

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН  
ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

*На правах рукописи*

УДК.: 616.3-053.2:616.379-008.64.

**ХАЖИБАКИЕВ ХАКИМ ХУЖАЁРОВИЧ**

**КЛИНИКО-ВЕГЕТАТИВНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ  
ЭНЦЕФАЛОПАТИИ**

5А510109 - «НЕВРОЛОГИЯ»

ДИССЕРТАЦИЯ НАПИСАНА ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ  
АКАДЕМИЧЕСКОЙ СТЕПЕНИ МАГИСТРА

Научный руководитель:

д.м.н., Усманова Д.Д.

**Ташкент -2018**

## Аннотация

Сахарный диабет (СД) имеет большую социальную значимость, так как часто осложняется сердечно-сосудистыми заболеваниями, приводит к ранней инвалидизации и смерти больных [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире число лиц, страдающих СД, составляет более 190 млн, а к 2025 году эта цифра возрастет до 330 млн. В ходе широко масштабных исследований установлено, что СД повышает риск развития мозгового инсульта в 2–6 раз, транзиторных ишемических атак – в 3 раза, по сравнению с таковым риском в общей популяции. СД у пожилых людей опасен развитием хронической прогрессирующей недостаточности мозгового кровообращения (диабетической энцефалопатии с когнитивными нарушениями и сосудистой деменцией) [91,15].

Термин «диабетическая энцефалопатия» предложен R. De Jong в 1950 году. Под диабетической энцефалопатией понимают стойкую церебральную патологию, возникающую под воздействием острых, подострых и хронических диабетических обменных и сосудистых нарушений, клинически проявляющихся неврозоподобными и психоподобными дефектами, органической неврологической и вегетативной церебральной симптоматикой.

Патогенез диабетической энцефалопатии изучен недостаточно. Известно лишь, что это мультифакторный процесс, в патогенезе которого принимает участие сосудистая дисфункция с ишемией мозговой ткани, а также прямое токсическое влияние гипергликемии и других нарушений трофики нервной ткани.

Длительность СД, видимо, имеет большое значение для развития когнитивной дисфункции. В долговременном исследовании показано, что

длительность СД 2-го типа >15 лет на 57—94% увеличивает риск когнитивных нарушений [27].

## Abstract

Diabetes mellitus (diabetes) is of great social importance, as it is often complicated by cardiovascular diseases, leads to early disability and death of patients [1]. According to the World Health Organization, in the world the number of people with diabetes is more than 190 million, and by 2025 this figure will increase to 330 million. In large-scale studies it has been established that diabetes increases the risk of developing a cerebral stroke by 2-6 times, transient ischemic attacks - in 3 times, in comparison with that risk in the general population. DM in elderly people is dangerous for the development of chronic progressive insufficiency of cerebral circulation (diabetic encephalopathy with cognitive impairment and vascular dementia) [91, 15].

The term "diabetic encephalopathy" refers to persistent organic cerebral pathology that occurs under the influence of acute, subacute and chronic metabolic and vascular disorders due to diabetes mellitus (DM) [74, 21, 52].

The pathogenesis of diabetic encephalopathy has not been studied enough. It is only known that this is a multifactorial process in the pathogenesis of which vascular dysfunction with ischemia of the brain tissue, as well as the direct toxic effect of hyperglycemia and other trophic disorders of the nervous tissue, participate.

The duration of DM seems to be of great importance for the development of cognitive dysfunction. In a long-term study, it has been shown that duration of type 2 DM > 15 years by 57-94% increases the risk of cognitive impairment [27].

## Annotatsiya

Qandli diabet (QD) yurak qon-tomir kasalliklari singari tez tez asorat beruvchi, hamda bemorlarda erta nogironlik va o'lim sababi sifatida kata ijtimoiy ahamiyat kasb etadi [1]. BJSST ning ma'lumotlariga ko'ra dunyoda QD bilan kasallanganlar 190 million kishini tashkil etadi, 2025 yilga kelib esa bu raqamlar 330 millionga yetishi mumkin. Keng ko'lamli tekshiruvlar shuni ko'rsatadiki, QD da miya insulti rivojlanish xavfi 2-6 marta, tranzitor ishemik ataka kelib chiqishi esa 3 marta umumiy populyatsiyada kuzatiluvcha xavfga nisbatan yuqori bo'ladi. QD kata yoshli insonlarda surunkali progressirlanuvchi bosh miyada qon aylanishi yetishmovchiligi (kognitiv buzilishlar va qon-tomir demensiyasi bilan kechuvchi diabetik ensefalopatiya) rivojlanishi bilan xavflidir [91,15].

“Diabetik ensefalopatiya” tushunchasini 1950 yilda R. De Jong taklif etgan. Diabetik ensefalopatiya tushunchasi ostida o'tkir, o'tkir osti va surunkali diabetik almashinuv va qon-tomir buzilishlari, klinik nevrozsimon va psixik defektlar bilan namoyon bo'luvchi, organik nevrologik va vegetative serebral simptomlar ta'sirida kelib chiquvchi turg'un serebral patologiyani anglatadi.

Diabetik ensefalopatiya patogenezida yetarlicha o'rganilmagan. Ma'lumki bu multifaktor jarayon bo'lib, patogenezida qon-tomir disfunktsiyasi bilan bosh miya to'qimasining ishemiyasi, hamda giperglikemiya va nerv tizimining boshqa trofik buzilishlarining to'g'ridan to'g'ri toksik ta'siri qabul qilingan

QD ning davomiyligi, ko'rinadiki, kognitiv disfunktsiya rivojlanishi uchun katta ahamiyatlidir. Uzoq muddatli tadqiqotlar ko'rsatadiki QD 2 tipida 15 yildan ko'p muddatda kognitiv buzilishlar xavfi 57-94% gacha oshadi [27].

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b> .....	4
<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	5
<b>ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. КЛИНИКО-ВЕГЕТАТИВНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ</b> .....	10
1.1. Ш. Мирзиеёв «О реформировании сферы здравоохранения» .....	10
1.2. Медико-социальное значение сахарного диабета .....	12
1.3. Диабетическая энцефалопатия.....	16
1.3.1. Клинико-неврологические особенности диабетической энцефалопатии.....	18
1.3.2. Состояние когнитивных функций у пациентов с диабетической энцефалопатией.....	21
1.3.3. Состояние вегетативной функции у пациентов с диабетической энцефалопатией.....	24
<b>ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ I</b> .....	27
<b>ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	28
2.1. Клиническая характеристика обследованных больных.....	28
2.2. Методы исследования.....	32
2.2.1. Клинико-неврологические исследование.....	32
2.2.2. Изучение функциональных особенностей ВНС.....	38
2.3. Экспериментально-психологические исследования.....	40
2.3.1. Методика «Таблицы Шульте» .....	40
2.3.2. Тест запоминание 10 слов по Лурия.....	42

2.3.3. Определение уровня тревоги при помощи теста Гамильтона.....	44
<b>ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ II.....</b>	<b>46</b>
<b>ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ .....</b>	<b>47</b>
3.1. Результаты клинико-неврологического обследования больных диабетической энцефалопатией.....	47
3.2. Анализ наличия и выраженности синдрома вегетативной дистонии...53	
3.2.1. Результаты изучения вегетативного тонуса.....	59
3.2.2. Результаты анализа вегетативной реактивности.....	61
3.2.3. Анализ показателей вегетативного обеспечения деятельности.....	62
3.3. Особенности нейропсихологической характеристики больных.....	68
3.3.1. Результаты изучения тревоги по тесту Гамильтона .....	68
3.3.2. Результаты изучения когнитивной сферы методом экспериментально-психологических исследований.....	71
<b>ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ III.....</b>	<b>74</b>
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>75</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>78</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>79</b>
<b>СПИСОК ОБУПЛИКОВАННЫХ РАБОТ.....</b>	<b>80</b>
<b>УКАЗАТЕЛЬ ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>81</b>

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериального давления.

ВНС – вегетативная нервная система.

ВОД – вегетативное обеспечение деятельности.

ВР – вегетативная реактивность.

ВТ – вегетативный тонус.

ДЭ – диабетическая энцефалопатия.

МАГ – магистральные артерии головы

МРТ – магнитно-резонансная томография

МС – метаболический синдром

НМК – нарушение мозгового кровообращения

ОКС – ортоклиностагической пробы.

САД – систолическое артериальное давление

СВД – синдром вегетативной дистонии.

СД – сахарный диабет.

УКР – умеренные когнитивные нарушения

ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания

ЦНС – центральная нервная система

ЧСС – частота сердечного сокращения.

ЭЭГ – электроэнцефалограмма

НbA1c – гликированный гемоглобин

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность.** У больных СД 2 типа преобладает смешанная энцефалопатия, на ее развитие преобладающее влияние оказывают дисгемические факторы гиперлипидемии и артериальная гипертензия). У больных СД 2 типа, по сравнению с лицами с нормогликемией, реже развиваются внутримозговые кровоизлияния, достоверно чаще возникают лакунарные инфаркты, обусловленные липогиалинозом мелких артерий и их атеротромбозом, клинически проявляющиеся парезами конечностей и дизартрией [15,6]. Часто регистрируют множественные очаги ишемического поражения белого вещества головного мозга – лейкоареозиса, представляющие собой области повышенного содержания воды, глиоза и демиелинизации белого вещества [14,23].

Термин «диабетическая энцефалопатия» предложен R. De Jong в 1950 году. Под диабетической энцефалопатией понимают стойкую церебральную патологию, возникающую под воздействием острых, подострых и хронических диабетических обменных и сосудистых нарушений, клинически проявляющихся неврозоподобными и психоподобными дефектами, органической неврологической и вегетативной церебральной симптоматикой. Для диабетической энцефалопатии прежде всего характерен астенический синдром: общая слабость, повышенная утомляемость, снижение работоспособности, эмоциональная лабильность, тревожность, нарушение концентрации внимания. Часто выявляется цефалгический синдром, причём головные боли носят характер болей напряжения (сжимающие, стискивающие, по типу «тесного головного убора») или ишемически-гипоксических (чувство тяжелой головы и невозможность сосредоточиться).

Патогенез диабетической энцефалопатии изучен недостаточно. Известно лишь, что это мультифакторный процесс, в патогенезе которого

принимает участие сосудистая дисфункция с ишемией мозговой ткани, а также прямое токсическое влияние гипергликемии и других нарушений трофики нервной ткани.

В патогенезе энцефалопатии у больных СД значительную роль играет микроангиопатия (генерализованное поражение мелких сосудов диаметром 70–500 мкм) и макроангиопатия (поражение сосудов среднего и крупного калибра), выраженность которых определяют течение и прогноз заболевания.

Развитию микроангиопатии в глубинном белом веществе мозга способствуют некоторые особенности церебральной ангиоархитектоники. Подкорковое белое вещество получает кровь из двух источников: преимущественно из мелких (диаметром 100–150 мкм) пенетрирующих артерий, отходящих под прямым углом от субарахноидальных артерий, а также из мелких вентрикулофугальных артериол, отходящих от расположенных в стенках желудочков субэпендимальных артерий, которые проникают в толщу белого вещества навстречу пенетрирующим артериям. Анастомозы между указанными сосудистыми системами не развиты или отсутствуют вообще, что определяет минимальное коллатеральное кровообращение и высокую уязвимость к хронической ишемии кровоснабжаемого этими сосудами перивентрикулярного белого вещества мозга.

Установлено, что изменения в церебральных артериолах, капиллярах и венах носят специфический для СД характер, а изменения в крупных артериях напоминают ранний и распространенный атеросклероз. При электронной микроскопии изменения микрососудов отмечаются уже на первом месяце экспериментального аллоксанового диабета. Отмечают утолщение базальной мембраны капилляров за счет накопления в субмембранном и субэндотелиальном слое аморфного материала, а также ее расслоение из-за вплетения коротких коллагеновых микрофибрилл. Аморфные массы ШИК-положительны и, наиболее вероятно, относятся к

гликопротеинам и нейтральным гликозаминогликанам. Кроме того, в микрососудах увеличивается отложение липопротеидов, и повышается синтез коллагена второго типа. Существенную роль в развитии микроциркуляторных нарушений играет состояние эндотелиальной выстилки капилляров. Значительное набухание эндотелиальных клеток приводит к сужению и редукции терминальных отделов капилляров. Вследствие микроциркуляторной гипоксии происходят дистрофические изменения эндотелиоцитов, а также снижение микропиноцитоза, свидетельствующее о понижении активности трансцеллюлярных обменных процессов. По мере нарастания тяжести сахарного диабета и метаболических нарушений отмечают повреждение органелл и микроклаттоз эндотелиальных клеток, эндотелиальная выстилка истончается. В истонченной цитоплазме эндотелиоцитов обнаруживают многочисленные поры и фенестры, межэндотелиальные соединения расширяются, и в капиллярах образуются «локусы утечки», через которые мигрирует плазма и форменные элементы крови. При стрептозоцин-индуцированном диабете значительно увеличивается проницаемость гематоэнцефалического барьера для малых молекул.

Методами иммуногистохимии обнаружены апоптотические изменения значительного числа перицитов, преобладающие над апоптозом эндотелия. Вследствие гибели перицитов меняется соотношение между количеством перицитов и эндотелиальных клеток: если в норме оно составляет 1:1, то при сахарном диабете изменяется 1:2,7. Некоторые авторы установили: при СД происходит гипертрофия перицитов. Видимые при световой микроскопии изменения сосудов головного мозга при диабетической энцефалопатии неспецифичны: они заключаются в десквамации эндотелия артериол и венул, сужении просветов значительной части капилляров, периваскулярном и перикапиллярном отеке, наличии мелких кровоизлияний вокруг некоторых венул.

Несмотря на большое количество работ, посвященных осложнениям СД II тип, нарушения когнитивных функций центральной нервной системы при этом заболевании остаются наименее изученными, недостаточно обобщены и освещены в специализированной литературе.

**Цель исследования:**

Целью исследования является изучение клинико-вегетативных показателей диабетической энцефалопатии при сахарном диабете 2 типа в зависимости от стадии компенсации и длительности СД 2 типа.

**Задачи исследования:**

1. Изучить клинико-неврологические особенности диабетической энцефалопатии в зависимости от стадии компенсации и длительности СД 2 типа.
2. Изучить состояние когнитивных функций у пациентов с диабетической энцефалопатией в зависимости от стадии компенсации и длительности СД 2 типа.
3. Изучить состояние вегетативных показателей в зависимости от стадии компенсации и длительности СД 2 типа.
4. Провести корреляционный анализ вегетативных показателей с показателями гликемии.

**Материал и методы исследования.**

Планируется обследование 60 больных с диабетической энцефалопатией при сахарном диабете 2 типа, которые составят основную группу. В группу сравнения войдут 20 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией.

**Методы исследования:**

- \* Клинико-неврологическое исследование
- \* Изучение анамнестических особенностей.
- \* Изучение функциональных особенностей ВНС.
- \* Экспериментально-психологические исследования.

- \* Методика «Таблицы Шульте»
- \* Тест на запоминание 10 слов по Лурия.
- \* Определение уровня тревоги при помощи теста Гамильтона.

**Структура и объем диссертации.**

Диссертация изложена на 90 страницах, состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, списка литературы. Работа иллюстрирована 4 рисунками и 24 таблицами. Библиография включает 95 литературных источников.

## **ГЛАВА I ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ КЛИНИКО-ВЕГЕТАТИВНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ**

### **1.1. Ш.М. Мирзиеёв «О реформировании сферы здравоохранения».**

Реформирование сферы здравоохранения является одним из важных направлений государственной политики, - сказал Шавкат Мирзиеёв на встрече с группой ведущих специалистов сферы здравоохранения 5 января 2017 года. - В нашей стране уделяется особое внимание дальнейшему совершенствованию системы здравоохранения, стимулированию труда медицинских работников, широкому внедрению современных технологий и методов лечения. Последовательно продолжается системная работа, осуществленная под руководством Первого Президента нашей страны Ислама Каримова по повышению уровня и качества жизни народа, охране материнства и детства, воспитанию здорового гармонично развитого поколения, повышению качества медицинских услуг. В результате проведенных в годы независимости широкомасштабных реформ кардинально изменилась система здравоохранения. Законом Республики Узбекистан «Об охране здоровья граждан» гарантировано предоставление населению качественных медицинских услуг. Особое внимание уделяется уважению представителей этой профессии, достойному стимулированию их самоотверженного труда. Принятый 10 ноября 1998 года Указ Первого Президента нашей страны «О Государственной программе реформирования системы здравоохранения Республики Узбекистан» послужил важным фактором создания соответствующей современным требованиям и обеспечивающей оказание населению во всех регионах страны квалифицированной медицинской помощи, в частности, единой

системы охраны материнства и детства. Согласно этому документу в стране создана современная система медицинской службы по оказанию первой медицинской помощи, которая охватила сельские врачебные пункты и городские семейные поликлиники. В настоящее время высококачественные медицинские услуги оказываются в специализированных научно-практических медицинских центрах в направлениях кардиологии, хирургии, микрохирургии глаза, урологии, терапии и медицинской реабилитации, эндокринологии, пульмонологии и фтизиатрии, акушерства и гинекологии, дерматологии и венерологии, педиатрии и других.

Объявление 2017 года в нашей стране Годом диалога с народом и интересов человека имеет глубокий смысл. Ведь интересы человека в числе первоочередных включают вопросы его здоровья, возможность полного доступа к современным медицинским услугам. Президент нашей страны подробно остановился на предстоящей работе в этой сфере, ждущих своего решения проблемах. Медицинские работники – это стражи нашего здоровья. Народ должен доверять им, а они – завоевать доверие народа, подчеркнул Шавкат Мирзиёев.

В Указе Президента Республики Узбекистан «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года № УП-4947 утверждена Государственная программа по реализации Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017 - 2021 годах в «Год диалога с народом и интересов человека». Среди приоритетных направлений развития социальной сферы выделено совершенствование системы социальной защиты населения и охраны здоровья, повышение социально-политической активности женщин. Реализация Стратегии действий станет мощным импульсом для поступательного движения Республики Узбекистан по пути реформирования и модернизации страны, построения правового и демократического государства с развитой рыночной

экономикой, сильного гражданского общества, обеспечения верховенства закона, безопасности и правопорядка, неприкосновенности государственных границ, межнационального согласия и религиозной толерантности в обществе.

## **1.2. Медико-социальное значение сахарного диабета.**

Сахарный диабет (СД) имеет большую социальную значимость, так как часто осложняется сердечно-сосудистыми заболеваниями, приводит к ранней инвалидизации и смерти больных [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире число лиц, страдающих СД, составляет более 190 млн, а к 2025 году эта цифра возрастет до 330 млн. В ходе широко масштабных исследований установлено, что СД повышает риск развития мозгового инсульта в 2–6 раз, транзиторных ишемических атак – в 3 раза, по сравнению с таковым риском в общей популяции. СД у пожилых людей опасен развитием хронической прогрессирующей недостаточности мозгового кровообращения (диабетической энцефалопатии с когнитивными нарушениями и сосудистой деменцией), а также – болезни Альцгеймера [91,15].

По данным специализированной литературы, диабетическую энцефалопатию «в чистом виде» отмечают у 80,7% больных СД 1 типа. Ее развитие обусловлено преимущественно неэффективным метаболическим контролем ауторегуляции мозгового кровотока. С учетом темпа развития выделяют быстро и медленно прогрессирующую диабетическую энцефалопатию. На течение заболевания наибольшее влияние оказывают гипогликемические эпизоды, возникающие при неадекватной коррекции гипергликемии [58,87].

