suppl. 4. – P. 80-84.
220. Routine behavioral and mental health screening in young children with type 1 diabetes mellitus / I. S. Zenlea, L. Mednick, J. Rein [et al.] // *Pediatr. Diabetes.* – 2014. – Vol. 15, № 5. – P. 384-388.
221. Salient Characteristics of Youth with Type 1 Diabetes Initiating Continuous Glucose Monitoring / G. H. Telo, L. K. Volkening, D. A. Butler, L. M. Laffel // *Diabetes Technol. Ther.* – 2015. – Vol. 17, № 6. – P. 373-378.
222. Sambanis, A. Encapsulated cell systems: the future of insulin delivery? / A. Sambanis // *Ther. Deliv.* – 2012. – Vol. 3, № 9. – P. 1028-1032.

223. SCEV standard for clinical visual evoked potentials / J. V. Odom, M. Bach, M. Brigell [et al.]. – DOI: 10.1007/s10633-016-9553-y // *Documenta Ophthalmol.* – 2016. – Vol. 133, № 1. – P. 1-9.
224. Schloot, N. C. DiaPep277® and immune intervention for treatment of type 1 diabetes / N. C. Schloot, I. R. Cohen // *Clin. Immunol.* – 2013. – Vol. 149, № 3. – P. 307-316.
225. Serum platelet-activating factor acetylhydrolase activity: a novel potential inflammatory marker in type 1 diabetes / M. B. Gomes, R. A. Cobas, E. Nunes [et al.] // *Prostaglandins Other. Lipid. Mediat.* – 2008. – Vol. 87, № 1-4. – P. 42-46.
226. Severe hypoglycaemia in type 1 diabetes mellitus: Underlying drivers and potential strategies for successful prevention / S. A. Little, L. Leelarathna, S. M. Barendse [et al.] // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2014. – Vol. 30, № 3. – P. 175-190.
227. Sf-36 Health Survey. Manuel and interpretation guide / J. E. Ware, K. K. Snow, M. Kosinski, B. Gandek. – ed. 2. – Lincoln, RI: Quality metric incorporated, 2000. – 231 p.
228. Shuba, N. Assessment of the Cognitive Status in Diabetes Mellitus / N. Shuba, Karan // *J. Clin. Diagn. Res.* – 2012. – Vol. 6, № 10. – P. 1658-1662.
229. Sims, E. K. Urinary biomarkers for the early diagnosis of retinopathy and nephropathy in type 1 diabetes mellitus: a "steady stream" of information using proteomics / E. K. Sims, C. Evans-Molina // *Transl. Res.* – 2014. – Vol. 163, № 3. – P. 183-187.
230. Simultaneous occurrence of type 1 diabetes mellitus and Graves' disease: a report of two cases and a review of the literature / T. Mizokami, A. Yamauchi, Y. Sato [et al.] // *Intern. Med.* – 2013. – Vol. 52, № 22. – P. 2537-2543.
231. Slim, I. B. Cardiovascular risk in type 1 diabetes mellitus / I. B. Slim // *Indian. J. Endocrinol. Metab.* – 2013. – Vol. 17, suppl. 1. – S7-S13.
232. Sola-Gazagnes, A. Emergent technologies applied to diabetes: what do we need to integrate continuous glucose monitoring into daily practice? Where the

- long-term use of continuous glucose monitoring stands in 2011 / A. Sola-Gazagnes, C. Vigerel // *Diabetes Metab.* – 2011. – Vol. 37, suppl. 4. – P. 65-70.
233. Stankov, K. Genetic and epigenetic factors in etiology of diabetes mellitus type 1 / K. Stankov, D. Benc, D. Draskovic // *Pediatrics.* – 2013. – Vol. 132, № 6. – P. 1112-1122.
234. System neuroscience: Past, present, and future / G. Rizzolatti, M. Fabbri-Destro, F. Caruana, P. Avanzini // *CNS Neurosci. Ther.* – 2018. – Vol. 24, № 8. – P. 685-693.
235. Szypowska, A. Lipoatrophy associated with rapid-acting insulin analogues in young patients with type 1 diabetes mellitus ? / A. Szypowska, A. Skórka, E. Pańkowska // *Pediatr. Endocrinol. Diabetes Metab.* – 2008. – Vol. 14, № 2. – P. 117-118.
236. Testicular function during adolescence in boys with type 1 diabetes mellitus (T1D): absence of hypogonadism and differences in endocrine profile at the beginning and end of puberty / A. Rocha, G. Iñiguez, C. Godoy [et al.] // *Pediatr. Diabetes.* – 2014. – Vol. 15, № 3. – P. 198-205.
237. Thalamic neuronal dysfunction and chronic sensorimotor distal symmetrical polyneuropathy in patients with type 1 diabetes mellitus / D. Selvarajah, I. D. Wilkinson, C. J. Emery [et al.]. – DOI: 10.1007/s00125-008-1139-0 // *Diabetol.* – 2008. – Vol. 51, № 11. – P. 2088-2092.
238. The characteristic of cognitive function in Type 2 diabetes mellitus / Y. Gao, Y. Xiao, R. Miao [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2015. – Vol. 109, № 2. – P. 299-305.
239. The Diabetes Care Project: an Australian multicentre, cluster randomised controlled trial [study protocol] / M. J. Leach, L. Segal, A. Esterman [et al.] // *BMC Public Health.* – 2013. – Vol. 13, № 1. – P. 1212.
240. The effects of type 1 diabetes on cognitive performance: a meta-analysis / A. M. A. Brands, G. J. Biessels, E. H. F. De Haan [et al.] // *Diabetes Care.* – 2005. – Vol. 28. – P. 726-735.

