

ШТЕМБЕРГ ЛЮБОВЬ ВАЛЕРЬЕВНА

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

14.01.11 - нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (и.о. ректора – д.м.н., профессор А.Б. Ходжаян)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой
неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики
Федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования «Ставропольский государственный
медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации (г. Ставрополь)

Карпов Сергей Михайлович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, доцент кафедры
психиатрии и неврологии медицинского института
Федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования «Орловский государственный
университет им. И.С. Тургенева» (г. Орел)

Евзельман Михаил Адольфович

доктор медицинских наук, профессор кафедры
неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики
Федерального государственного автономного образовательного
учреждения высшего образования "Российский национальный
исследовательский медицинский университет
имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения
Российской Федерации (г. Москва)

Камчатнов Павел Рудольфович

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России), г. Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д.6/8.

Защита диссертации состоится «__» мая 2021 года, в __ час на заседании Диссертационного совета Д 208.067.01 при ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (614990, Пермский край, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26) и на сайте vak.minobrnauki.gov.ru, с авторефератом на сайте <http://www.psma.ru>.

Автореферат разослан «__» _____ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук, доцент

Шулятникова Оксана Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Сахарный диабет (СД) продолжает оставаться одной из актуальных проблем мировой медицины. В 2010 году во всем мире было зафиксировано 239,3 млн. человек, страдающих данной патологией. К 2025 г. их количество составит 380 млн. и 435 млн. - в 2030 г. [Шустов С.Б., 2012, Stankov K. et al., 2018]. Общая численность пациентов с СД в Российской Федерации в 2017 г. составила 4,5 (3,06 %) млн. человек, из них: СД 1 типа 256,1 (5,7 %) тыс., СД 2 типа 4,15 (92,1 %) млн., другие типы СД 83,8 (1,9 %) тыс. человек [Дедов И. И. и др., 2017, Bhagat A.K. et al., 2019]. Актуальность проблемы сахарного диабета 1 типа несомненна в связи с высокой медико-социальной значимостью диабета, поражающего преимущественно людей молодого возраста и вызывающего осложнения со стороны зрительной системы с возможностью развития слепоты [Дедов И. И., Шестакова М.В., 2016]. Доказано, что при сахарном диабете поражаются все структуры органа зрения. Однако, до сих пор нет систематизированных данных о воздействии данного заболевания на проводящий отдел оптической системы. Научные публикации по данной проблеме в изучаемой отечественной и зарубежной литературе настолько фрагментарны, что не позволяют должным образом визуализировать обширность проблемы диабетического поражения всего оптического пути. Ведущей проблемой СД является энцефалопатия, формирующая когнитивные нарушения, снижающие качество жизни (КЖ) пациентов, приводящая к инвалидизации [Ротканк М.А., 2018, Самойлова Ю.Г. и др., 2020, Zhao X. et al., 2017, Foland-Ross L.C. et al., 2018]. Это, в свою очередь, порождает поиск различных методов диагностики с целью раннего выявления диабетических осложнений и позволяет провести анализ результатов восстановительной терапии с применением препаратов альфа-липоевой кислоты (АЛК) [Mijnhout G.S. et al., 2012, Frantseva A. P. et al., 2016]. Проведение данной терапии требует использования высокочувствительных неинвазивных объективных методов исследования нервной системы. В этой связи полученные результаты могут способствовать выявлению доклинических форм у больных с наличием осложнений СД 1 типа.

Степень разработанности темы исследования. Результаты последних исследований выявили, что проведение ранней восстановительной терапии позволяет изменить течение заболевания и предотвратить осложнения, которые возникают при СД. Тем не менее, не проводились исследования, позволяющие в полной мере охарактеризовать влияние патогенетической терапии на патофизиологические изменения при патологии зрительного анализатора, когнитивной дисфункции, где в основе могут лежать иммунологические нарушения, связанные с процессами демиелинизации. Недостаточность и фрагментарность освещения данной проблемы в современной литературе и необходимость поиска способов раннего выявления и оценки эффективности терапии зрительных и когнитивных расстройств

при сахарном диабете 1 типа дает основание считать постановку решения проблемы актуальной задачей.

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

Задачи исследования:

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

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

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

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

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

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

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

Комплексное восстановительное лечение с использованием АЛК позволило уточнить положительный эффект на нейрофизиологические показатели когнитивных изменений с учетом показателей эндогенной волны P300 и шкал-опросников.

Теоретическая значимость полученных результатов работы. В результате исследования было уточнено, что патологией зрительного анализатора у больных, страдающих СД 1 типа, является нарушение проводимости нервного импульса по проводящим путям зрительного анализатора, в результате чего преимущественно страдает цветовой спектр видимого света по сравнению с черно-белым (ЧБ). Также большое внимание было отведено когнитивным расстройствам у пациентов с учетом стажа заболевания. Дана оценка динамике нейрофизиологических показателей вызванных потенциалов на фоне проводимой комплексной восстановительной терапии.

Практическая значимость полученных результатов работы. Внедрение в практическое здравоохранение результатов нейрофизиологических исследований позволяет предотвратить раннюю инвалидизацию и сохранить КЖ пациентов, страдающих СД 1 типа.

Внедрение результатов диссертации. Результаты диссертационной работы внедрены и используются в лечебно-профилактической работе неврологического и эндокринологического отделений ГБУЗ СК ГKB №3 г. Ставрополя. Полученные в проведенном исследовании результаты используются в лекционном курсе, на практических занятиях со студентами, врачами-интернами, клиническими ординаторами на кафедрах неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики (зав. кафедрой - доктор медицинских наук, профессор С.М. Карпов); эндокринологии и детской эндокринологии с курсом ДПО (зав. кафедрой - кандидат медицинских наук, доцент Александрович Г.А.) ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России.