У больных СД 2 типа преобладает смешанная энцефалопатия, на ее развитие преобладающее влияние оказывают дисгемические факторы (гиперлипидемия и артериальная гипертензия). У больных СД 2 типа, по

сравнению с лицами с нормогликемией, реже развиваются внутримозговые кровоизлияния, достоверно чаще возникают лакунарные инфаркты, обусловленные липогиалинозом мелких артерий и их атеротромбозом, клинически проявляющиеся парезами конечностей и дизартрией [93,80]. Часто регистрируют множественные очаги ишемического поражения белого вещества головного мозга – лейкоареозиса, представляющие собой области повышенного содержания воды, глиоза и демиелинизации белого вещества [91,35].

Патогенез диабетической энцефалопатии изучен недостаточно. Известно лишь, что это мультифакторный процесс, в патогенезе которого принимает участие сосудистая дисфункция с ишемией мозговой ткани, а также прямое токсическое влияние гипергликемии и других нарушений трофики нервной ткани [75,90,69]. В патогенезе энцефалопатии у больных СД значительную роль играет микроангиопатия (генерализованное поражение мелких сосудов диаметром 70–500 мкм) и макроангиопатия (поражение сосудов среднего и крупного калибра), выраженность которых определяют течение и прогноз заболевания. Развитию микроангиопатии в глубинном белом веществе мозга способствуют некоторые особенности церебральной ангиоархитектоники. Подкорковое белое вещество получает кровь из двух источников:

преимущественно из мелких (диаметром 100–150 мкм) пенетрирующих артерий, отходящих под прямым углом от субарахноидальных артерий, а также из мелких вентрикулофугальных артериол, отходящих от расположенных в стенках желудочков субэпендимальных артерий, которые проникают в толщу белого вещества навстречу пенетрирующим артериям. Анастомозы между указанными сосудистыми системами не развиты или отсутствуют вообще, что определяет минимальное коллатеральное кровообращение и высокую уязвимость к хронической ишемии кровоснабжаемого этими сосудами перивентрикулярного белого вещества мозга [46,11].

Установлено, что изменения в церебральных артериолах, капиллярах и венах носят специфический для СД характер, а изменения в крупных артериях напоминают ранний и распространенный атеросклероз [13,84]. При электронной микроскопии изменения микрососудов отмечаются уже на первом месяце экспериментального аллоксанового диабета.

Отмечают утолщение базальной мембраны капилляров за счет накопления в субмембранном и субэндотелиальном слое аморфного материала, а также ее расслоение из-за вплетения коротких коллагеновых микрофибрилл. Аморфные массы ШИК-положительны и, наиболее вероятно, относятся к гликопротеинам и нейтральным гликозаминогликанам. Кроме того, в микрососудах увеличивается отложение липопротеидов, и повышается синтез коллагена второго типа.

Существенную роль в развитии микроциркуляторных нарушений играет состояние эндотелиальной выстилки капилляров. Значительное набухание эндотелиальных клеток приводит к сужению и редукции терминальных отделов капилляров.

Вследствие микроциркуляторной гипоксии происходят дистрофические изменения эндотелиоцитов, а также снижение микропиноцитоза, свидетельствующее о понижении активности трансцеллюлярных обменных процессов [14,15,29,2]. По мере нарастания тяжести сахарного диабета и метаболических нарушений отмечают повреждение органелл и микроклаттоз эндотелиальных клеток, эндотелиальная выстилка истончается. В истонченной цитоплазме эндотелиоцитов обнаруживают многочисленные поры и фенестры, межэндотелиальные соединения расширяются, и в капиллярах образуются «локусы утечки», через которые мигрирует плазма и форменные элементы крови [55,86]. При стрептозоцин-индуцированном диабете значительно увеличивается проницаемость гематоэнцефалического барьера для малых молекул [14,57].

Методами иммуногистохимии обнаружены апоптотические изменения значительного числа перицитов, преобладающие над апоптозом эндотелия [85,15]. Вследствие гибели перицитов меняется соотношение между количеством перицитов и эндотелиальных клеток: если в норме оно составляет 1:1, то при сахарном диабете изменяется 1:2,7 [86]. Некоторые авторы [49] установили: при СД происходит гипертрофия перицитов. Видимые при световой микроскопии изменения сосудов головного мозга при диабетической энцефалопатии неспецифичны: они заключаются в десквамации эндотелия артериол и венул, сужении просветов значительной части капилляров, периваскулярном и перикапиллярном отеке, наличии мелких кровоизлияний вокруг некоторых венул [63].

Возраст обследованных — важный фактор риска развития когнитивных нарушений, так как при большинстве клинических форм деменции, не связанных с нарушением углеводного обмена, именно возраст считается одним из ведущих предикторов развития когнитивных расстройств. Действительно, не выявлено достоверно значимых когнитивных нарушений у больных СД 2-го типа, возраст которых составлял в среднем 57 лет [16], а у больных СД 2-го типа старше 60 лет когнитивная дисфункция отмечалась часто [9,26]. Относительно небольшое значение возраста у больных СД можно трактовать как преимущественную зависимость когнитивных расстройств от метаболических нарушений, а не от сопутствующих пожилому и старческому возрасту других факторов риска (атеросклероз сосудов головного мозга, АГ, нарушения липидного обмена, атрофия мозга, перенесенные инсульты). В определенной мере это подтверждают исследования, в которые включали больных пожилого возраста без других явных факторов риска, кроме СД 2-го типа, у которых выявлялись когнитивные нарушения различной степени выраженности, включая деменцию [89]. Показано, что у больных СД без нарушений жирового

обмена и АГ на момент обследования могут определяться когнитивные расстройства и изменения вещества головного мозга [1].

Длительность СД, видимо, имеет большое значение для развития когнитивной дисфункции. У больных СД 1-го типа важным фактором риска развития когнитивной недостаточности являются не только длительность (>6 лет), но и ранний дебют (до 5 лет) СД [1]. В долгосрочном исследовании показано, что длительность СД 2-го типа >15 лет на 57—114% увеличивает риск когнитивных нарушений [27]. В исследовании, в котором не выявлено связи СД 2-го типа и деменции, рандомизация больных по длительности СД показала наличие деменции у пациентов, у которых диагноз СД был установлен более чем за 15 лет до включения в исследование [17]. В сравнительном когортном исследовании больных старческого возраста (старше 70 лет), проведенном в клинике Мейо, использовали другой подход. Изучена распространенность СД 2-го типа среди 329 пациентов с УКР и 1640 больных без когнитивных нарушений. Обнаружено, что частота СД у пациентов обеих групп достоверно не различалась. Вместе с тем выявлено, что наличие УКР достоверно коррелирует с дебютом СД до 65 лет, длительностью болезни >10 лет, наличием диабетических осложнений и необходимостью использования инсулина [26]. Потребность лечения инсулином свидетельствует о выраженности поражения инсулярного аппарата поджелудочной железы, что при СД 2-го типа зависит от давности заболевания. Обнаружено, что СД 2-го типа длительностью >17 лет, требующий инсулинотерапии, приводит к значимой когнитивной недостаточности. Если для компенсации СД инсулин не требовался, а длительность болезни не превышала 6 лет, отчетливой когнитивной дисфункции не наблюдалось [32]. Необходимо, однако, учитывать, что когнитивные нарушения могут быть выраженными у пожилых больных с недавно установленным СД, а также у больных с нарушением толерантности к глюкозе и/или гиперинсулинемией [30].

### 1.3. Диабетическая энцефалопатия

Термин «диабетическая энцефалопатия» обозначает стойкую органическую церебральную патологию, возникающую под влиянием острых, подострых и хронических метаболических и сосудистых нарушений, обусловленных сахарным диабетом (СД) [74,21,52].

Диабетическая энцефалопатия (ДЭ) проявляется неврозоподобным и психопатоподобным синдромами, соматической, вегетативной и рассеянной микроочаговой церебральной симптоматикой. Наиболее часто ДЭ (как другие метаболические энцефалопатии) сопровождается когнитивными расстройствами (снижение памяти и внимания, замедление мышления, выявляемыми при нейропсихологическом тестировании), апатией, депрессией, что указывает на преимущественное поражение срединных структур головного мозга. Электроэнцефалографическое исследование выявляет диффузные общемозговые изменения, снижение реактивности на функциональные пробы. Зрительные и слуховые вызванные потенциалы головного мозга характеризуются удлинением их латенции и длительности [73,83,50].

ДЭ развивается в любом возрасте при СД. Тяжелая энцефалопатия может развиваться вследствие лабильного течения СД, с частыми гипогликемиями. Гипергликемия индуцирует поражение головного мозга у больных СД 1 типа, однако патофизиология ДЭ при СД 1 и СД 2 типов недостаточно изучена. По мнению ряда исследователей, у больных СД 1 типа церебральные симптомы и психоэмоциональные расстройства чаще связывают с проявлениями декомпенсации углеводного обмена или соматической патологии, у больных СД 2 типа – с сопутствующими сосудистыми поражениями, обусловленными атеросклерозом и артериальной гипертензией. Несмотря на то, что СД 1 и 2 типов являются этиологически неоднородными, разделить метаболическую и сосудистую

энцефалопатии практически невозможно [19,61]. Многочисленные авторы полагают, что ведущим патогенетическим фактором ДЭ для клеток мозга выступает глюкоза. А поскольку при СД, несмотря на наличие гипергликемии, нарушается утилизация глюкозы, то создаются условия для развития хронического энергодефицита. Именно поэтому при диабете часто нарушается энергетический метаболизм в клетках нервной системы и активируется сорбитоловый путь окисления глюкозы с последующим повышением в нейронах коллоидно-осмотического давления и накоплением воды.

Современные представления о механизмах повреждающего действия хронической церебральной ишемии связаны с пониманием сложных соотношений между сосудистым обеспечением и морфофункциональным состоянием тканей головного мозга [51,34,7]. Диабетическая микро-, макроангиопатия, артериальная гипертензия, церебральный ангиоатеросклероз обуславливают морфологические изменения в головном мозге при СД [51,28,25,41,65].

### **1.3.1 Клинико-неврологические особенности диабетической энцефалопатии**

При СД часто встречаются депрессивные расстройства. Как показывают наблюдения, более 32% пациентов, страдающих СД, подвержены депрессии. Наличие депрессивного синдрома, снижение внимания и памяти рассматривают как предикторы диабетической энцефалопатии [65,3,21]. Длительное заболевание СД ускоряет старение головного мозга, развитие неврологического дефицита и депрессии. По мнению специалистов, одной из причин депрессии при СД являются изменения в организме, связанные с нарушением метаболизма серотонина и дофамина. [25,28]. Другая причина – это постоянная зависимость от

приема сахароснижающих препаратов, инсулина, боязнь передачи СД по наследству.

Сахарный диабет как хроническое заболевание влияет на «качество жизни» больных (ограничение в питании, необходимость лечиться, наличие осложнений). При этом главным фактором, определяющим «качество жизни» пациента, является степень поражения нервной системы (развитие диабетической нейропатии), которая в большей степени оказывает негативное влияние на его здоровье. Диабетическая нейропатия – комплекс патологических изменений со стороны различных отделов и структур нервной системы, развивающийся в результате метаболических нарушений, характерных для больных сахарным диабетом. Она развивается вследствие распространенного поражения нейронов и их отростков, как в периферической, так и в центральной нервной системе [81].

Развитие диабетической нейропатии может предшествовать клинической манифестации основного заболевания. При длительности заболевания более 5-7 лет различные проявления диабетической нейропатии обнаруживаются практически у каждого пациента (даже, несмотря на полноценность гипогликемической терапии).

В связи с этим, некоторые авторы рассматривают нейропатию не как осложнение, а как неврологическое проявление сахарного диабета. В патогенезе диабетической нейропатии наиболее важную роль играют микроангиопатия (функциональные и/или структурные изменения капилляров, отвечающих за микроциркуляцию в нервных волокнах) и метаболические нарушения (активация полиолового шунта, снижение уровня миоинозита с последующим уменьшением синтеза фосфоинозита, неферментативное и ферментативное гликозилирование миелина и тубулина, усиление оксидантного стресса и выработка аутоиммунных комплексов).

Среди центральной диабетической нейропатии внимание заслуживает диабетическая энцефалопатия. Термин «диабетическая энцефалопатия» предложил R. de Jong в 1950 году. По данным литературы, частота данной патологии колеблется от 2,5 до 78% (такие расхождения в частоте обнаружения обусловлены неоднородными контингентами обследованных больных и методами диагностики болезни) [79]. Диабетическую энцефалопатию различают по степени проявления, темпам их развития (течению) и особенностям патогенеза.

Основными клиническими проявлениями диабетической энцефалопатии являются неврозоподобные состояния, нарушение когнитивных функций и органическая неврологическая симптоматика. По данным Е.В. Елфимова (2006), неврозоподобные расстройства обнаружены у 33,4% больных сахарным диабетом. Развитие неврозоподобных расстройств, в первую очередь, связано с этапами нестойкой (нестабильной) адаптации пациентов вследствие заболевания сахарным диабетом. Так, на момент первичного осмотра расстройства адаптации выявляются у 26,1% больных сахарным диабетом.

Различают три стадии клинических проявлений диабетической энцефалопатии.

В I стадии (начальной) – преобладают жалобы на головные боли, головокружения, тяжесть и шум в голове, нарушение сна, повышенную утомляемость, раздражительность. В неврологическом статусе определяется «микроочаговая» симптоматика в виде оживления глубоких рефлексов с возможной их асимметрией, наличие субкортикальных рефлексов, нарушения конвергенции, умеренные когнитивные расстройства, в виде нарушения внимания, познавательной активности, снижения памяти на текущие события без нарушения профессиональной и социальной адаптации.

Во II стадии (субкомпенсации) характеризуется наличием стойкой очаговой неврологической симптоматики с формированием клинических

синдромов (вестибуло-атактического, пирамидного, акинетико-ригидного). Усугубляются когнитивные расстройства в этой стадии, что выражается снижением памяти, в том числе профессиональной, а также нарушением внимания, замедлением психических процессов (брадифрения), ограничением способности к планированию и контролю. Эмоционально-личностные расстройства проявляются эмоциональной лабильностью, депрессиями, снижением критики к своему состоянию. Нарушается профессиональная и социальная адаптация больного, однако сохраняется возможность самообслуживания.

В III стадии (декомпенсации), кроме синдрома или сочетания синдромов, характерных для II стадии, часто определяются псевдобульбарные расстройства, остаточные явления перенесенных транзиторных ишемических атак в виде пирамидной и экстрапирамидной симптоматики. Появление церебральной атаксии связывают с перенесенной гипогликемией. Когнитивные расстройства характеризуются прогрессирующим снижением критики с явлениями деменции [50,43]. Эмоционально-личностные нарушения проявляются апатико-абулическим синдромом, депрессией, расторможенностью. Больные утрачивают способность к самообслуживанию и нуждаются в постороннем уходе [19].

### **1.3.2. Состояние когнитивных функций у пациентов с диабетической энцефалопатией.**

Одним из наиболее актуальных аспектов нарушения когнитивных функций при СД, изучаемым в последние годы, является взаимосвязь СД с БА, так как показано, что инсулин влияет на образование бета-амилоида и фосфорилирование тау-протеина, играющих важную роль в формировании процессов нейродегенерации при БА.

Биохимические и молекулярные механизмы, приводящие к патологии клеток, достаточно хорошо изучены, и имеется стройная теория,

объясняющая причину их повреждения при СД в первую очередь оксидативным стрессом [89].

Считается, что оксидативный стресс нарушает структуру митохондриальной ДНК, активируя регенеративные полимеразы, которые блокируют основной механизм утилизации глюкозы в клетках с накоплением промежуточных продуктов обмена. Именно промежуточные продукты обмена запускают основные механизмы клеточной патологии. К ним относятся активизация полиолового пути обмена глюкозы, протеинкиназы С, образование большого количества конечных продуктов избыточного гликирования (AGEs — **A**dvanced **G**licated **E**nd **P**roducts), образующих связи с рецепторными белками (Receptor Agglutination Glucosylation — RAGEs) и нарушающих функции клеток, активизация ядерного фактора κВ (NFκB), приводящая к изменению реологии крови. Показано, что при СД в периферической нервной ткани снижается активность антиоксидантных ферментов, поражается (утолщается) стенка сосудов микроциркуляторного русла и ухудшаются реологические свойства крови.

Оксидативный стресс присутствует при СД и в клеточных структурах головного мозга. В эксперименте на стрептозотоциновых крысах показано, что гипергликемия вызывает оксидативный стресс и снижение активности антиоксидантных ферментов (глутатиона и Mn-супероксиддисмутазы) в корковых и гиппокампальных митохондриях, а также каталазы [89]. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что метаболические нарушения в головном мозге при СД включают активизацию полиолового пути, проявления оксидативного стресса и усиленное гликирование нейрональных протеинов [89]. Выявлено увеличение экспрессии RAGEs в нейронах и глиальных клетках, а также повреждение миелина белого вещества мозга у мышей с индуцированным СД и значимым снижением когнитивных функций [60].

В клетках гиппокампа также отмечено изменение активности NFκB и протеина S-100 (маркер нейронального повреждения). Эти данные свидетельствуют о том, что оксидативный стресс может запускать каскад процессов, приводящих к нарушению кровотока и нейрональному повреждению.

В церебральных сосудах системы микроциркуляции отмечены утолщение базальной мембраны капилляров, регионарное изменение церебрального кровотока [70]. Микроскопия биоптатов головного мозга больных СД выявляет диффузную диабетическую ангиопатию (утолщение базальной мембраны капилляров), МРТ — атрофические изменения и очаги ишемического размягчения мозговой ткани [41,45,76]. Хроническая гипергликемия сопровождается реологическими нарушениями из-за активизации протеинкиназы C и транскрипции NF-κB.

Существует предположение, что плохой метаболический контроль СД может нарушать функцию нейротрансмиттеров в головном мозге [31]. Результаты некоторых исследований подтверждают такую возможность. В эксперименте показано изменение синаптической пластичности в нейронах, богатых рецепторами к N-метил-D-аспартату (NMDA), что может обусловить нарушение обучения при СД [31,86]. Также выявлены следующие нейрохимические изменения в ткани мозга экспериментальных животных с СД: снижение уровня ацетилхолина, нарушение обмена серотонина, уменьшение активности дофамина, повышение концентрации норадреналина [33,18].

Дефицит инсулина и инсулинорезистентность могут играть непосредственную роль в развитии поражения тканей головного мозга. Известно, что на мембранах нейронов гипоталамической области и лимбической системы, включая гиппокамп, имеются рецепторы к инсулину. Инсулин может поступать в структуры головного мозга путем активного транспорта через гематоэнцефалический барьер и синтезироваться локально в тканях церебральных структур [56,95].