241. The glucagon response to oral glucose challenge in Type 1 Diabetes Mellitus: Lack of Impact of euglycemia / C. K. Kramer, C. A. Borgoño, P. Van Nostrand [et al.] // *Diabetes Care*. – 2014. – Vol. 37, № 4. – P. 1076-1082.
242. The levels of the circulating cellular adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1 and endothelin-1 and the flow-mediated vasodilatation values in patients with type 1 diabetes mellitus with early-stage diabetic retinopathy / N. Uğurlu, S. Gerceker, F. Yülek [et al.] // *Intern. Med.* – 2013. – Vol. 52, № 19. – P. 2173-2178.
243. The role of event related potentials in evaluation of subclinical cognitive dysfunction in epileptic patients / O. A. Ozmenek, B. Nazliel, A. Leventoğlu, E. Bilir // *Acta Neurol Belg.* – 2008. – Vol. 108, № 2. – P. 58-63.
244. The significance of LPV modeling of a widely used T1DM model / P. Szalay, G. Eigner, M. Kozlovsky [et al.] // *Annu Int. Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 3531-3534.
245. The state of visual analyzer when using the drug thiogamma at type 1 diabetes / A. P. Frantseva, E. N. Karpova, V. O. Frantseva, L. V. Chichanovskaya // *Eur. J. Natur. History.* – 2016. – № 4. – P. 33-35.
246. Tolerogenic dendritic cells impede priming of naïve CD8⁺ T cells and deplete memory CD8⁺ T cells / F. S. Kleijwegt, D. T. Jansen, J. Teeler [et al.] // *Eur. J. Immunol.* – 2013. – Vol. 43, № 1. – P. 85-92.
247. Towards an artificial pancreas at home / E. Renard, A. Farret, J. Place [et al.] // *Diabetes Metab.* – 2011. – Vol. 37, suppl. 4. – P. 94-98.
248. Treatment of diabetes mellitus-associated neuropathy with vitamin E and Eve primrose / A. O. Ogbera, E. Ezeobi, C. Unachukwu, O. Oshinaike // *Indian. J. Endocrinol. Metab.* – 2014. – Vol. 18, № 6. – P. 846-849.
249. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha - lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy / M. Reljanovic, G. Reichel, K. Rett [et al.] // *Free Radic. Res.* – 1999. – Vol. 31, № 3. – P. 171-179.

250. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis / D. Ziegler, H. Nowak, P. Kempler [et al.] // *Diabet Med.* – 2004. – Vol. 21, № 2. – P. 114-121.
251. Treg cells in pancreatic lymph nodes: the possible role in diabetogenesis and β cell regeneration in a T1D model / B. K. Nti, J. L. Markman, S. Bertera [et al.] // *Cell. Mollmmunol.* – 2012. – Vol. 9, № 6. – P. 455-463.
252. Tüma, L. Diabetes mellitus and cognitive impairments / L. Tüma // *Vnitr Lek.* – 2007. - Vol. 53, №5. – P. 486-488.
253. Type 1 diabetes increases the expression of proinflammatory cytokines and adhesion molecules in the artery wall of candidate patients for kidney transplantation / J. Triñanes, E. Salido, J. Fernández [et al.] // *Diabetes Care.* – 2012. – Vol. 35, № 2. – P. 427-433.
254. Type 1 Diabetes Risk in African-Ancestry Participants and Utility of an Ancestry-Specific Genetic Risk Score // S. Onengut-Gumuscu, W. M. Chen, C. C. Robertson [et al.]. – DOI: 10.2337/dc18-1727 // *Diabetes Care.* – 2019. – Vol. 42, № 3. – P. 406-415.
255. Type 1 diabetes, metabolic syndrome and cardiovascular risk / J. J. Chillarón, J. A. Flores Le-Roux, D. Benaiges, J. Pedro-Botet // *Metabolism.* – 2014. – Vol. 63, № 2. – P. 181-187.
256. Type 1 diabetes-associated cognitive-decline: A meta-analysis and update of the current literature / C. Tonoli, E. Heyman, B. Roelands [et. al.]. – DOI: 10.1111/1753-0407.12193 // *J. Diabetes.* – 2014. – Vol. 6, № 6. – P. 499-513.
257. Visit-to-visit blood pressure variability and dementia / M. Nagai, S. Hoshida, K. Dote, K. Kario // *Geriatr. Gerontol. Int.* – 2015. – Vol. 15, suppl 1. – P. 26-33.