Инсулин не только регулирует метаболизм глюкозы в нейронах головного мозга, но и является медиатором нейротрофических эффектов, усиливает обмен моноаминов и снижает холинергическую активность в нейронах стриатума [6]. Возможно, инсулин напрямую влияет на когнитивную функцию. Полагают, что инсулин необходим в процессе консолидации информации, так как в гиппокампе глюкоза проникает в клетку активно (инсулинзависимо), что повышает энергетический потенциал нейронов [22]. В эксперименте показано, что в процессе обучения повышается содержание РНК инсулиновых рецепторов в головном мозге [6,78,94]. Обращает на себя внимание различие в поступлении инсулина в ЦНС при СД 1-го и 2-го типа. Транспорт инсулина через гематоэнцефалический барьер повышен при СД 1-го типа и снижен при СД 2-го типа. Связь инсулина с инсулиновыми рецепторами не нарушена при СД 1-го типа и страдает при СД 2-го типа (инсулинорезистентность).

Определенную роль в патогенезе когнитивной дисфункции при СД играют сосудистые изменения, связанные с нарушением метаболизма глюкозы. У больных СД часто возникают лакунарные инфаркты вследствие поражения мелких церебральных артерий, в основном клинически «немые», чаще подкорковой локализации [41]. Клинически «немые» инфаркты при СД по мере увеличения их числа проявляются когнитивными нарушениями дизрегуляторного характера, связанными с разобщением коры лобных долей и подкорковых структур головного мозга. Провести грань между дисметаболическими и сосудистыми нарушениями при ДЭ в этой ситуации бывает крайне сложно [70,37,59].

### **1.3.3. Состояние вегетативных функций у пациентов с диабетической энцефалопатией**

В современном мире сахарный диабет наряду с алкоголизмом является одной из основных причин развития полиневропатии. Согласно данным Neundorfer, 1986 г сахарный диабет является причиной невропатии в 33% случаев всех невропатий (алкоголь еще 33% и другие причины еще 33%). Диабетическая полинейропатия является самым частым осложнением СД как 1, так и 2 типа. Частота ее выявления у больных СД колеблется от 24 до 50%, поскольку зависит от применяемых методов исследования, но четко коррелирует с длительностью заболевания, неуклонно возрастая по мере его прогрессирования. При сахарном диабете поражаются как волокна соматической нервной системы – что ведет, в большинстве случаев к появлению дистальной полиневропатии, так и волокна вегетативной нервной системы, что приводит к различного рода вегетативным расстройствам. Также при сахарном диабете возможно поражение не только структур периферической нервной системы, но и центральной, приводя к развитию диабетической энцефалопатии (проявляется астеническим синдромом, цефалгическим синдромом - головная боль напряжения, ишемически-гипоксическая боль, синдром вегетативной дистонии, тревога, депрессия). Вегетативные расстройства при диабетической невропатии очень полиморфны и зависят от конкретного поражения тех или иных нервных структур [48].

Кардиоваскулярная автономная нейропатия проявляется тахикардией покоя, фиксированным сердечным ритмом, аритмиями, безболевым ишемией и инфарктом миокарда, ортостатической гипотензией, артериальной гипертензией, артериальной гипертензией в положении лежа, сосудистой гиперчувствительностью к катехоламинам, снижению толерантности к физической нагрузке, изменениями на ЭКГ (дисперсия интервала ST, удлинение интервала QT, инверсия положительного зубца T,

подъем сегмента ST). Гастроинтестинальная форма протекает с вкусовой гиперсаливацией, гастропарезом, атонией пищевода, кишечника, желчного пузыря, гипохлоргидрией, рефлюкс-эзофагитом, дисфагией, диабетическая энтеропатией, диареей. Урогенитальная форма проявляется атонией мочеточников и мочевого пузыря, рефлюксом и стазом мочи, эректильной дисфункцией (около 50% больных СД), ретроградной эякуляцией и др.

Нарушения системы дыхания – проявляется апноэ, развитием гипервентиляционного синдрома, нарушением контроля ЦНС за дыханием, снижением выработки сурфактанта. Итальянскими учеными (P. Bottini, M.L. Dottorini, 1997) было показано снижение чувствительности периферических хеморецепторов к CO<sub>2</sub>, и была выявлено наличие у более чем 30% пациентов с автономной невропатией синдрома ночного апноэ/гипопноэ [20].

Те же авторы в другом исследовании показали снижение легочных объемов в группе пациентов с диабетической невропатией, по сравнению с группой пациентов с диабетом, но без автономной невропатии и здоровых людей. Также в 2002 году этой же группой ученых были предоставлены доказательства адренергической денервации легких у больных сахарным диабетом, при помощи вентиляционной сцинтиграфии легких. Были использованы сцинтиграфические маркеры, тропные к адренергическим окончаниям, и по накоплению этих маркеров судили о состоянии адренергической иннервации. Клиренс маркера <sup>123</sup>I-MIBG был быстрее в группе пациентов с автономной невропатией, что свидетельствует о адренергической денервации легких. Также при сахарном диабете может встречаться нарушения функции зрачка - уменьшение диаметра зрачка, снижение или исчезновение спонтанных осцилляций зрачка, замедление реакции зрачка на свет, нарушения функции потовых желез - дистальный гипо- и ангидроз, и нарушения терморегуляции [64].

## ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ I

Приведенный обзор литературы, посвященный этиологии, патогенезу, диагностике и лечению у пациентов с диабетической энцефалопатии при сахарном диабете 2 типа, свидетельствует как о значительных достижениях, так и о ряде нерешенных проблем в данной области. Диабетическая энцефалопатия является частым осложнением сахарного диабета и значительно ухудшает их качество жизни и отдаленный прогноз заболевания.

Она представляет собой гетерогенный клинический синдромокомплекс, в развитии которого принимает участие не только гипергликемия и связанные с ней метаболические изменения, но и ранний церебральный атеросклероз, артериальная гипертензия, диабетическая автономная невропатия сердца, сопутствующая соматическая патология. Именно поэтому, клиническая характеристика данного вида энцефалопатии не имеет специфических маркеров и отображает традиционную реакцию мозговой ткани на хроническую гипоперфузию. Вместе с тем, поиск новых клинических особенностей диабетической энцефалопатии, усовершенствование ранней диагностики субклинической стадии ее развития, разработка методов прогнозирования ее исходов являются актуальным для практикующих врачей.

Несмотря на большое количество работ, посвященных осложнениям СД II типа, нарушения когнитивных функций и вегетативных нарушений центральной нервной системы при этом заболевании остаются наименее изученными, недостаточно обобщены и освещены в специализированной литературе.

## ГЛАВА II МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Клиническая характеристика обследованных больных.

В исследование были включены 61 больных с диабетической энцефалопатией: находившиеся на лечении в РСНПМЦ Эндокринологии в отделениях Сахарный диабет и сонное апноэ. Срок наблюдения больных составил с 2015-2017гг. Средний возраст пациентов составил  $66,3 \pm 9,2$  лет, из них 26 (42,6 %) мужчин (средний возраст  $67,4 \pm 6,6$  лет) и 35 (57,4 %) женщин (средний возраст  $65,7 \pm 4,8$  лет). Группу контроля составили 20 больных с дисциркуляторной энцефалопатией (I, II стадии).

Диагноз СД устанавливали, согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 1999, 2006). В соответствии с этой классификацией выделяют следующие типы сахарного диабета:

Диабет 1 типа (возникает в результате разрушения большей части бета-клеток с абсолютным, т.е. резко выраженным дефицитом инсулина в организме):

- иммуноопосредованный.
- идиопатический (неизвестной этиологии).

Диабет 2 типа (с преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или с преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без неё).

Другие специфические типы диабета (формы заболевания с полностью изученными этиологией и патогенезом):

- Генетические дефекты функции  $\beta$ -клеток.
- Генетические дефекты действия инсулина.
- Заболевания экзокринного аппарата поджелудочной железы.

- Эндокринопатии.
- Диабет, индуцированный лекарствами или химическими веществами.
- Инфекции.
- Необычные формы иммуноопосредованного диабета.
- Другие генетические синдромы, иногда ассоциированные с диабетом.

Гестационный сахарный диабет (сюда относят СД и нарушение толерантности к глюкозе, впервые выявленные во время беременности).

Диагноз СД формируется следующим образом:

- форма сахарного диабета,
- степень тяжести сахарного диабета,
- осложнения сахарного диабета,
- степень компенсации углеводного обмена.

По тяжести течения выраженный диабет делится на легкую, среднюю и тяжелую степени тяжести.

Диабет легкой (I) степени – это заболевание, при котором компенсации нарушения углеводного обмена (нормогликемия и аглюкозурия) удастся добиться с помощью диеты. Как правило, это больные СД 2-го типа.

Диабет средней тяжести (II степень) – компенсации нарушений углеводного обмена можно добиться, проводя инсулинотерапию или применяя внутрь средства, вызывающие снижение уровня сахара.

Тяжелым (III степень) – течение диабета считается при наличии выраженных поздних сосудистых осложнений: микроангиопатии (пролиферативная ретинопатия, нефропатия II и III стадий), нейропатии, а также в случае лабильного течения заболевания.

Состояние углеводного обмена при СД характеризуется компенсацией, субкомпенсацией и декомпенсацией.

Компенсация – это такое состояние углеводного обмена, при котором под влиянием лечения достигнуты нормогликемия и аглюкозурия.

Субкомпенсация – это состояние углеводного обмена, при котором отмечается гипергликемия (не более 13,9 ммоль/л), глюкозурия не превышающая 50 г/сут, и отсутствует ацетонурия.

Декомпенсация - это состояние углеводного обмена, при котором количество глюкозы в сыворотке крови превышает 13,9 ммоль/л, а в моче – более 50 г/сут, при наличии ацетонурии (кетоза) различной степени выраженности.

Все обследованные больные разделены на две группы в зависимости от длительности заболевания:

1 группа – 23 (37,7%) больных с длительностью СД 2 типа до 5 лет;

2 группа – 38 (62,3%) больных с длительностью СД 2 типа более 5 лет.

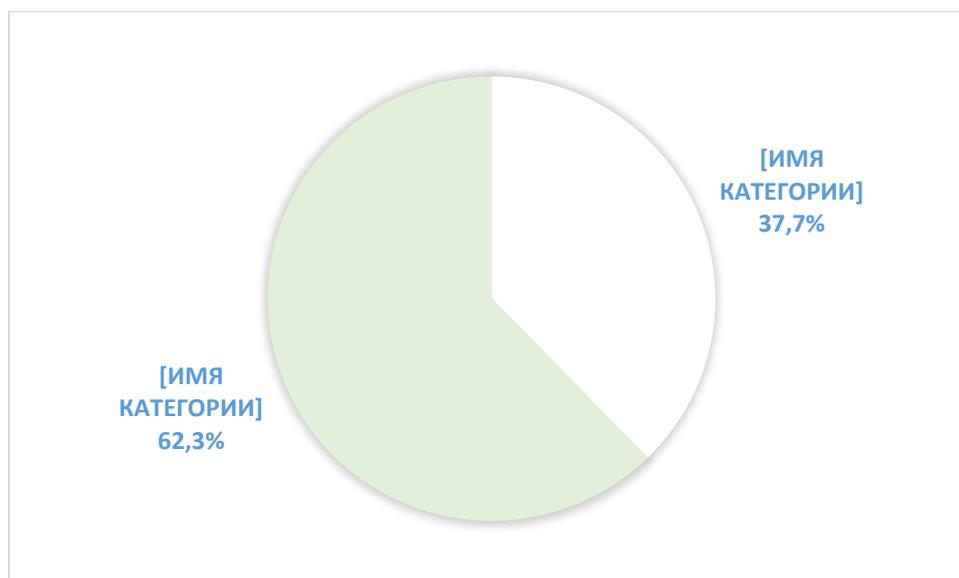


Рисунок 2.1. Распределение больных в зависимости от длительности заболевания.

Распределение больных по полу:

1 группа – 23 больных с длительностью СД 2 типа до 5 лет;

Женщины – n=13

Мужчины – n=10

2 группа – 38 больных с длительностью СД 2 типа более 5 лет.

Женщины – n=22

Мужчины – n=16

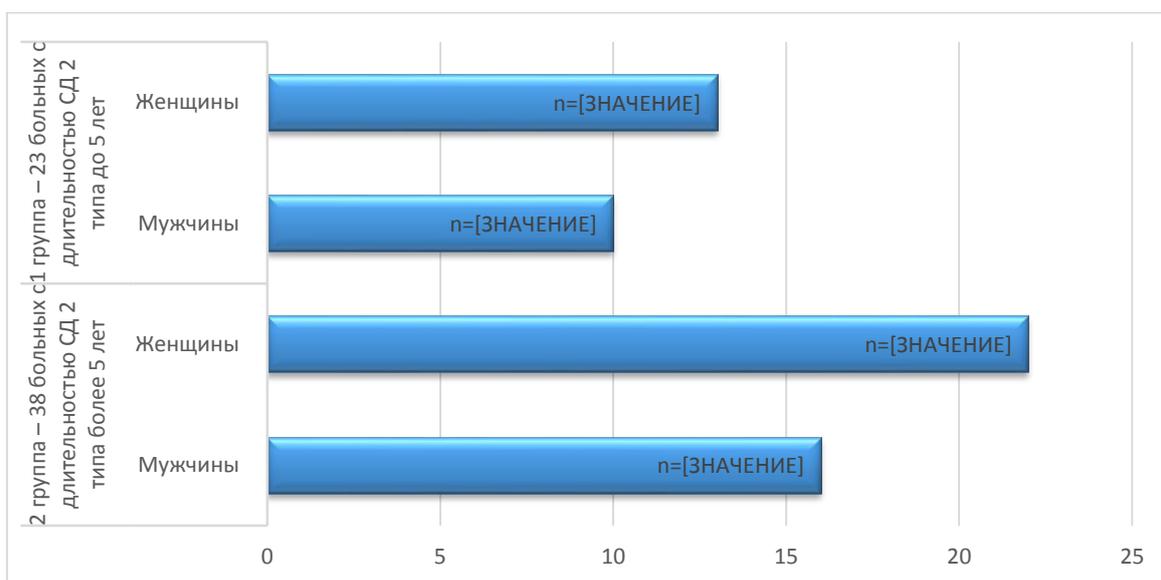


Рисунок 2.2. Распределение больных по полу.

Распределение больных по возрасту:

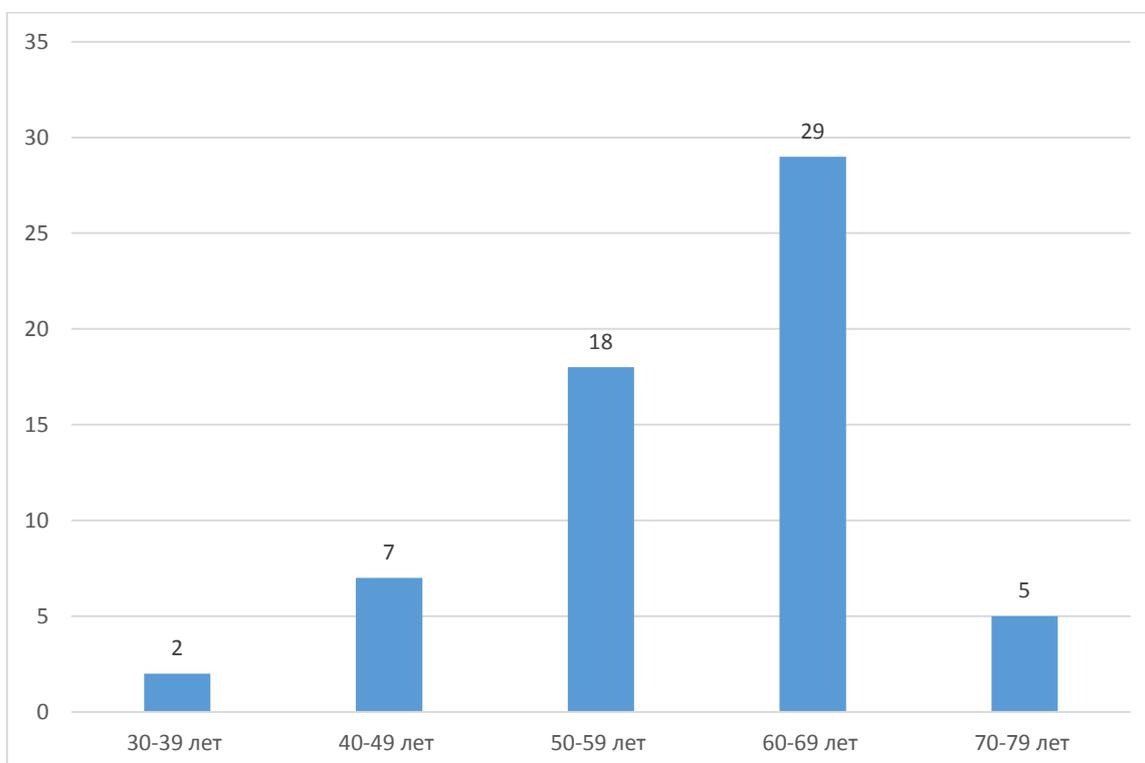


Рисунок 2.3. Распределение больных по возрасту.

В I и во II группе преобладали выше в возрасте 60-69 лет.

Распределение больных по степени компенсации:

1. Стадия компенсации – n=29
2. Стадия декомпенсации – n =32

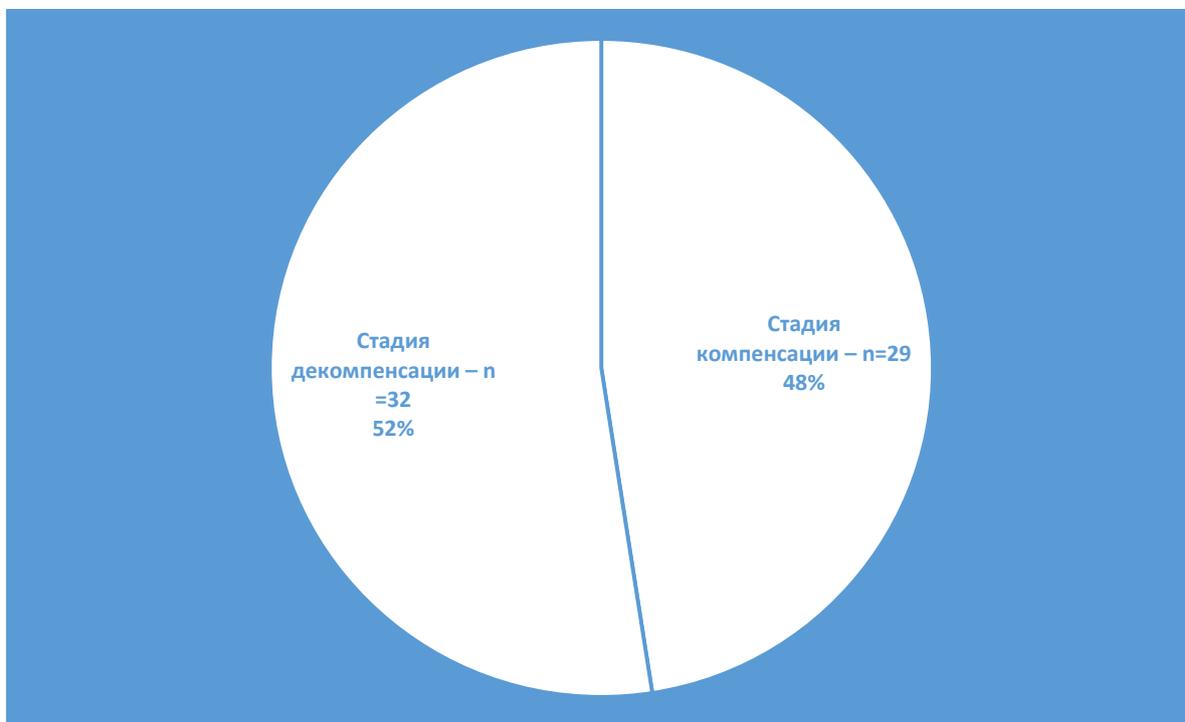


Рисунок 2.4. Распределение больных по степени компенсации.

## 2.2. Методы исследования

Исходя из задач исследования, всем пациентам проводилось комплексное клинико-неврологическое исследование с оценкой жалоб, анамнеза, наличия длительность и степен тяжести заболеваний, оценкой соматического и неврологического статуса.

### 2.2.1. Клинико-неврологические исследование

При диагностике СД руководствуются следующими диагностическими критериями:

Очевидные симптомы сахарного диабета (полиурия, полидипсия) в сочетании со случайной гипергликемией 11,1 ммоль/л и более. В данном случае ставят предварительный диагноз СД, который окончательно подтверждают исследованием гликемии в другие дни. Пороговое значение 11,1 ммоль/л используют не только для цельной капиллярной, но и для плазмы венозной крови. Повышение уровня сахара крови до 11,1 ммоль/л и выше, позволяет поставить предварительный диагноз СД, даже при отсутствии очевидных симптомов этого заболевания.

У больных, подпадающих под этот критерий, обычно имеет место быстро прогрессирующая метаболическая декомпенсация, угрожающая развитием кетоацидоза, которая требует срочной постановки диагноза, госпитализации и немедленного начала лечения. Поэтому, наличие у пациента инсипидарного синдрома (жалобы на жажду, суточный диурез более 2 л/сутки), является показанием к срочному (по cito!) исследованию гликемии и решению вопроса о диагнозе и дальнейшей тактике ведения больного. Поскольку время, которое прошло с момента последнего приема пищи в этом случае не учитывается, гликемия называется случайной.

В отличие от случайной гликемии, сахар крови натощак может быть определен только через 6-8 часов после еды, когда уровень гликемии возвращается к ее исходному значению. Постпрандиальную гликемию (т.е. сахар крови после еды) обычно исследуют через 2 часа после приема пищи.

- Сахар крови натощак:

- в цельной капиллярной крови  $\geq 6,1$  ммоль/л;
- в плазме венозной крови  $\geq 7,0$  ммоль/л.

Данный критерий обычно используют в случаях, когда очевидных симптомов СД нет, состояние пациента стабильное, угроза быстрого прогрессирования метаболических нарушений отсутствует, а в клинической картине доминируют косвенные признаки СД (парадиабетический синдром). Нередко, гипергликемия является

неожиданной для врача и пациента «находкой» в ходе профилактического осмотра или обследования по поводу другой патологии. Данный критерий может быть использован, если больной находится вне стресса, вызванного серьезным другим заболеванием или тяжелой психической травмой. В противном случае, необходимо проводить дифференциальную диагностику между ситуационно обусловленной гипергликемией и СД. С этой целью, после устранения стрессового фактора (выздоровление от сопутствующей патологии, ремиссия хронических заболеваний и т.п.), повторно исследуют сахар крови, и, при получении сомнительных результатов, проводят пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ). Для постановки диагноза СД клинически значимая гипергликемия должна быть зафиксирована дважды, или же она должна сочетаться с соответствующим повышением уровня гликированного гемоглобина ( $HbA1c \geq 6,5\%$ ).

- Патологические результаты ПГТТ, в ходе которого зафиксированы уровни гликемии:

В цельной капиллярной крови:

- натощак  $\geq 6,1$  ммоль/л,
- через 2 часа после нагрузки глюкозой  $\geq 11,1$  ммоль/л;
- В плазме венозной крови:
  - натощак  $\geq 7,0$  ммоль/л,
  - через 2 часа после нагрузки глюкозой  $\geq 11,1$  ммоль/л;

Данный критерий используется только в случаях пограничного повышения сахара крови, когда гипергликемия недостаточно высока, чтобы поставить диагноз СД на основании 1 и (или) 2 критериев. Например, когда сахар крови натощак в цельной капиллярной крови находится в пределах 5,6-6,0 ммоль/л, или когда повторное лабораторное исследование этого показателя не выявляет диагностически значимой гипергликемии, и сделать однозначное заключение о наличии или отсутствии СД, без ПГТТ, не представляется возможным. Обратите внимание, что проведение ПГТТ больным, с очевидным СД не только

бессмысленно, но и потенциально опасно (риск острой метаболической декомпенсации, вплоть до развития кетоацидоза).

Методика проведения ПГТТ.

В течение трех дней, предшествующих исследованию, пациент ведет привычный для него образ жизни. Не следует ограничивать потребление углеводов или существенно изменять объем повседневной физической активности (потребление углеводов менее 150 г/сутки или активные занятия физкультурой могут привести к ложноотрицательным результатам теста).

ПГТТ проводят утром натощак (т.е. после предшествующего ночного голодания в течение 8-14 часов, в этот период можно пить воду). Последний предшествующий тесту ужин должен содержать 30-50 г углеводов.

Сахар крови исследуется исходно и через 2 часа после нагрузки глюкозой, которая заключается в том, что пациент в течение 5 мин выпивает 250-300 мл водного раствора, содержащего 75 г сухой глюкозы. В педиатрической практике дозу глюкозы рассчитывают исходя из веса ребенка (1,75 г сухой глюкозы на кг массы тела), однако для крупных детей общее количество глюкозы все равно не должно превышать 75 г.

Исследовать уровень гликемии через 1 час после нагрузки глюкозой нет необходимости, т.к. сахар крови в этот момент в большей степени зависит от скорости всасывания углеводов, чем от состояния островкового аппарата поджелудочной железы.

В процессе теста не разрешается курение и интенсивные физические нагрузки, которые выходят за рамки повседневной физической активности.

ПГТТ не следует проводить пациентам в состоянии стресса, вызванного острым или обострившимся хроническим заболеванием, а также на фоне кратковременного приема препаратов, имеющих диабетогенное действие (кортикостероиды, тиреоидные гормоны, тиазиды

и т.п.). Результаты ПГТТ в данном случае могут быть неинформативны (риск ложноположительных результатов).

На основании ПГТТ могут быть сделаны следующие заключения о состоянии углеводного обмена:

- норма;
- СД;
- нарушенная толерантность к глюкозе;
- нарушенная гликемия натощак.

Таблица 2.1

При подготовке заключения о результатах ПГТТ руководствуются следующими критериями:

Состояние углеводного обмена	Гликемия, ммоль/л	
	Цельная капиллярная кровь	Плазма венозной крови
<i>Норма</i>		
натощак	3,3-5,5	4,0-6,0
через 2 часа	<7,8	<7,8
<i>СД</i>		
натощак	≥ 6,1	≥7,0
через 2 часа	≥11,1	≥11,1
<i>Нарушенная толерантность к глюкозе</i>		
натощак	<6,1	<7,0
через 2 часа	7,8-11,0	7,8-11,0
<i>Нарушенная гликемия</i>		
натощак	5,6-6,0	6,1-6,9
через 2 часа	<7,8	<7,8

Следует отметить, что нарушенная толерантность к глюкозе и нарушенная гликемия натощак – это не заболевания, а премоурбидные состояния (предболезнь), ассоциированные с повышенным риском развития в будущем СД 2 типа.

- Уровень гликированного гемоглобина A1c (HbA1c)  $\geq 6,5\%$ .

Данный показатель одобрен ВОЗ в качестве диагностического критерия СД в 2011 г. До этого, HbA1c использовали только для оценки степени компенсации заболевания.

Гликированный гемоглобин – результат необратимого связывания глюкозы с гемоглобином эритроцитов. Так как для проникновения глюкозы через мембрану этих клеток не требуется инсулин, при гипергликемии глюкоза легко попадает внутрь эритроцитов. Причем, чем выше уровень сахара в плазме крови, тем выше внутриклеточная концентрация глюкозы. В результате повышения уровня глюкозы внутри эритроцита, процессы гликирования белков в этих клетках протекают более активно и доля гликированного гемоглобина в них увеличивается.

Поскольку процессы гликирования необратимы, а средняя продолжительность жизни эритроцита примерно 120 дней, эритроцит может выступать в роли своеобразного «черного ящика», регистрирующего эпизоды гипергликемии. Поскольку, в момент развития гипергликемии, эритроцит уже существует какое-то время, уровень гликированного гемоглобина характеризует состояние углеводного обмена за последние два-три месяца.

В ходе лабораторного анализа могут быть выделено несколько фракций гликированного гемоглобина, но для оценки состояния углеводного обмена наиболее информативной оказалась фракция A1c. В норме доля гликированного гемоглобина A1c не превышает 6,0%, у больных СД значение этого показателя 6,5% и более.

Для постановки диагноза СД клинически значимое повышение HbA1c должно быть зафиксировано дважды или сочетаться с типичными для этого заболевания показателями гликемии

### **2.2.2. Изучение функциональных особенностей ВНС.**

Исследование вегетативной реактивности (ВР) проводили при помощи пробы Даньини-Ашнера (глазо-сердечный рефлекс). После 15-минутного отдыха в положении лежа в течение 1 минуты пальпаторно подсчитывали частоту сердечных сокращений (ЧСС) (исходный фон). Затем подушечками пальцев надавливали на оба глазных яблока до появления легкого болевого ощущения. Через 15-25 секунд после начала давления вновь подсчитывали ЧСС. Нормальное замедление ЧСС – нормальная вегетативная реактивность, сильное замедление (парасимпатическая, вагальная реакция) – повышенная, слабое замедление – (симпатическая реакция) пониженная, отсутствие замедления – извращенная вегетативная реактивность (симпатическая реакция). В норме через несколько секунд от начала давления ЧСС замедляется на 6-12 ударов.

Вегетативное обеспечение деятельности (ВОД) изучали при помощи ортоклиностатической пробы (ОКС) пробы. Активное выполнение ОКС пробы позволяло выявить вегетативные сдвиги, обеспечивающие переход из одного положения в другое, а затем и поддержание нового положения. Частота сердечных сокращений и артериальное давление (АД) определяли в покое, в горизонтальном положении. Затем пациент медленно, без лишних движений встает и в удобном положении стоит рядом с кроватью. Сразу же в вертикальном положении измеряли частоту сердечных сокращений и артериальное давление, через 3 минуты измерение повторяли. Затем пациента просили лечь, сразу же определяли АД, частоту

сердечных сокращений, а через 3 минуты вновь проводили измерение параметров.

Нормальное ВОД проявляется в следующем: при вставании – кратковременный подъем систолического давления до 20 мм рт.ст., в меньшей степени диастолического и преходящее увеличение частоты сердечных сокращений до 30 в мин. В положении стоя систолическое давление иногда может падать (на 10-15 мм рт.ст. ниже исходного уровня) или оставаться неизменным, диастолическое давление неизменно или несколько поднимается, так что амплитуда давления против исходного уровня может уменьшаться. ЧСС в процессе стояния может увеличиваться до 40 в минуту против исходного. Через 3 минуты после возвращения в исходное положение (горизонтальное) АД и ЧСС должны прийти к исходному уровню. Субъективных жалоб нет. Данные пробы регистрировались.

Наличие и семиологические особенности синдрома вегетативной дистонии оценивались при помощи стандартизированных вопросников и схем, разработанных Российским научно-методическим центром вегетативной патологии под руководством А.М. Вейна [18].

Вопросник для выявления признаков вегетативных изменений заполнялся обследуемым, а схема исследования для выявления признаков вегетативных нарушений – врачом. Обследуемый подчеркивал соответствующий ответ: «Да» или «Нет».

Общая сумма баллов, полученная при исследовании по вопроснику и превышающая 15, а по схеме 25 баллов, расценивалась как СВД. Помимо количественной оценки наличия и выраженности, проводилась и качественная оценка особенностей СВД.

Общий вегетативный тонус (ВТ) определяли с помощью таблицы Гийома-Вейна, которая представляет собой набор проявлений, характеризующих симпатические или парасимпатические симптомы, выявляемые в процессе осмотра и беседы с больным. Вопросник содержит

более 150 показателей. Мы использовали упрощённую таблицу, содержащую 32 наиболее информативных интегративных показателя. Каждый симптом в таблице оценивался с помощью экспертного метода по пятибалльной системе. После заполнения таблицы вычислялась сумма симпатических и парасимпатических показателей, затем производился расчёт вероятности процента преобладания симпатических или парасимпатических расстройств математическим методом по формуле:

$$P_c = \frac{0,5 - \frac{N_n}{233}}{1 - \frac{N_n + N_c}{233}} \cdot 100\%; \quad P_n = 100\% - P_c$$

где:  $N_n$  – число баллов, свидетельствующих о наличии парасимпатических симптомов;  $N_c$  – число баллов, свидетельствующих о наличии симпатических симптомов; 233 – сумма баллов симптомов;  $P_c$  – вероятность преобладания симпатических проявлений;  $P_n$  – вероятность преобладания парасимпатических проявлений.

## 2.3. Экспериментально-психологические исследования

### 2.3.1. Методика «Таблицы Шульте»

Таблицы Шульте представляют собой набор цифр (от 1 до 25), расположенных в случайном порядке в клетках. Испытуемый должен показать и назвать в заданной последовательности (как правило, возрастающей от единицы до двадцати пяти) все цифры. Испытуемому предлагается подряд четыре-пять неидентичных таблиц Шульте, в которых цифры расположены в различном порядке. Психолог регистрирует время, затраченное испытуемым на показывание и называние всего ряда цифр в каждой таблице в отдельности.

Отмечаются следующие показатели:

1) превышение нормативного (40-50 секунд) времени, затраченного на указывание и называние ряда цифр в таблицах;

2) динамика временных показателей в процессе обследования по всем пяти таблицам.

Таблица 2.2

21	12	7	1	20
6	15	17	3	18
19	4	8	25	13
24	2	22	10	5
9	14	11	23	16

9	5	11	23	20
14	25	17	19	13
3	21	7	16	1
18	12	6	24	4
8	15	10	2	22

14	18	7	24	21
22	1	10	9	6
16	5	8	20	11
23	2	25	3	15
19	13	17	12	4

22	25	7	21	11
6	2	10	3	23
17	12	16	5	18
1	15	20	9	24
19	13	4	14	8

5	14	12	23	2
16	25	7	24	13
11	3	20	4	18
8	10	19	22	1
21	15	9	17	6

По результатам данного теста возможны следующие заключения о характеристиках внимания испытуемого:

Таблица 2.3

Протокол опыта приобретает следующий вид:

Таблица	Время в секундах	Примечания
1		
2		
3		
4		
5		

Внимание концентрируется достаточно — в случае, если на каждую из таблиц Шульте испытуемый затрачивает время, соответствующее нормативному.

Внимание концентрируется недостаточно — в случае, если на каждую из таблиц Шульте испытуемый затрачивает время, превышающее нормативное.

Внимание устойчивое — в случае, если не отмечается значительных временных отличий при подсчете цифр в каждой из четырех-пяти таблиц.

Внимание неустойчивое — в случае, если отмечаются значительные колебания результатов по данным таблиц без тенденции к увеличению времени, затраченного на каждую следующую таблицу.

Внимание истощаемое — в случае, если отмечается тенденция к увеличению времени, затрачиваемого испытуемым на каждую следующую таблицу.

### **2.3.2. Тест запоминание 10 слов по Лурия**

Необходимость подтверждения клинически выявляемых расстройств памяти возникает в тех случаях, когда они выражены незначительно или когда пациент жалуется на снижение памяти. Наиболее часто для оценки мнестических нарушений используется методика запоминания 10 слов (Лурия А.Р.).

Методика направлена на изучение способности к непосредственному краткосрочному или долговременному запоминанию. Обследуемому зачитывается 10 слов, подобранных так, чтобы между ними было трудно установить какие – либо смысловые отношения. Непосредственно после зачитывания, а также через час после него испытуемому предлагается воспроизвести эти слова в любом порядке. Процедура повторяется 5 раз подряд. Отмечаются следующие показатели:

1. количество воспроизведенных слов;
2. количественная динамика воспроизведенных слов (кривая запоминания).

Таблица 2.4

<b>№</b>	<b>Лес</b>	<b>Хлеб</b>	<b>Окно</b>	<b>Стул</b>	<b>Вода</b>	<b>Брат</b>	<b>Конь</b>	<b>Рука</b>	<b>Мед</b>	<b>Каша</b>	<b>Дополнения</b>
<b>1</b>											
<b>2</b>											
<b>3</b>											
<b>4</b>											
<b>5</b>											
<b>6</b>											

Таблица 2.5

<b>10</b>										
<b>9</b>										
<b>8</b>										
<b>7</b>										
<b>6</b>										
<b>5</b>										
<b>4</b>										
<b>3</b>										
<b>2</b>										
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	

По результатам данного теста возможны следующие заключения о характеристиках памяти испытуемого:

1. Непосредственное запоминание не нарушено – в случаях, когда испытуемый воспроизводит в пяти попытках не менее 6 слов.

2. Непосредственное запоминание нарушено – испытуемый воспроизводит менее 6 слов. Чем меньшее количество слов удастся испытуемому воспроизвести, тем более выраженными признаются признаки нарушения непосредственного запоминания.

3. Долговременная память не нарушена – в случаях, когда через час испытуемый воспроизводит не менее 6 слов.

4. Долговременная память снижена – в случаях, когда через час испытуемый воспроизводит менее 6 слов.

«Лишние» слова, по наблюдениям отдельных психологов, встречаются при исследовании больных детей, страдающих текущими органическими заболеваниями мозга. Особенно много таких «лишних» слов продуцируют дети в состоянии расторможенности.

«Кривая запоминания» может указывать и на ослабление активного внимания, и на выраженную утомляемость. Так, например, иногда ребенок ко второму разу воспроизводит 8 или 9 слов, а при последующих пробах припоминает их все меньше и меньше. В жизни такой ученик обычно страдает забывчивостью и рассеянностью. В основе забывчивости лежит преходящая астения, истощаемость внимания. Кривая в этих случаях необязательно резко падает вниз, иногда она имеет зигзагообразный вид, свидетельствующий о неустойчивости внимания и его колебаниях.

В отдельных, сравнительно редких случаях дети всякий раз воспроизводят одинаковое количество одних и тех же слов, т. е. кривая имеет форму «плато». Такая стабилизация свидетельствует об эмоциональной вялости, отсутствии заинтересованности в том, чтобы запомнить побольше. Кривая типа низко расположенного «плато» наблюдается при слабоумии с апатией (при паралитических синдромах).

Число слов, удержанных и воспроизведенных испытуемым час спустя после повторения, в большей мере свидетельствует о памяти в узком смысле слова.

Пользуясь разными, но равными по трудности наборами слов, можно проводить этот эксперимент повторно с целью учета эффективности терапии, оценки динамики болезни и т. д.

### **2.3.3. Определение уровня тревоги при помощи теста Гамильтона**

Для исследования нейропсихологической сферы применяли **шкалу Гамильтона** (Hamilton M., 1959), которая позволяет оценить **тревогу**. Личностный вопросник позволяет выявить конституциональную тревожность и ситуационную тревогу. Содержит перечень 14 групп симптомов, касающихся психических и соматических аспектов тревоги. Включает симптомы тревожного настроения, фобические, эмоциональной напряженности, нарушения сна, депрессивное настроение, из соматических симптомов - мышечные (боли, судороги и др.), сенсорные (например, шум в ушах), кардиоваскулярные, респираторные, гастроинтестинальные, урогенитальные, нейровегетативные. Значительное внимание уделяется поведению пациента во время опроса. Обработка результатов включает суммирование балльных оценок выбранных пациентом ответов, а интерпретация данных основана на сравнении полученной суммы с предлагаемыми диагностическими критериями. По показателям тревоги баллы от 0 до 7 соответствуют отсутствию тревожного состояния; 8-19 свидетельствуют о наличии симптомов тревоги; 20 и более – наличии тревожного состояния.

## **ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ II**

Таким образом, в основу исследования были положены данные обследования 61 пациентов с диабетической энцефалопатией. Все обследованные больные разделены на две группы в зависимости от компенсации и длительности заболевания. Средний возраст пациентов составил  $66,3 \pm 9,2$  лет, из них 26 (42,6 %) мужчин (средний возраст  $67,4 \pm 6,6$  лет) и 35 (57,4 %) женщин (средний возраст  $65,7 \pm 4,8$  лет). Срок наблюдения больных составил с 2015-2017гг.

1-я группа стадия компенсации (n=29) - СД<5 лет (n=11), СД>5 лет (n=18);

2-я группа стадия декомпенсации (n=32) - СД<5 лет (n=12), СД>5 лет (n=20).

В работе использовались следующие методы исследования: клиничко-неврологическое исследование, изучение анамнестических особенностей, изучение функциональных особенностей ВНС, экспериментально-психологические исследования.

## ГЛАВА III РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### 3.1. Результаты клинико-неврологического обследования больных диабетической энцефалопатией.

В настоящей главе приводятся результаты клинического анализа клинической картины больных с ДЭ. Прежде всего, нами проанализированы полиорганные осложнения СД (табл. 3.1).

Таблица 3.1

Полиорганные осложнения СД у обследованных больных

Осложнение	1-я группа стадия компенсации – n=29				2-я группа стадия компенсации – n=29			
	СД < 5 лет - n=11		СД > 5 лет - n=18		СД <5 лет - n=12		СД > 5 лет - n=20	
Полинейропатия	10	90,9±1,7	18	100,0	12	100,0	20	100,0
Ретинопатия	6	54,5±5,2	13	72,2±4,3	9	75,0±	16	80,0±5,1
Нефропатия	2	18,2±2,4	6	33,3±3,7	6	50,0±	11	55,0±6,3**
Диабетическая стопа	0	0,0	1	5,5±3,4	1	8,3±	2	10,0±2,2
Гепатопатия	0	0,0	2	11,1±2,9	2	16,6±	2	10,0±2,2
Кардиопатия	0	0,0	2	11,1±2,9	1	8,3±	2	10,0±2,2
Примечание. ** - P<0,01 по сравнению с показателями больных 1-й группы.								

Как видно из таблицы 3.1, у больных обеих групп чаще встречались такие осложнения СД как полинейропатия, ретинопатия и нефропатия. Так, в 1-й группе СД<5 лет полинейропатия имела место у 10 (90,9%), 1-й группе СД>5 лет 18 (100,0%), нефропатия - у СД<5 лет 2 (18,2%), СД>5 лет 6 (33,3%) больных. Во 2-й группе полинейропатия наблюдалась у СД<5 лет 12 (100,0%), СД>5 лет 20 (100,0%), нефропатия у СД<5 лет 6 (50,0%), СД>5 лет 14 (70,0%) больных. Ретинопатия встречалась в двух группах практически с одинаково частотой: у СД<5 лет 6 (54,5%), СД>5 лет 16 (88,9%) больных 1-й и у СД<5 лет 9 (75,0%), СД>5 лет 16 (80,0%) больных 2-й группы. Диабетическая стопа выявлялась у СД<5 лет 1 (8,3%), СД>5 лет 2 (10,0%) больных 2-й и у СД<5 лет 0 (0,0%), СД>5 лет 1 (5,5%) 1-й группы. Катаракта СД<5 лет 1 (8,3%), СД>5 лет 3 (15,0%) и гепатопатия СД<5 лет 2 (16,6%), СД>5 лет 2 (10,0%) наблюдались только у 2-й группы больных. Кардиопатия чаще встречалась у больных 2-й группы: соответственно СД<5 лет 1 (8,3%), СД>5 лет 2 (10,0%).

Клиническая картина ДЭ складывалась из субъективных и объективных симптомов.

Особенностью ДЭ при СД 2 типа явилась зависимость вариабельности субъективной симптоматики от уровня глюкозы в крови. Субъективные симптомы, наряду с головокружением, головной болью характеризовались преимущественно астеническим синдромом, который проявлялся общей слабостью, повышенной утомляемостью, снижением работоспособности, эмоциональной лабильностью, тревожностью, нарушением концентрации внимания. Выраженность субъективных симптомов часто имела тенденцию к уменьшению или усилению в зависимости от уровня гликемического профиля. Особенностью когнитивных нарушений было частое снижение памяти и внимания, на выраженность которых оказывали влияние дисциркуляторно-метаболические нарушения. Такая тенденция чаще отмечалась у пациентов с ДЭ при СД 2 типа в стадии декомпенсации.

Основными субъективными клиническими проявлениями у обследованных больных были головная боль, головокружение, нарушения в эмоциональной сфере, ухудшение памяти и способности к обучению, снижение работоспособности, постепенно приводящие к дезадаптации. Как видно из полученных данных, все эти симптомы достоверно чаще встречались у больных 2-й группы с в стадии декомпенсации. Так, на головную боль жаловались СД<5 лет 9 (81,1%), СД>5 лет 15 (83,3%) больных 1-й и СД<5 лет 7 (58,3%), СД>5 лет 13 (65,0%) – 2-й группы. На головокружение, чаще несистемного характера, жалобы предъявляли СД<5 лет 10 (83,3%), СД>5 лет 16 (80,0%) больных 2-й и СД<5 лет 7 (63,6%), СД>5 лет 13 (72,2%) 1-й группы ( $P<0,001$ ). Нарушение сна встречалось соответственно у СД<5 лет 10 (90,9%), СД>5 лет 16 (88,9%) и СД<5 лет 8 (66,7%), СД>5 лет 15 (75,0%) пациентов ( $P<0,01$ ). Шум в ушах имел место у СД<5 лет 6 (50,0%), СД>5 лет 14 (70,0%) больных 2-й и у СД<5 лет 4 (36,4%), СД>5 лет 9 (50,0%) больных 1-й группы.

Из астенических жалоб, предъявляемых больными, утомляемость диагностирована у СД<5 лет 9 (81,8%), СД>5 лет 17 (94,4%) больных 1-й и у СД<5 лет 12 (100,0%), СД>5 лет 18 (90,0%) 2-й группы, а снижение работоспособности констатировано соответственно СД<5 лет 10 (90,9%), СД>5 лет 17 (94,4%) и СД<5 лет 11 (91,7%), СД>5 лет 20 (100,0%) обследованных.

Более выраженное нарушение когнитивных функций также отличалось у больных 2-й группы, т.е. при СД 2 типа в стадии декомпенсации.

Снижение в когнитивной сфере в виде снижения памяти наблюдалось у СД<5 лет 5 (45,5%), СД>5 лет 16 (88,9%) больных 1-й и у СД<5 лет 11 (91,7%), СД>5 лет 20 (100,0%) – 2-й группы ( $P<0,01$ ), снижение внимания соответственно у СД<5 лет 5 (45,5%), СД>5 лет 13 (72,2%) и СД<5 лет 10 (83,3%), СД>5 лет 20 (100,0%) пациентов ( $P<0,05$ ) (табл. 3.2).

Таблица 3.2

## Субъективные симптомы у обследованных больных

Осложнение	1-я группа стадия компенсации – n=29				2-я группа стадия декомпенсации – n=32			
	СД < 5 лет - n=11		СД > 5 лет - n=18		СД <5 лет - n=12		СД > 5 лет - n=20	
Головная боль	9	81,1	15	83,3	7	58,3	13	65,0
Головокружение	7	63,6	13	72,2	10	83,3	16	80,0
Нарушение сна	10	90,9	16	88,9	6	50,0	15	75,0
Шум в ушах	4	36,4	9	50,0	6	50,0	14	70,0
Снижение памяти	5	45,4	16	88,9	11	91,7	20	100,0
Утомляемость	9	81,8	17	94,4	12	100,0	18	90,0
Снижение работоспособности	10	90,9	17	94,4	11	91,7	20	100,0
Снижение внимания	5	45,4	13	72,2	10	83,3	20	100,0

Для постановки диагноза энцефалопатии, кроме астенических и вегетативно-дистонических жалоб, необходимо установление у больного очаговой неврологической симптоматики. Как видно из данных таблицы 3.3, все объективные симптомы достоверно чаще встречались у больных 2-й группы. Так, центральный парез VII пары черепно-мозговых нервов имел место у СД<5 лет 6 (54,5%), СД>5 лет 13 (72,2%) больных 1-й и у СД<5 лет 10 (83,3%), СД>5 лет 18 (90,0%) – 2-й группы.

Таблица 3.3

## Объективные симптомы у обследованных больных

Осложнение	1-я группа стадия компенсации – n=29				2-я группа стадия декомпенсации – n=32			
	СД < 5 лет - n=11		СД > 5 лет - n=18		СД <5 лет - n=12		СД > 5 лет - n=20	
Центральный парез VII пары черепно-мозговых нервов	6	54,5	13	72,2	10	83,3	18	90,0
Центральный парез XII пары черепно-мозговых нервов	5	45,4	11	61,1	9	75,0	16	80,0
Анизорефлексия	3	27,3	9	50,0	7	58,3	12	60,0
Снижение конвергенции, слабость аккомодации	3	27,3	7	38,9	8	66,7	13	65,0
Рефлексы орального автоматизма	8	72,7	15	83,3	10	83,3	17	85,0
Неустойчивость в позе Ромберга	5	45,4	12	66,7	11	91,7	18	90,0
Интенция при пальце-носовой пробе	5	45,4	10	55,5	8	66,7	14	70,0
Интенция при коленно-пяточной пробе	4	36,4	6	33,3	7	58,3	15	75,0
Гипестезия по типу «перчаток и чулок»	7	63,6	14	77,8	12	100,0	20	100,0

Центральный парез XII пары черепно-мозговых нервов выявлен соответственно у СД<5 лет 5 (45,4%), СД>5 лет 11 (61,1%) и СД<5 лет 9 (81,8%), СД>5 лет 16 (80,0%) обследованных. Анизорефлексия отмечалась у СД<5 лет 3 (27,3%), СД>5 лет 9 (50,0%) больных 1-й и у СД<5 лет 7 (58,3%), СД>5 лет 12 (60,0%) – 2-й группы. Такие симптомы как снижение конвергенции, слабость аккомодации, составляющие верхнестволовую симптоматику, были диагностированы у СД<5 лет 3 (27,3%), СД>5 лет 7 (38,9%) больных 1-й и у СД<5 лет 8 (66,7%), СД>5 лет 13 (65,0%) - 2-й группы. Рефлексы орального автоматизма встречались соответственно у СД<5 лет 8 (72,7%), СД>5 лет 15 (83,3%) и СД<5 лет 10 (83,3%), СД>5 лет 17 (85,0%) пациентов. Неустойчивость в позе Ромберга отмечалась у СД<5 лет 5 (45,5%), СД>5 лет 12 (66,7%) больных 1-й и СД<5 лет 11 (91,7%), СД>5 лет 18 (90,0%) – 2-й группы. У обследованных больных имели место нарушения в выполнении проб на координацию: интенция при пальце-носовой пробе наблюдалась у СД<5 лет 5 (45,5%), СД>5 лет 10 (55,5%), а интенция при коленно-пяточной пробе - у СД<5 лет 4 (36,4%), СД>5 лет 6 (33,3%) больных 1-й группы. Во 2-й группе интенция при пальце-носовой пробе встречалась у СД<5 лет 8 (66,7%), СД>5 лет 14 (70,0%), при коленно-пяточной пробе - у СД<5 лет 7 (58,3%), СД>5 лет 15 (75,0%) больных. Наиболее часто выявляемая гипестезия по типу «перчаток и чулок» встречалась у СД<5 лет 12 (100,0%), СД>5 лет 20 (100,0%) больных 2-й группы и у СД<5 лет 7 (63,6%), СД>5 лет 14 (77,8%) 1-й группы.

Таким образом, клинико-неврологическое обследование показало, что объективная симптоматика чаще встречается у больных с СД 2 типа в стадии декомпенсации.

### **3.2. Анализ наличия и выраженности синдрома вегетативной дистонии.**

По данным эпидемиологических исследований, теми или иными нарушениями ВНС страдают 80-90% больных СД [17]. ВНС принимает активное участие в процессах адаптации и патогенезе СД, поэтому оценка ее состояния очень важна для выбора комплексной терапии СД.

Синдром вегетативной дистонии – это симпатические, парасимпатические, смешанные перманентные и пароксизмальные нарушения, имеющие генерализованный, преимущественно системный характер. Для понимания сущности СВД необходимо четко знать анатомо-функциональные особенности ВНС.

Основой патогенеза вегетативной дисфункции при СД 2 типа является нарушение интегративной деятельности надсегментарных вегетативных структур (лимбико-ретикулярного комплекса), в результате которой развивается дезинтеграция вегетативных, эмоциональных, сенсомоторных, эндокринно-висцеральных соотношений, а также цикла сон – бодрствование [48, 98]. СВД наиболее часто проявляется в виде эмоционально-вегетативных нарушений и затрагивает практически все органы и системы организма.

Анкетирование лиц контрольной группы показало, что балльная выраженность вегетативных признаков находится у них в пределах нормативных границ. У больных ДЭ по данным как анкеты, так и схемы СВД встречался достоверно чаще, чем в контрольной группе ( $P < 0,001$ ). По данным анкеты выраженность СВД у больных 2-х групп была одинаковой. Так, у больных 1-й группы средний балл равнялся  $33,0 \pm 0,9$ , 2-й -  $33,0 \pm 0,7$ . Однако по данным схемы выраженность СВД различалась: у больных СД 2 типа в стадии компенсации средний балл равнялся  $40,1 \pm 1,0$ , СД 2 типа в стадии декомпенсации -  $45,9 \pm 1,1$ . Полученные данные свидетельствуют о

преобладании СВД у больных СД 2 типа в стадии декомпенсации (табл. 3.4).

Таблица 3.4

Характеристика СВД по данным анкеты и схемы у обследованных больных

Показатель	Контрольная группа	1-я группа стадия компенсации – n=29	2-я группа стадия декомпенсации – n=32
СВД по анкете	8,8±0,5	33,0±0,9***	33,0±0,7***
СВД по схеме	12,1±0,7	40,1±1,0***	45,9±1,1***

Примечание \* - достоверно относительно данных контрольной группы при (\*\*\*) - P<0,001)

Выраженность СВД зависела от состояния компенсации СД. СВД независимо от типа ДЭ чаще встречался у больных в состоянии декомпенсации СД. Это означает, что декомпенсация приводит к усилению вегетативных нарушений, что проявляется ярко выраженным СВД с высокой балльной оценкой. СВД по анкете в стадии декомпенсации у больных 1-ой группы составляла 34,8±1,2, у больных 2 группы – 32,4±0,9 по сравнению с их состоянием в стадии компенсации 31,3±1,1 и 33,5±0,8 соответственно по группам. Согласно данным таблицы 3.6 значения признаков вегетативной дистонии с стадия декомпенсации у обследованных больных выражены, чем с стадия декомпенсации (табл. 3.5).

Таблица 3.5

Балльная выраженность СВД по анкете и схеме для выявления признаков вегетативной дистонии у обследованных больных в зависимости от состояния компенсации СД

Показатель	1-я группа стадия компенсации – n=29		2-я группа стадия декомпенсации – n=32	
	СД < 5 лет - n=11	СД > 5 лет - n=18	СД < 5 лет - n=12	СД > 5 лет - n=20
СВД по анкете	31,3±1,1	34,8±1,2*	33,5±0,8	32,4±0,9
СВД по схеме	37,4±1,1	42,8±1,3***	44,8±1,4	46,3±1,6

Примечание. \* - достоверно относительно состояния компенсации (\* - P<0,05; \*\*\*- P<0,001)

Далее мы проанализировали выраженность СВД у больных в зависимости от длительности СД. СВД по данным, как анкеты, так и схемы чаще встречался у пациентов с ДЭ независимо от ее типа при сроках СД более 5 лет. Согласно результатам клинических исследований, у этих больных также чаще выявлялись клинические синдромы (табл. 3.6).

Таблица 3.6

Балльная выраженность СВД по анкете и схеме у обследованных больных в зависимости от длительности СД

Показатель	1-я группа стадия компенсации – n=29		2-я группа стадия декомпенсации – n=32	
	СД < 5 лет - n=11	СД > 5 лет - n=18	СД < 5 лет - n=12	СД > 5 лет - n=20
СВД по анкете	28,3±1,2	35,8±0,9***	31,2±0,8	34,1±0,9*
СВД по схеме	35,5±1,1	42,8±1,1**	42,3±1,6	48,2±1,3**

Примечание. \* - достоверно относительно СД <5 лет (\* - P<0,05; \*\* - P<0,01; \*\*\*- P<0,001)

Количественные показатели СВД коррелировали с качественными параметрами. Вегетативные нарушения носили как перманентный, так и пароксизмальный характер. При анализе клинической семиологической структуры СВД (табл. 3.7) у всех больных обнаружены периферические вазомоторные расстройства, лабильность сердечно-сосудистой системы.

Таблица 3.7

Семиологическая структура СВД (%) у обследованных больных

Осложнение	1-я группа стадия компенсации – n=29				2-я группа стадия декомпенсации – n=32			
	СД < 5 лет - n=11		СД > 5 лет - n=18		СД <5 лет - n=12		СД > 5 лет - n=20	
Периферические вазомоторные расстройства	10	90,9	18	72,2	12	100,0	20	100,0
Метеолабильность	11	100,0	18	100,0	12	100,0	20	100,0
Лабильность сердечно-сосудистой системы	8	72,7	14	77,8	10	83,3	17	85,0
Признаки нейрогенной гипервентиляции	7	63,6	13	72,2	9	75,0	14	70,0
Гипергидроз	9	81,8	15	83,3	11	91,7	19	85,0
Вегетативно-сосудистые пароксизмы	8	72,7	17	94,4	8	66,7	18	90,0
Головные боли, склонность к обморокам	6	54,5	10	55,5	10	83,3	18	90,0
Нарушение	0	0,0	0	0,0	1	8,3	2	10,0

терморегуляции								
Нарушение функции желудочно- кишечного тракта	4	36,4	8	44,4	5	41,7	9	45,0
Нарушение сна	5	45,4	10	55,5	8	66,7	17	85,0
Психоэмоциональные расстройства	10	90,9	17	94,4	12	100,0	20	100,0
Повышенная нервно- мышечная возбудимость	1	9,1	3	16,7	4	33,3	6	30,0

Все больные отмечали склонность к покраснению лица с наличием «сосудистого ожерелья», при осмотре наблюдалась пятнистая гиперемия шеи и груди. Эти явления встречались у СД<5 лет 100,0%), СД>5 лет 100,0 больных 2-й и СД<5 лет 90,9%, СД>5 лет 100,0% - 1-й группы. Ухудшение самочувствия при смене погоды отмечали все обследованные (100,0%). Жару больные переносили хуже, чем холод. Признаки лабильности сердечно-сосудистой системы выявлены у СД<5 лет 72,7%, СД>5 лет 77,8% больных 1-й и у СД<5 лет 83,3%, СД>5 лет 85,0% 2-й группы. Пациенты жаловались на ощущение сердцебиения, лабильность сердечного ритма, артериального давления. Синдром нейрогенной гипервентиляции субъективно выражался в ощущении затруднения при дыхании, чувстве нехватки воздуха, учащённом дыхании, объективно – в нарушении глубины и частоты дыхания. Эти явления наблюдались у СД<5 лет 63,6%, СД>5 лет 13,2% пациентов 1-й и у СД<5 лет 75,0%, СД>5 лет 70,0% 2-й группы. Гипергидроз отмечался соответственно у СД<5 лет 81,8%, СД>5 лет 83,3% и СД<5 лет 91,7%, СД>5 лет 95,0% обследованных. У больных 2-й группы чаще имела место генерализованная потливость на фоне вегетативного криза. Вегетативно-сосудистые пароксизмы отмечались у СД<5 лет 72,7%, СД>5 лет 94,4%

больных 1-й и у СД<5 лет 66,7%, СД>5 лет 90,0% 2-й группы. Чаще возникали симпато-адреналовые, реже ваго-инсулярные и смешанные кризы. У СД<5 лет 83,3%, СД>5 лет 90,0% больных 2-й группы чаще наблюдались головные боли диффузного характера, более интенсивные и продолжительные, чем у пациентов 1-й группы. В то же время у СД<5 лет 54,5%, СД>5 лет 55,5% больных 1-й группы головные боли носили мигренозный характер.

Нарушение терморегуляции в виде подъёма температуры, возникающего внезапно при отсутствии соматических заболеваний, было довольно редким: у СД<5 лет 8,3%, СД>5 лет 10,0% больных 2-й группы.

Нарушение функции желудочно-кишечной системы, которые проявлялась в виде склонности к запорам (чаще) или поносам (реже), чувства вздутия в животе и болями в нем, наблюдались у СД<5 лет 36,4%, СД>5 лет 44,4% больных 1-й и у СД<5 лет 41,7%, СД>5 лет 45,0% 2-й группы больных. Нарушение сна также реже встречалось у больных 1 группы: соответственно у СД<5 лет 45,4%, СД>5 лет 55,5% и СД<5 лет 66,7%, СД>5 лет 85,0% обследованных. Это связано с психоэмоциональными расстройствами, которые имели место у 100,0% больных 2-й и у СД<5 лет 90,9%, СД>5 лет 94,4% - 1-й группы. Повышенная нервно-мышечная возбудимость проявлялась склонностью к мышечным спазмам, симптомом Хвостека, которые выявлены соответственно у СД<5 лет 9,1%, СД>5 лет 16,7%% и СД<5 лет 33,3%, СД>5 лет 30,0% пациентов.

Таким образом, анализ семиологической структуре СВД, проведенный у больных 2-х групп, выявил неодинаковую частоту встречаемости отдельных вегетативных признаков. Некоторые признаки СВД (периферические вазомоторные расстройства, лабильность сердечно-сосудистой системы, гипергидроз, вегетативно-сосудистые пароксизмы, головные боли, признаки нейрогенной гипервентиляции, повышенная

нервно-мышечная возбудимость) в двух группах встречались почти с одинаковой частотой, несколько преобладая во 2-й группе.

Таким образом СВД как по количественным признакам, так и по качественным проявлениям чаще встречается у больных СД 2 типа в стадии декомпенсации. Этот факт доказывает тесную связь СВД с ДЭ и в то же время свидетельствует о более выраженных гемодинамических расстройствах на фоне АГ и церебрального атеросклероза у больных 2-й группы.

Семиологическая структура СВД у пациентов 2-й группы характеризуется периферическими вазомоторными, сердечно-сосудистыми, желудочно-кишечными нарушениями, пароксизмальными расстройствами, а у больных 1-й группы - психоэмоциональными нарушениями. Это означает, что в целом ДЭ осложняется развитием ярко выраженного психовегетативного синдрома, однако присоединение к СД системных гемодинамических расстройств усугубляет его течение и сопровождается СВД с высокой балльной оценкой.

### 3.2.1. Результаты изучения вегетативного тонуса

Из показателей вегетативного тонуса (ВТ) изучали ЧСС, АД, оценивали потливость, состояние зрачков, блеск глаз, физическую и психическая активность и др. (табл.3.8).

Таблица 3.8

Характеристика ВТ по таблице Гийома-Вейна у обследованных больных

Показатель	Контрольная группа (n=20)	1-я группа стадия компенсации – n=29	2-я группа стадия компенсации – n=32
Рс	52,0±0,3	45,2±1,3***	65,7±0,5***
Рп	48,0±0,3	54,8±1,3***	34,3±0,5***

Примечание. \* - достоверно относительно данных контрольной группы при

(\*\*\* - P<0,001);

Осложнение	1-я группа стадия компенсации – n=29	2-я группа стадия декомпенсации – n=32
Рс	45,2±1,3***	65,7±0,5***
Рп	54,8±1,3***	34,3±0,5***

Как видно из таблицы 3.9, у лиц контрольной группы имеется исходная незначительная симпатикотония без заметных достоверных различий по показателям симпатического и парасимпатического тонуса. У больных 1-й группы наблюдается исходная незначительная парасимпатикотония. У пациентов 2-й группы в целом имеет место явная симпатикотония. Эти показатели были сопоставимы с клиническими данными: так, у больных 2-й группы отмечалась тенденция к повышению АД, сердцебиение, чувство нехватки воздуха, мышечные спазмы, гипервентиляционный синдром. Встречались и парасимпатические признаки: гиперсаливация, покраснение лица, потливость и др. Однако симпатикотония явно преобладала над парасимпатикотонией.

Далее ВТ анализировали в зависимости от состояния компенсации СД (табл. 3.9). Выявлено, что у больных 1-й группы независимо от состояния компенсации СД преобладала парасимпатикотония, а у больных 2-й группы явно превалировала симпатикотония. Следует отметить, что в состоянии декомпенсации СД вегетативные нарушения усиливаются.

Таблица 3.9

Характеристика ВТ у обследованных больных в зависимости от состояния компенсации СД

Показате	1-я группа стадия компенсации	2-я группа стадия
----------	-------------------------------	-------------------

ль	– n=29		декомпенсации – n=32	
	СД < 5 лет - n=11	СД > 5 лет - n=18	СД < 5 лет - n=12	СД > 5 лет - n=20
Рс	44,9±2,0	45,6±1,9	64,8±1,1	66,4±0,4
Рп	55,1±2,0	54,4±1,9	35,2±1,1	33,6±0,4

### 3.2.2. Результаты анализа вегетативной реактивности

Вегетативную реактивность (ВР) анализировали методом Даньини-Ашнера. Результаты пробы представлены в таблице 3.10.

Таблица 3.10

Характеристика ВР по пробе Даньини-Ашнера у обследованных больных

Показатель	Контрольная группа (n=20)		1-я группа стадия компенсации – n=29		2-я группа стадия декомпенсации – n=32	
	покой	реакт.	покой	реакт.	покой	реакт.
Вегетативная реактивность	81,1±1,0	-6,4	81,1±1,0	-4,7	84,9±1,3	-1,3

Как видно из таблицы, ВР у всех больных в целом симпатическая. При надавливании на глазные яблоки у пациентов 1-й группы наблюдалось урежение ЧСС в среднем на -4,7 ударов, 2-й - на -1,3, в контрольной группе -6,4. Полученные данные свидетельствуют о пониженной ВР в группе больных с СД 2 типа в стадии декомпенсации. Следует отметить, у некоторых больных этой группы отмечалось отсутствие замедления (симпатическая реакция), что свидетельствует об извращённой реактивности.

При сопоставлении показателей ВР у больных 2-х групп выявлено, что симпатическая направленность ее доминирует у больных 2-й группы в состоянии декомпенсации, составляя -1,1, а в состоянии компенсации -1,5 (табл. 3.11).

Таблица 3.11

Характеристика ВР у обследованных больных в зависимости от состояния компенсации СД

Показатель	1-я группа стадия компенсации – n=29			
	СД < 5 лет - n=11		СД < 5 лет - n=18	
Вегетативная реактивность	покой	реакт	покой	реакт
		80,1±1,6	-5,0	82,1±1,3
Показатель	2-я группа стадия декомпенсации – n=32			
	СД < 5 лет - n=12		СД < 5 лет - n=20	
Вегетативная реактивность	покой	реакт	покой	реакт
	85,6±1,8	-1,5	84,3±1,8	-1,1

У больных 1-й группы в состоянии декомпенсации ВР также характеризуется симпатикотонией, но гораздо менее выраженной -4,3, в то время как в состоянии компенсации этот показатель равнялся -5,0.

Таким образом, у больных обеих групп выявлена статистически достоверная симпатикотония, более выраженная во 2-й группе, особенно в состоянии декомпенсации СД. Полученные данные согласуются с результатами исследования ВТ, согласно которым у больных 2-й группы преобладает симпатикотония.

### **3.2.3. Анализ показателей вегетативного обеспечения деятельности.**

Вегетативное обеспечение деятельности (ВОД) мы анализировали с помощью ортоклиностатической пробы (ОКС). Как известно, исследование различных форм вегетативной деятельности позволяет получить информацию о функциональном состоянии ВНС, так как любую деятельность обязательно сопровождает вегетативный компонент (Вейн и др., 1998). Показатель ВОД позволяет судить об адекватном вегетативном обеспечении поведения. Результаты исследования ВОД по данным ОКС пробы, проведенного у наших пациентов, даны в таблице 3.12.

Из таблицы видны явные различия между группами. Так, у лиц контрольной группы в ответ на орто пробу через 1 мин регистрируется адекватное учащение ЧСС, реактивность ЧСС составляет +9. У больных 1-й группы учащение ЧСС составляет +6, 2-й +12, что статистически достоверно. Это говорит о том, что у лиц контрольной группы ВОД носит нормальный адекватный характер, у больных 1-й группы наблюдалась недостаточность ВОД, 2-й явная избыточность ВОД.

Аналогичным образом изменялась и реакция АД. У лиц контрольной группы в ответ на орто пробу через 1 мин наблюдалась нормальная реакция в виде подъема АД, реактивность составляла +10. У больных 1 группы отмечалось снижение АД, реактивность составила -12. У пациентов 2-й группы регистрировалось повышение АД, реактивность АД составила +22. Подобная неадекватная реакция расценивалась как нарушение ВОД.

Таблица 3.12

## Характеристика ВОД по данным ОКС у обследованных больных

Показатель		Контрольная группа (n=20)	1-я группа стадия компенсации – n=29	2-я группа стадия декомпенсации – n=32
Гориз.	ЧСС	81,0±0,7	81,1±1,0	84,9±1,3*
	АД сист.	117,3±0,9	123,5±1,4***	125,6±1,7***
	АД диас.	77,3±1,0	79,5±1,1	86,3±1,2***
Вертик. 1	ЧСС	90,7±1,1	87,2±1,6	96,1±1,4**
	АД сист.	127,0±1,0	111,9±1,6***	147,5±4,1***
	АД диас.	80,8±0,8	82,1±1,1	87,8±1,3***
3	ЧСС	92,4±1,0	86,8±1,6**	96,1±1,2*
	АД сист.	110,0±1,0	104,2±1,7**	140,6±2,9***
	АД диас.	77,8±1,1	78,9±1,2	86,3±1,3***
Гориз. 1	ЧСС	92,6±1,0	93,1±0,9	87,5±1,4**
	АД сист.	124,5±0,7	115,7±1,4***	135,9±2,5***
	АД диас.	79,3±0,7	80,7±1,0	87,4±1,2***
3	ЧСС	80,9±0,7	87,4±0,9***	86,8±1,2***
	АД сист.	117,3±0,9	114,1±1,5	137,9±2,2***
	АД диас.	77,3±1,0	81,5±1,1**	87,2±1,2***

Примечание. \* - достоверно относительно данных контрольной группы при (\* - P<0,05); \*\* - P<0,01); \*\*\* - (P<0,001); \* - достоверно относительно 1-й группы (\* - P<0,05; \*\* - P<0,01; \*\*\*- P<0,001)

Через 3 мин изучаемые параметры у лиц контрольной группы возвращались к исходным величинам. ЧСС и АД отличались от контроля у больных обеих групп, но более заметно у больных 2-й группы. Эта

парадоксальная реакция подтверждает наличие грубых нарушений в межсистемных взаимоотношениях при СВД на фоне СД и присоединившихся дисциркуляторных нарушений головного мозга.

Характер ВОД проанализирован по данным ОКС в зависимости от длительности СД.

Как видно из таблицы 3.13, более выраженные сдвиги при орто пробе отмечались у больных с длительностью СД более 5 лет. Даже через 3 мин ЧСС и АД не возвращались к исходным величинам.

Таблица 3.13

Показатели ОКС у обследованных больных в зависимости от длительности СД

Показатель		1-я группа стадия компенсации – n=29		2-я группа стадия декомпенсации – n=32	
		СД<5 лет (n=11)	СД>5 лет (n=18)	СД<5 лет (n=12)	СД>5 лет (n=20)
Гориз.	ЧСС	79,5±1,8	82,1±1,2	83,0±1,1	86,0±2,0
	АД сист.	126,6±2,4	121,6±1,7	118,5±1,3	130,0±2,4*
	АД диас.	78,9±1,5	79,9±1,4	85,8±2,0	86,7±1,6
Вертик. 1	ЧСС	84,6±2,0	88,7±2,3	91,6±1,6	98,8±1,9**
	АД сист.	119,1±2,6	107,6±1,8***	126,0±2,8	160,8±5,4***
	АД диас.	84,3±1,4	80,8±1,5	86,3±2,2	88,7±1,6
3	ЧСС	85,5±2,3	87,6±2,1	91,3±1,3	99,0±1,6***
	АД сист.	109,8±2,6	100,8±2,1**	125,0±2,4	150,1±3,8***
	АД	80,0±1,3	78,2±1,7	85,8±2,0	86,7±1,6

	диас.				
Гориз. 1	ЧСС	90,9±1,8	94,4±0,9	88,6±1,4	86,8±2,0
	АД сист.	119,8±2,4	113,2±1,7*	129,6±2,8	139,7±3,6*
	АД диас.	82,5±1,5	79,6±1,2	87,1±1,9	87,6±1,7
3	ЧСС	84,7±1,7	89,0±1,0*	86,5±1,3	87,0±1,9
	АД сист.	117,3±2,3	112,2±2,0	132,7±2,3	141,0±3,3*
	АД диас.	82,5±1,3	80,9±1,5	87,3±1,8	87,2±1,6

Примечание. \* - достоверно относительно данных СД<5 лет при (\* - P<0,05); \*\* - P<0,01); \*\*\* - (P<0,001);

Так, у больных 1-й группы АД в орто пробе через 1 мин снижалось. Реактивность АД была равна -7 у больных с длительностью СД до 5 лет, - 14 при длительности СД более 5 лет. Реактивность ЧСС составила соответственно +5 и +6. Через 3 мин мы не наблюдали возвращения показателей АД и ЧСС к исходным, что было расценено как недостаточное ВОД.

У больных 2-й группы обнаружена тенденция к избыточному ВОД, которая проявлялась тахикардией и значительным повышением АД. В частности, у больных с длительностью СД до 5 лет в орто пробе через 1 мин реактивность АД составляла +8, а реактивность ЧСС +8. У больных с длительностью СД более 5 лет реактивность АД была равна +30, а ЧСС +12. Через 3 мин не наблюдалось возвращения показателей АД и ЧСС к исходным, что было расценено нами как избыточное ВОД.

Таким образом, нарушение ВОД имело место у больных обеих групп: в 1-й группе наблюдалось недостаточное, а во 2-й - избыточное ВОД.

Полученные нами результаты позволяют судить о характере системных нарушений у больных с ДЭ.

Микроциркуляторные нарушения, обусловленные микро- и макроангиопатией при СД, проявляются отчетливо выраженной дисфункцией гипоталамо-гипофизарных структур. Симптомокомплекс клинических проявлений ДЭ характеризуется ярко выраженным СВД с симпатической и парасимпатической направленностью ВТ, ВР и ВОД, зависящих от типа ДЭ.

Различия у больных с СД 2 типа в стадии компенсации и СД 2 типа в стадии декомпенсации касаются как степени выраженности СВД, так и семиологии вегетативных расстройств, направленности ВТ, ВР и ВОД. Так, более выраженный СВД с симпатической направленностью ВТ, ВР и избыточностью ВОД наблюдался у больных 2-й группы. У пациентов 1-й группы регистрировались менее выраженные изменения со стороны вегетативных показателей с менее выраженным СВД с парасимпатической направленностью ВТ, ВР и недостаточностью ВОД.

На наш взгляд, основным патогенетическим механизмом развития СВД в сравниваемых группах больных являются, во – первых, токсические изменения на фоне СД, влияющие на степень функционирования лимбико-ретикулярных структур, а с другой стороны микроциркуляторные нарушения при дисциркуляторных расстройствах, развивающиеся при СД 2 типа в стадии декомпенсации, что и обуславливает более выраженные вегетативные расстройства. Подтверждением этого является тот факт, что выраженность СВД преобладает в группе больных с СД 2 типа в стадии компенсации, при длительности СД более 5 лет, а также при его декомпенсации. Именно дисфункция лимбико-ретикулярных структур, обусловленная воздействием токсического действия гипергликемии, связанной с богатой васкуляризацией гипоталамических структур головного мозга с их тонким реагированием на воздействие токсических агентов и лежит в основе СВД при СД, а вместе с нарушениями в

эмоционально-личностной сфере выливается в ярко выраженный психовегетативный синдром.

В основе симптомокомплекса СВД лежит выраженная тревожность в эмоциональной сфере, преобладающая при СД 2 типа в стадии компенсации. На наш взгляд, доминанта тревожности обусловлена фактором наличия СД, хронического прогрессирующего заболевания, что и создаёт патологический очаг тревожной импульсации. Подтверждением этого является тот факт, что тревожность в эмоциональной сфере преобладает при длительности СД более 5 лет, а также при его декомпенсации.

Таким образом, психовегетативный синдром при ДЭ проявляется не только клиническими изменениями в эмоциональной и вегетативной системах, но и сопровождается выраженными нарушениями в организации и формировании вегетативного регулирования. Ведущее значение при этом принадлежит состоянию повышенной эмоциональной напряженности, патологии глубинных структур.

### **3.3. Особенности нейропсихологической характеристики больных**

#### **3.3.1. Результаты изучения тревоги по тесту Гамильтона**

Тревожный синдром является облигатным для больных с СД и его осложнением – ДЭ. Актуальность выявления и контроля динамики тревожных расстройств определяется их значительной распространенностью и неблагоприятным влиянием как на соматическое состояние, так и на возможности социальной адаптации реабилитируемых больных и инвалидов.

Как видно из таблицы 3.14, показатели тревоги по тесту Гамильтона у лиц контрольной группы не превышают  $4,0 \pm 1,3$ , что свидетельствует об отсутствии тревожного состояния.

Таблица 3.14

Показатели выраженности тревоги по тесту Гамильтона  
у обследованных больных

Показатель	Контрольная группа(n=20)	1-я группа стадия компенсации – n=29	2-я группа стадия декомпенсации – n=32
Тревога	4,0±1,3	20,5±0,5***	23,8±0,6***

Примечание. \* - достоверно относительно данных контрольной группы при (\*\*\*) -  $P < 0,001$ );

Выраженность тревоги в группах обследованных больных отличалась от таковой контрольной группы. Так у больных 1-й группы средние показатели тревоги по тесту Гамильтона равнялись  $20,5 \pm 0,5$ , 2-й -  $23,8 \pm 0,6$  ( $P < 0,001$ ). Изучаемые показатели увеличивались у пациентов с ДЭ в состоянии декомпенсации СД (табл. 3.15), что подтверждает зависимость тревоги от тяжести СД.

Таблица 3.15

Показатели выраженности тревоги по тесту Гамильтона у обследованных больных в зависимости от состояния компенсации СД

Показатель	1-я группа стадия компенсации – n=29		2-я группа стадия декомпенсации – n=32	
	СД<5 лет (n=11)	СД>5 лет (n=18)	СД<5 лет (n=12)	СД>5 лет (n=20)
Тревога	19,9±0,6	21,7±0,7	22,7±1,0	24,8±0,7

Анализ выраженности тревоги в зависимости от длительности СД показал, что она усиливается при более длительном течении основного заболевания.

Так, у больных 1-й группы с длительностью СД до 5 лет средние показатели тревоги по тесту Гамильтона равнялись  $19,7 \pm 0,5$ , более 5 лет -  $20,9 \pm 0,7$ . У больных 2-й группы эти показатели были равны соответственно  $21,4 \pm 0,9$  и  $25,4 \pm 0,8$  ( $P < 0,01$ ) (табл. 3.16).

Таблица 3.16

Показатели выраженности тревоги по тесту Гамильтона у обследованных больных в зависимости от длительности СД

Показатель	1-я группа стадия компенсации – n=29		2-я группа стадия декомпенсации – n=32	
	СД<5 лет (n=11)	СД>5 лет (n=18)	СД<5 лет (n=12)	СД>5 лет (n=20)
Тревога	$19,7 \pm 0,5$	$20,9 \pm 0,7$	$21,4 \pm 0,9$	$25,4 \pm 0,8^{**}$

Примечание. \* - достоверно по сравнению с данными СД<5 лет (\*\* -  $P < 0,01$ )

Согласно условиям теста у больных с ДЭ в стадии компенсации полученные данные свидетельствовали о наличии симптомов тревоги, а у больных с ДЭ стадия декомпенсации - о наличии тревожного состояния.

Таким образом, полученные нами данные позволяют сделать вывод, что патогенез тревоги связан с реакцией больного с ДЭ на основное заболевание, каковым является СД. Подтверждением такого предположения является тот факт, что тревожность возрастает с увеличением стажа СД (более 5 лет) и состоянием декомпенсации. Результаты наших исследований согласуются с данными литературы о том, что длительность соматической патологии оказывает влияние на формирование и тяжесть тревожного синдрома. Однако одним из дополнительных факторов тревожного синдрома у обследованных больных являются дисциркуляторные нарушения у больных, на фоновое заболевание которых (СД) накладывается атеросклероз и АГ (полифакторность). В данном случае тревожный синдром, с одной

стороны, усугубляется наличием нескольких хронических фоновых заболеваний, а с другой, обусловлен дисциркуляторными нарушениями в надсегментарных вегетативных структурах, т.е. в лимбико-ретикулярном комплексе.

### 3.3.2. Результаты изучения когнитивной сферы методом экспериментально-психологических исследований

Нейропсихологическое исследование включало исследование темпа сенсомоторных реакций и внимания по таблицам Шульте. Как видно из таблицы 3.17, время, затраченное больными 1-й группы на заполнение таблицы Шульте, в среднем равнялось 43,8 с ( $P < 0,001$ ), 2-й - 48,7 с ( $P < 0,001$ ).

Таблица 3.17

Показатели таблицы Шульте у обследованных больных

Показатель	Контрольная группа (n=20)	1-я группа стадия компенсации – n=29	2-я группа стадия декомпенсации – n=32
Таблицы Шульте, с	31,8±0,5	43,8±0,6***	48,7±0,6***

Примечание. \* - достоверно относительно данных контрольной группы (\*\*\*) -  $P < 0,001$

Таким образом, темп сенсомоторных реакций и внимания по таблицам Шульте у больных отличался от контрольных показателей. У больных обеих групп выявлено замедление темпа сенсомоторных реакций и снижение скорости переключения внимания.

Далее мы сопоставили зависимость темпа сенсомоторных реакций и внимания по таблицам Шульте от длительности СД. У больных обеих

групп при длительности СД более 5 лет отмечается замедление темпа сенсомоторных реакций и внимания по таблицам Шульте различной степени выраженности. У больных 1-й группы с длительностью СД до 5 лет затраченное время в среднем составило 41,6 с, а при длительности СД более 5 лет - 45,1 с. У больных 2-й группы затраченное время в среднем было равно соответственно 45,6 с и 50,5 с (табл. 3.18).

Таким образом, у больных обеих групп при длительности СД более 5 лет регистрировалось достоверное замедление темпа сенсомоторных реакций и снижение скорости переключения внимания ( $P < 0,001$ ).

Таблица 3.18

Показатели таблицы Шульте у обследованных больных в зависимости от длительности СД

Показатель	1-я группа стадия компенсации – n=29		2-я группа стадия декомпенсации – n=32	
	СД<5 лет (n=11)	СД>5 лет (n=18)	СД<5 лет (n=12)	СД>5 лет (n=20)
Таблицы Шульте, с	41,6±0,7	45,1±0,7***	45,6±0,8	50,5±0,6***

Примечание. \* - различия между данными СД<5 лет и СД>5 лет достоверны (\*\*\*) -  $P < 0,001$

Нейропсихологическое исследование включало исследование активности внимания и памяти с помощью пробы «Запоминание 10 слов» по методике А. Р. Лурия.

В контрольной группе кратковременная память равнялась 7,3 слов, долговременная - 8,7 слов, а продуктивность запоминания составляла 86,9. У больных 1-й группы кратковременная память равнялась 5,2, долговременная - 5,8, а продуктивность запоминания составляла 65,1. У больных 2-й группы эти показатели составили соответственно 3,7, 4,9 и 50,5 (табл. 3.19).

Таблица 3.19

Исходные показатели пробы на запоминание 10 слов у обследованных больных

Группа обследованных	Кратковременная память	Долговременная память	Продуктивность запоминания
Контрольная (n=20)	7,3±0,1	8,7±0,2	86,9±0,3
1-я группа стадия компенсации – n=29	5,2±0,1 28,7%	5,8±0,1 33,4%	65,1±0,3 25,1%
2-я группа стадия декомпенсации – n=32	3,7±0,1 49,3%	4,9±0,1 43,6%	50,5±0,3 41,8%

Примечание. в % представлены данные, отражающие степень увеличения или уменьшения показателя по отношению к контрольной группе.

Таким образом, у больных 1-й группы выявлено снижение кратковременной памяти на 28,7%, долговременной памяти на 33,4%, продуктивности запоминания на 25,1%. У больных 2-й группы изучаемые показатели снижались более значительно: так, кратковременная память на 49,3%, долговременная - на 43,6%, продуктивность запоминания - на 41,8%.

## ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ III

Основной целью настоящего исследования было изучить клинико-вегетативных показателей диабетической энцефалопатии при сахарном диабете 2 типа в зависимости от стадии компенсации и длительности СД 2 типа. В исследование были включены 61 больных с диабетической энцефалопатией: находившиеся на лечении в РСНПМЦ Эндокринологии в отделениях Сахарный диабет и сонное апноэ. Срок наблюдения больных составил с 2015-2017гг. Средний возраст пациентов составил  $66,3 \pm 9,2$  лет, из них 26 (42,6 %) мужчин (средний возраст  $67,4 \pm 6,6$  лет) и 35 (57,4 %) женщин (средний возраст  $65,7 \pm 4,8$  лет).

Клинико-неврологические показатели были выражены у пациентов в стадия декомпенсации и длительности СД более 5 лет. Установлено, что показатели когнитивные сферы были снижены у пациентов в стадии декомпенсации и при их длительности СД более 5 лет. Уровень вегетативных показателей превалировал в группе пациентов в стадии декомпенсации, с длительностью СД более 5 лет. У больных с СД 2 типом в стадии компенсации до 5 лет корреляционной связь между гликированным гемоглобином и показателями вегетативной реактивностью составило  $r=0,73$  (прямая сильная), компенсации более 5 лет  $r=0,56$  (достоверные прямые корреляции средней силы) и декомпенсации до 5 лет  $r=0,78$  (прямая сильная), декомпенсации более 5 лет  $r=0,93$  (прямая сильная).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследование были включены 61 больных с диабетической энцефалопатией: находившиеся на лечении в РСНПМЦ Эндокринологии в отделениях Сахарный диабет и сонное апноэ. Срок наблюдения больных составил с 2015-2017гг. Средний возраст пациентов составил  $66,3 \pm 9,2$  лет, из них 26 (42,6 %) мужчин (средний возраст  $67,4 \pm 6,6$  лет) и 35 (57,4 %) женщин (средний возраст  $65,7 \pm 4,8$  лет). Все обследованные больные разделены на две группы в зависимости от длительности заболевания и по степени компенсации: 1-я группа стадия компенсации (n=29): СД 2 типа до 5 лет - n=11, СД 2 типа более 5 лет - n=18 и 2-я группа стадия декомпенсации (n=32): СД 2 типа до 5 лет - n=12, СД 2 типа более 5 лет - n=20. Полиорганные осложнения СД у больных обеих групп чаще встречались такие осложнения СД как полинейропатия, ретинопатия и нефропатия. Так, в 1-й группе СД<5 лет полинейропатия имела место у 10 (90,9%), 1-й группе СД>5 лет 18 (100,0%), нефропатия - у СД<5 лет 2 (18,2%), СД>5 лет 6 (33,3%) больных. Во 2-й группе полинейропатия наблюдалась у СД<5 лет 12 (100,0%), СД>5 лет 20 (100,0%), нефропатия у СД<5 лет 6 (50,0%), СД>5 лет 14 (70,0%) больных. Ретинопатия встречалась в двух группах практически с одинаково частотой: у СД<5 лет 6 (54,5%), СД>5 лет 16 (88,9%) больных 1-й и у СД<5 лет 9 (75,0%), СД>5 лет 16 (80,0%) больных 2-й группы. Диабетическая стопа выявлялась у СД<5 лет 1 (8,3%), СД>5 лет 2 (10,0%) больных 2-й и у СД<5 лет 0 (0,0%), СД>5 лет 1 (5,5%) 1-й группы. Катаракта СД<5 лет 1 (8,3%), СД>5 лет 3 (15,0%) и гепатопатия СД<5 лет 2 (16,6%), СД>5 лет 2 (10,0%) наблюдались только у 2-й группы больных. Кардиопатия чаще встречалась у больных 2-й группы: соответственно СД<5 лет 1 (8,3%), СД>5 лет 2 (10,0%). Снижение в когнитивной сфере в виде снижения памяти

наблюдалось у СД<5 лет 5 (45,5%), СД>5 лет 16 (88,9%) больных 1-й и у СД<5 лет 11 (91,7%), СД>5 лет 20 (100,0%) – 2-й группы ( $P<0,01$ ), снижение внимания соответственно у СД<5 лет 5 (45,5%), СД>5 лет 13 (72,2%) и СД<5 лет 10 (83,3%), СД>5 лет 20 (100,0%) пациентов ( $P<0,05$ ). Все объективные симптомы достоверно чаще встречались у больных 2-й группы. Так, центральный парез VII пары черепно-мозговых нервов имел место у СД<5 лет 6 (54,5%), СД>5 лет 13 (72,2%) больных 1-й и у СД<5 лет 10 (83,3%), СД>5 лет 18 (90,0%) – 2-й группы. Все больные отмечали склонность к покраснению лица с наличием «сосудистого ожерелья», при осмотре наблюдалась пятнистая гиперемия шеи и груди. Эти явления встречались у СД<5 лет 100,0%), СД>5 лет 100,0% больных 2-й и СД<5 лет 90,9%, СД>5 лет 100,0% - 1-й группы. Ухудшение самочувствия при смене погоды отмечали все обследованные (100,0%). Жару больные переносили хуже, чем холод. Признаки лабильности сердечно-сосудистой системы выявлены у СД<5 лет 72,7%, СД>5 лет 77,8% больных 1-й и у СД<5 лет 83,3%, СД>5 лет 85,0% 2-й группы. Пациенты жаловались на ощущение сердцебиения, лабильность сердечного ритма, артериального давления. Синдром нейрогенной гипервентиляции субъективно выражался в ощущении затруднения при дыхании, чувстве нехватки воздуха, учащённом дыхании, объективно – в нарушении глубины и частоты дыхания. Эти явления наблюдались у СД<5 лет 63,6%, СД>5 лет 13,2% пациентов 1-й и у СД<5 лет 75,0%, СД>5 лет 70,0% 2-й группы. Гипергидроз отмечался соответственно у СД<5 лет 81,8%, СД>5 лет 83,3% и СД<5 лет 91,7%, СД>5 лет 95,0% обследованных. У больных 2-й группы чаще имела место генерализованная потливость на фоне вегетативного криза. Вегетативно-сосудистые пароксизмы отмечались у СД<5 лет 72,7%, СД>5 лет 94,4% больных 1-й и у СД<5 лет 66,7%, СД>5 лет 90,0% 2-й группы. ВР у всех больных в целом симпатическая. При надавливании на глазные яблоки у пациентов 1-й группы наблюдалось урежение ЧСС в среднем на -4,7 ударов, 2-й - на -1,3, в контрольной

группе -6,4. Полученные данные свидетельствуют о пониженной ВР в группе больных с СД 2 типа в стадии декомпенсации. Следует отметить, у некоторых больных этой группы отмечалось отсутствие замедления (симпатическая реакция), что свидетельствует об извращённой реактивности.

При сопоставлении показателей ВР у больных 2-х групп выявлено, что симпатическая направленность ее доминирует у больных 2-й группы в состоянии декомпенсации, составляя -1,1, а в состоянии компенсации -1,5. Анализ выраженности тревоги в зависимости от длительности СД показал, что она усиливается при более длительном течении основного заболевания. Так, у больных 1-й группы с длительностью СД до 5 лет средние показатели тревоги по тесту Гамильтона равнялись  $19,7 \pm 0,5$ , более 5 лет -  $20,9 \pm 0,7$ . У больных 2-й группы эти показатели были равны соответственно  $21,4 \pm 0,9$  и  $25,4 \pm 0,8$  ( $P < 0,01$ ). Нейропсихологическое исследование включало исследование активности внимания и памяти с помощью пробы «Запоминание 10 слов» по методике А. Р. Лурия. У больных 1-й группы кратковременная память равнялась 5,2, долговременная - 5,8, а продуктивность запоминания составляла 65,1. У больных 2-й группы эти показатели составили соответственно 3,7, 4,9 и 50,5.

## ВЫВОДЫ

1. Клинико-неврологические показатели были выражены у пациентов в стадии декомпенсации и длительности СД более 5 лет.
2. Установлено, что показатели когнитивные сферы были снижены у пациентов в стадии декомпенсации и при их длительности СД более 5 лет.
3. Уровень вегетативных показателей превалировал в группе пациентов в стадии декомпенсации, с длительностью СД более 5 лет.
4. У больных с СД 2 типом в стадии компенсации до 5 лет корреляционной связь между гликированным гемоглобином и показателями вегетативной реактивностью составило  $r=0,73$  (прямая сильная), компенсации более 5 лет  $r=0,56$  (достоверные прямые корреляции средней силы) и декомпенсации до 5 лет  $r=0,78$  (прямая сильная), декомпенсации более 5 лет  $r=0,93$  (прямая сильная).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1) Изучение вегетативного тонуса, анализ вегетативной реактивности и показателей вегетативного обеспечения деятельности является информативным методом в диагностике вегетативной дисфункции. Использование нагрузочных проб дает дополнительную информацию о состоянии центрального звена вегетативной регуляции: реактивности и вегетативного обеспечения.

2) Нейропсихологическое обследование пациентов с ДЭ необходимо проводить в начало заболевания и во время реабилитационного периода (периоды стационарного и амбулаторного наблюдения) врачам-специалистам с целью мониторингования состояния когнитивных функций (ранней диагностики при СД 2 типа с диабетической).

3) Экспериментально-психологические исследования можно рекомендовать для применения в повседневной практике врачей неврологических отделений и сосудистых центров с целью раннего выявления когнитивных расстройств и контроля эффективности терапии последующих постинсультных когнитивных нарушений.

## СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Всероссийской конференции «оказание скорой медицинской и неотложной медицинской помощи раненым и пострадавшим при массовом поступлении» 3-й съезд врачей Неотложной медицины (К 125-летию С.С. Юдина) 6–7 ОКТЯБРЯ 2016 ГОДА. Москва — 2016. Д.Д. Усманова., Х.Х. Хажобакиев. «Сравнительный анализ показателей синдрома вегетативной дистонии у пациентов с диабетической энцефалопатией при сахарном диабете 2-го типа» с. 152.
2. «Nevrologiya»—3(67), Т.: 2016. Усманова Д.Д., Хажобакиев Х.Х. Особенности патогенеза развития диабетической энцефалопатии. с. 38-41.
3. Медицинские этюды. Нижний Новгород, Россия. 16-17 марта 2016 года. Д.Д. Усманова, Х.Х. Хажобакиев. Анализ наличия и выраженности синдрома вегетативной дистонии у пациентов с диабетической энцефалопатией при сахарном диабете 2-го типа. с.167.
4. Школа В.М. Бехтерева: от истоков до современности Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 160-летию со дня рождения Владимира Михайловича Бехтерева и 110-летию Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева. – СПб, 2017. Усманова Д.Д., Хажобакиев Х.Х. Гемодинамические особенности мозгового кровообращения у пациентов с диабетической энцефалопатией. с. 452-453.
5. International Scientific and Practical Conference “WORLD SCIENCE” № 7(23), Vol.5, July. Dubai, UAE. 2017. Маджидова Ё. Н., Усманова Д. Д., Хажобакиев Х. Х. Состояние мозгового кровообращения у пациентов с диабетической энцефалопатией при сахарном диабете 2 типа. с. 39.
6. XXII World congress on Parkinson`s disease and related disorders. Ho Chi Minh City, Vietnam.2017. Khajibakiev Khakim. Diagnostic markers in the pathogenesis of parkinsonism syndrome development in chronic brain.

## УКАЗАТЕЛЬ ЛИТЕРАТУРЫ

### **I. Произведения Президента Республики Узбекистан Ш.М. Мирзиёева.**

1. Мы все вместе построим свободное, демократическое и процветающее Государство Узбекистан. Выступление на торжественной церемонии вступления в должность Президента Республики Узбекистан на совместном заседании палат Олий Мажлиса. – Ташкент, Узбекистан. 2016. – 56с.

### **II. ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА**

2. Александр Черней, Алсато Файез. ВЕГЕТАТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ. // Міжнародний неврологічний журнал. – 2013. – №4. – С. 603–610.

3. Бабах. В.Н. Стратегия лечения и особенности клиники психических расстройств и психосоциальных проблем у больных сахарным диабетом / В.Н. Бабах // Міжнародний ендокрінологічний журнал. – 2005. – №1. – С. 92–98.

4. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Лечение сахарного диабета и его осложнений: Рукво для врачей. М.: Медицина, 2005. 510 с.,

5. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Лечение сахарного диабета и его осложнений: Рукво для врачей. М.: Медицина, 2005. 510 с.

6. Варакута. Е.Ю. Структурные изменения сетчатки глаза на ранней стадии аллоксанового диабета при действии света высокой интенсивности : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук : 03.00.25 / Е.Ю. Варакута. –Томск: СГМУ, 2002. – 174 с.

7. Захаров В.В., Сосина В.Б. Когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом. Неврол журн 2009;4:54—8.
8. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте. Метод. пособ. для врачей. М., 2005;71 с.
9. Локшина А.Б., Захаров В.В. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии. Неврол журн 2006;11(Прил. 1):57—64.
10. Маркин С.П. Восстановительное лечение больных, перенесших инсульт. – М., 2009. – 126 с.
11. Маркин С.П. Неврологические проявления сахарного диабета / С.П. Маркин // CONSILIUM MEDICUM. Приложение Неврология/ревматология – М., 2011. – №1. – С. 60–63.
12. Маркин С.П. Неврологические проявления сахарного диабета / THE JOURNAL OF NEUROSCIENCE of V.M. Mankovskyi' 2015, ТОМ 3, № 1. – С. 105-109.
13. Мищенко. Т.С. Сахарный диабет и цереброваскулярные заболевания / Т.С. Мищенко, В.Н. Перцева, В.Н. Мищенко // Новости медицины и фармации. – 2010. – № 6. – С. 16–20.
14. Мументалер М. Неврология. М.: МЕД пресс-информ, 2007. 920 с.

### **III. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА**

15. Новиков Ю.А. Физиология и патология эндотелия / Ю.А. Новиков // Сибирский медицинский журнал. – 2005. – №1. – С. 5–10.
16. Пашковська Н.В. Гистопатологические особенности эндотелиальной дисфункции сосудов микроциркуляторного русла головного мозга при диабетической энцефалопатии / Н.В. Пашковська // Морфологія. – 2008. – Т. 2, №1. – С. 86–90.
17. Родинський О.Г. Механізми формування ураження центральної і периферичної нервової системи за умови експериментального цукрового

- діабету / О.Г. Родинський, В.А. Гузь // Медичні перспективи. – 2009. – Т. 14, №3. – С. 4–13.
18. Северина А.С. Нарушение системы гемостаза у больных сахарным диабетом / А.С. Северина, М.В. Шестакова // Сахарный диабет. – 2004. – №1. – С. 62–67.
19. Сосина В.Б., Захаров В.В., Яхно Н.Н. Недементные когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом 2 типа. Неврол журн 2010;4.
20. Строков И.А., Моргоева Ф.Э., Строков К.И. и др. Терапевтическая коррекция диабетической полиневропатии и энцефалопатии Актовегином. РМЖ 2006;9:698—703.
21. ТОВАЖНЯНСКАЯ Е.Л. Нарушение ауторегуляции мозгового кровотока как фактор развития мозговых дисциркуляций при сахарном диабете II типа / Е.Л. ТОВАЖНЯНСКАЯ, О.И. ДУБИНСКАЯ, И.О. БЕЗУГЛАЯ, М.Б. НАВРУЗОВ // Міжнародний неврологічний журнал. – 2012. – №4. – С. 43–47.
22. Чугунова А. Цереброваскулярные заболевания и сахарный диабет 2 типа / Л.А. Чугунова, П.Р. Камчатное, А.В. Чугунов, М.В. Шестакова // Сахарный диабет. – 2006. – №1. – С. 34–40.
23. Чугунова Л.А. Ранняя диагностика хронической ишемии мозга с применением современных иммуновоспалительных маркеров и инструментальных методов у больных сахарным диабетом: пособие для врачей / Л.А. Чугунова, И.В. Семенова, М.В. Шестакова. – М., 2007. – С. 6–7.
24. Шишкова В.Н. Взаимосвязь развития метаболических и когнитивных нарушений у пациентов с сахарным диабетом, предиабетом и метаболическим синдромом / В.Н. Шишкова // CONSILIUM MEDICUM. Приложение Неврология/ ревматология. – М., 2010. – №1. – С. 36–42.
25. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. Неврол журн 2006;11(Прил. 1):4—12.
26. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. Деменции: Рук-во для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2011;264 с.

#### IV. ЗАРУБЕЖНАЯ ЛИТЕРАТУРА

27. Augustina M.A., Brands A.M. et al. Cerebral dysfunction in type 1 diabetes: effects of insulin, vascular risk factors and blood-glucose levels. *Eur J Pharmacol* 2004;490:159—68.
28. Beckman J.A. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management / J.A. Beckman, M.A. Creager, P. Libby // *JAMA*. – 2002. – Vol. 287. – P. 2570–2581.
29. Bezdedko PA, Gorbacheva EB. Epidemiologiya i chastota sakharnogo diabeta [Epidemiology and frequency of diabetes mellitus]. *Mizhnarodnii endokrinologichnii zhurnal* [International endocrinology journal]. 2006;4:76-80.
30. Biessels G.J., Kappelle A.C., Bravenboer B. et al. Cerebral function in diabetes mellitus. *Diabetologia* 1994;37:643—50.
31. Biessels G.J., van der Heide L.P., Kamal A. et al. Ageing and diabetes: implications for brain function. *Eur J Pharmacol* 2002;441:1—14.
32. Bingham E.M., Hopkins D., Smith D. et. al. The role of insulin in human brain glucose metabolism: an 18-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography study. *Diabetes* 2009;51:3384—90.
33. Brands AM, Biessels GJ, Kappelle LJ, et al. Utrecht Diabetic Encephalopathy Study Group. Cognitive functioning and brain MRI in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus: a comparative study [Text]. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007;23(5):343-350.
34. Brownly M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001;414:813—20.
35. Bruce D.G., Casey G.P., Drange V. et al. Cognitive impairment, physical disability and depressive symptoms in older diabetic patients: the Fremantle Cognition in Diabetes Study. *Diab Res Clin Pract* 2003;61:59—67.
36. Bruce D.G., Casey G.P., Drange V. et al. Cognitive impairment, physical disability and depressive symptoms in older diabetic patients: the Fremantle Cognition in Diabetes Study. *Diab Res Clin Pract* 2003;61:59—67.

37. Cai. X.J. C-peptide and diabetic encephalopathy / X.J. Cai, Xu H.Q., Lu Y. // Clin Med Sci J. – 2011. – Vol. 26 (2). – P. 119–125.
38. Cardoso S., Santos M.S., Seica R. et al. Cortical and hippocampal mitochondria bioenergetics and oxidative status during hyperglycemia and/or insulin-induced hypoglycemia. *Biochim Biol Acta* 2010;1802:942—51.
39. Chengxuan. Qiu. Retinal and Cerebral Microvascular Signs and Diabetes / Qiu Chengxuan, Cotch Mary Frances, Sigurdsson Sigurdur, Garcia Melissa, [et al.] // *Diabetes*. – 2008. – Vol. 57. – P. 1645–1650.
40. Christine. Maric-Bilkan. Microvascular disease precedes the decline in renal function in the streptozotocin-induced diabetic rat / Maric-Bilkan Christine, Flynn Elizabeth R., Chadel Alejandro R. // *Am J Physiol Renal Physiol*. – 2012. – Vol. 302– P. 308–315.
41. Cicero. F.M. Diabetes mellitus, neurological pathology, diagnostic position / F.M. Cicero // *Jam*. – 2004. – Vol. 12. – P. 713–719.
42. Cosway R., Strachan M.W., Dougall A. et al. Cognitive function and information processing in type 2 diabetes. *Diab Med* 2001;18:803—10.
43. Curb J.D., Rodriguez B.L., Abbott R.D. et al. Longitudinal association of vascular and Alzheimer's dementias, diabetes, and glucose tolerance. *Neurology* 1999;52:971—5.
44. De Bresser J., Reijmer Y.D., van der Berg E. et al. Microvascular determinants of cognitive decline and brain volume change in elderly patients with type 2 diabetes. *Dement Geriatr Dis* 2010;30(5):381—6.
45. Efimova IY, Belokopytova NV, Triss SV. Perfuziya golovnogo mozga pri arterial'noy gipertenzii, assotsirovannoi s sakharnym diabetom 2 tipa [Perfusion of brain in arterial hypertension associated with diabetes mellitus of type 2]. *Klinicheskaya meditsina [Clinical medicine]*. 2007;85(3):33-37.
46. Ehrlich Samantha. Patients diagnosed with diabetes are at increased risk for asthma, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary fibrosis, and pneumonia but not lung cancer. // *Diabetes Care* 2009.

47. Ferguson SC, Blane A, Wardlaw J, et al. Influence of an early-onset age of type 1 diabetes on cerebral structure and cognitive function [Text]. *Diabetes Care*. 2005;28(6):1431-1437.
48. Freychet P. Insulin receptors and insulin actions in the nervous system. *Diab Metab Res Rev* 2006;16(6):390—2.
49. Gagnon // *Neurol. Res.* – 2004. – Vol. 26 (5). – P. 567–572.
50. Gispen W.H., Biessels G.J. Cognition and synaptic plasticity in diabetes mellitus. *Eur J Pharmacol* 2000;223:656—8.
51. Gold SM, Dziobek I, Sweat V, et al. Hippocampal damage and memory impairments as possible early brain complications of type 2 diabetes [Text]. *Diabetologiya*. 2007;50(4):711-9.
52. Gregg W.E., Brown A.A. Cognitive and physical disabilities and aging-related complications of diabetes. *Clin Diab* 2003;21:113—8.
53. Grodstein F., Chen J., Wilson R.S. et al. Type 2 diabetes and cognitive function in community-dwelling elderly women. *Diab Care* 2001;24:1060—5.
54. Inoue K, Matsumoto M, Shono T, et al. Increased intima media thickness and atherosclerotic plaques in the carotid artery as risk factors for silent brain infarcts [Text]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2007;16(1):14-20.
55. Jason. D. Huber. Streptozotocin-induced diabetes progressively increases blood-brain barrier permeability in specific brain regions in rats / Huber Jason D., VanGilder Reyna L., Houser Kimberly A. // *AJP-Heart Circ Physiol.* – 2006. – Vol. 291. – P. 2660–2668.
56. Kalmijn S., Feskens E.J.M., Launer L.J. et al. Glucose intolerance, hyperinsulinaemia and cognitive function in a general population of elderly men. *Diabetologia* 1995;38:1096—102.
57. Kamal A., Biessels G.J., Urban I.J. et al. Hippocampal synaptic plasticity in streptozotocin-diabetic rats: impairment of long-term depression. *Neurosci* 2007;90:737—45.
58. Kanaya A.M., Barrett-Connor E., Gildengorin G. et al. Change in cognitive function by glucose tolerance status in older adults: a 4-year

prospective study of the Rancho Bernardo study cohort. Arch Int Med 2004;164:1327—33.

59. Kold C.T., Seaquist E.R. Cognitive dysfunction and diabetes mellitus. Endocrine Rev 2008;29(4):494—511.

60. Korf ES, White LR, Scheltens P, et al. Brain aging in very old men with type 2 diabetes: the Honolulu-Asia Aging Study [Text]. Diabetes Care. 2006;29(10):2268-2274.

61. Kyung. Y.Lee. Arterial Pulsatility as an Index of Cerebral Microangiopathy in Diabetes / Y. Lee Kyung, Young H. Sohn, Jong S. Baik. // Stroke. – 2000. – Vol. 31. – P. 1111–1115.

62. Latha Velayudhan. Risk of developing dementia in people with diabetes and mild cognitive impairment / Latha Velayudhan, Michaela Poppe, Nicola Archer // BJP. – 2010. – Vol. 196. – P. 36–40.

63. Liu Y.W., Liu L., Lu S.S. et al. Impaired amyloid beta-degrading enzymes in brain of streptozotocin-induced diabetic rats. J Endocrin Invest 2010; PubMed, PMID 20414044.

64. Makar T.K., Rimpel-Lamhaouar K., Abraham D.G. et al. Antioxidant defence systems in the brains of type II diabetic mice. J Neurochem 1995;65:287—91.

65. Mancini Marco, Filippelli Mario. Respiratory muscle function and hypoxic ventilator control in patients with type I diabetes. // Chest 1999;115;1553-1562.

66. Mankovsky B.N., Metzger B.E., Molitch M.E. et al. Cerebrovascular disorders in patients with diabetes mellitus. J Diab Compl 1997;10:228—42.

67. Manschot S.M., Augustina M.A., Brands A. et al. Brain magnetic resonance imaging correlates of impaired cognition in patients with type 2 diabetes. Diab Care 2006;55:1106—13.

68. Manschot S.M., Biessels G.J., de Valk H. et al. Metabolic and vascular determinations of impaired cognitive performance and abnormalities of brain

magnetic resonance imaging in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007;50(11):2388—97.

69. Manschot SM, Biessels GJ, Valk H de, et al. Utrecht Diabetic Encephalopathy Study Group. Metabolic and vascular determinants of impaired cognitive performance and abnormalities on brain magnetic resonance imaging in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2007;50(11):2388-2397.

70. Manschot SM, Brands AM, Grond van der J, et al. Brain magnetic resonance imaging correlates of impaired cognition in patients with type 2 diabetes. Utrecht Diabetic Encephalopathy Study Group [Text]. *Diabetes*. 2006; 55(4):1106-13.

71. McGuire L.C., Ford E.S., Ajani U.A. The impact of cognitive functioning on mortality and the development of functional disability in older adults with diabetes: the second longitudinal study on aging. *BMC Geriatrics* 2006;6(8):58—62.

72. Messier C. The relationships between atherosclerosis, heart disease, type 2 diabetes and dementia / C. Messier, N. Awad, M. Gagnon // *Neurol. Res.* – 2004. – Vol. 26 (5). – P. 567–572.

73. Mizutini M. Accelerated death of retinal microvascular cells in human and experimental diabetic retinopathy / M. Mizutini, T. S. Kern, M. Lorenzi // *Am. J. Ophthalmol.* – 1994. – Vol. 122, №3. – P. 393–403.

74. Moldovanu I. Profilul vegetativ motor metodă de investigație a tulburărilor neurovegetative în scop diagnostic și științific. // Institutul de Neurologie și Neurochirurgie, Centrul de Cefalee și Tulburări Vegetative USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra de Neurologie, Asociația de Cefalee și Durere din Republica Moldova Institutul de Dezvoltare a Societății Informaționale, Chișinău 2010.

75. Morris M.C. Vitamin E and Cognitive Decline in Older Persons / M.C. Morris, D.A. Evans, J.L. Bienias, C.C. Tangney // *Archives of Neurol.* – 2002 – Vol. 59. – P. 1125–1132.

76. Musen G. Cognition and brain imaging in type 1 diabetes [Text]. *Curr Diab Rep.* 2008;8(2):132-137.
77. Myronenko M.O., Myronenko T.V. Diabetic encephalopathy. *Curierul medical/ April 2013, Vol. 56, No. 2.* 27-34.
78. Pasquier F, Boulogne A, Leys D, et al. Diabetes mellitus and dementia. *Diabetes Metab.* 2006;32(5):403-14.
79. Ryle C., Leow C.K., Donaghy M. Nonenzymatic glycation of peripheral and central nervous system proteins in experimental diabetes mellitus. *Muscle Nerve* 1997;20:577—84.
80. Sakaki. V. Retinopathy in diabetic (KKA gamma) mice: diabetic microvascurar changes to the retina in KKA gamma mice revealed by light and electron microscopy / V. Sakaki, H. Nakamura, T. Shimada, H. Kibamura, [et al.] // *Jpn. J. Ophthalmol.* – 1996. – Vol. 40, №3. – P. 317–328.
81. Sarkela. T.M. The modulation of oxygen radical production by nitric oxide in mitochondria / T.M. Sarkela, J. Berthiaume, S. Elfering, A.A. Gybina // *J of Biol Chem.* – 2001. – Vol. 276. – P. 6945–6949.
82. Seaquist E.R., Damberg G.S. et al. The effect of insulin on in vivo cerebral glucose concentrations and rates of glucose transport/metabolism in humans. *Diabetes* 2008;50:2203—9.
83. Sherene. M. Shenouda. Altered Mitochondrial Dynamics Contributes to Endothelial Dysfunction in Diabetes Mellitus / Shenouda Sherene M., Widlansky Michael E., Chen Kai, [et al.] // *Circulation.* – 2011. – Vol. 124. – P. 444–453.
84. Stewart. C. Ferguson. Cognitive Ability and Brain Structure in Type 1 Diabetes / Ferguson Stewart C., Blane Annette, Perros Petros. // *Diabetes.* – 2003. – Vol. 52. – P. 149–156.
85. The DCCT/EDIC study research groop. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Engl J Med* 2007;356:1842—52.
86. Toth C., Schmidt A.M., Tuor U.I. et al. Diabetes, leukoencephalopathy and rage. *Neurobiol Dis* 2006;23:445—61.

87. Tronko ND, Orlenko VL. Po materialam 42 kongressa evropeyskoy assotsiatsii po izucheniyu diabeta [Materials of the 42nd Congress of European Association for Study of Diabetes]. *Zdorovy Ukrainy*. 2006;21:210-241.
88. Vein AM, Voznesenckaya TG, Golubev VL, et al. *Depressia v nevrologicheskoi praktike* [Depression in neurological practice]. M.: Meditsina, 1998;126.
89. Vijayakumar. T.M. Mechanism Linking Cognitive Impairment and Diabetes mellitus / T.M. Vijayakumar, G.B.N. Sirisha, M.D. Farzana Begam, M.D. Dhanaraju // *Europ J Appl Sciences*. – 2012. – Vol. 4(1). – P. 1–5.
90. Vinik E., Hayes R. The development and validation of the Norfolk QoL-dn, a new measure of patients' perception of the effects of diabetes and diabetic neuropathy. // *Diabetes technology and therapeutics* Volume 7, Number 3, 2005
91. Volchegorskiy IA, Mester NV, Zotova OG. Prediktory diabeticheskoy entsefalopatii [Predictors of diabetic encephalopathy]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* [Journal of neurology and psychiatry of S. S. Korsakov]. 2006;9:48-52.
92. Wang. M. A morphological study of the vessels in experimental diabetic rats / M. Wang, Y.H. Wang // *Chung Hua Yen Ko Tsa Chih*. – 1999. – Vol. 25, №8. – P. 31–34.
93. Welsh B., Wecker L. Effects of streptozotocin-induced diabetes on acetylcholine metabolism in rat brain. *Neurochem Res* 1991;16:453—60.
94. Wessels A.M., Simsek S., Remijnse P.L. et al. Voxel-based morphometry demonstrates reduced gray matter density on brain MRI in patients with diabetic retinopathy. *Diabetologia* 2006;49(10):2474—80.
95. Williams. E. Electron microscopical studies of vessels in diabetic peripheral neuropathy / E Williams, W R Timperley, J D Ward, [et al.] // *J Clin Pathol*. – 2000. – Vol. 33. – P. 462–470.
96. Ziegler D., Movsesyan L., Mancovsky B. et al. Treatment of symptomatic polyneuropathy with Actovegin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2009;32:1479—84.