Методология и методы исследования. Научная методология исследования базируется на комплексном рассмотрении проблемы поражения зрительного анализатора и когнитивных расстройств, а также ранней восстановительной терапии у пациентов, страдающих СД 1 типа. Методологической базой послужили современные труды российских и зарубежных авторов по теоретическим и практическим вопросам распространенности диабетических осложнений, этиопатогенетических механизмов развития, их ранней коррекции и своевременного лечения. Данная работа представляет прикладное научное исследование, выявляющее осложнения на ранних стадиях диагностического поиска и лечения больных сахарным диабетом 1 типа. В проводимой работе было проведено раннее выявление осложнений СД 1 типа, включающее комплекс нейрофизиологических исследований с использованием зрительных и когнитивных вызванных потенциалов головного мозга, а также когнитивное тестирование.

Основные положения, выносимые на защиту:

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

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

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

Связь диссертационной работы с научными программами. Работа выполнена в рамках комплексной темы НИР ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России (номер государственной регистрации АААА-А19-119013190092-4), одобрена решением ЛЭК университета.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертационное исследование по поставленной цели, решенным задачам и полученным результатам соответствует паспорту специальности 14.01.11 - нервные болезни.

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

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

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

Личный вклад автора в получении результатов. Личный вклад соискателя включает в себя непосредственное участие на всех этапах проведения исследования, включающих в себя поиск научной информации, обследование пациентов, обработка первичной медицинской документации, анализ результатов исследований основной и контрольной группы, а также статистическая обработка данных. Самостоятельно проведен поиск и подробный анализ современной научной литературы по изучаемой проблеме, написание статей по результатам

работы. Лично диссертантом резюмированы полученные данные, изложены выводы и практические рекомендации.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, из них три - в рецензируемых журналах, входящих в перечень, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки, одна – в журнале, индексируемом в реферативных базах данных зарубежных информационно-аналитических систем (Scopus).

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа представлена рукописью объемом 135 страниц компьютерной верстки и состоит из: введения; обзора литературы; описания материалов и методов исследования; трех глав собственных исследований; заключения; выводов; практических рекомендаций и списка литературы. Текст иллюстрирован 24 рисунками, 21 таблицами, клиническими примерами. Библиографический указатель включает в себя 257 источников, из них 83 отечественных и 174 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

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

Исследование включало в себя 2 визита с интервалом между ними в 30 дней. 1 визит включал в себя тщательный сбор и анализ жалоб, анамнеза, объективный неврологический осмотр, лабораторную диагностику, выполнение нейрофизиологических исследований, заполнение специализированных шкал и опросников до проводимой терапии с использованием альфа-липоевой кислоты. 2 визит включал лабораторную диагностику, выполнение зрительных и когнитивных вызванных потенциалов, нейропсихологическое тестирование после лечения препаратами АЛК (рис.1).

Простое динамическое сравнительное рандомизированное исследование



Рис 1. Дизайн исследования

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

Критериями невключения явились: наличие в анамнезе перенесенных нейроинфекций или черепно-мозговых травм, подтвержденной гиперчувствительности к препаратам АЛК, онкопатологии, сердечно-сосудистой, почечной или печеночной недостаточности, беременности и периода лактации, травм глаза. В качестве сравнения использовалась группа контроля, в которую вошли 30 условно здоровых молодых людей возрастом от 18 до 45 лет (20 женщин, 10 мужчин) с неизменным цветоощущением, остротой зрения не ниже 1,0, не имеющих какой-либо другой соматической патологии. Группа была сформирована для сравнения результатов показателей нейрофизиологических исследований.

Распределение больных по полу, возрасту, стажу заболевания представлено в таблице 1.

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

Возраст	18-25 лет	26-35 лет	36-45 лет
Женщины n=65	10 (18,4%)	25 (20,1%)	30 (26,4%)
Мужчины n=38	8 (9,8%)	12 (13,7%)	18 (14,5%)
Всего n=103	18 (28,2%)	37 (33,8%)	48 (40,9%)
Средняя продолжительность заболевания	4,6	8,7	9,3

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

Клиническое обследование больных СД 1 типа включало в себя тщательный сбор жалоб и анамнеза, клинико-неврологический осмотр, консультации эндокринолога, офтальмолога, кардиолога и нефролога. Лабораторная диагностика включала в себя выполнение общего анализа крови и мочи, определение биохимических показателей крови, уровня глюкозы, гликированного гемоглобина, липидограммы, уровня антител (АТ) к основному белку миелина (ОБМ) в крови. Для выявления неврологических нарушений у данной категории пациентов были применены нейрофизиологические методы исследования с использованием когнитивных вызванных потенциалов (КВП) и зрительных вызванных потенциалов на черно-белый и цветной СШП. При проведении ЗВП мы использовали красно-желтый (КрЖ) и монохроматический зелено-черный СШП. Нейрофизиологическое исследование с использованием вызванных потенциалов выполнялось на аппарате «Нейрон – Спектр - 4/ ВПМ», производитель ООО «НейроСофт», г. Иваново. Проведена оценка нейропсихологических тестирований (Монреальская шкала когнитивной оценки (MoCA), теста запоминания (ТЗ) 10 слов). Степень демиелинизации периферических нервов оценивалась с помощью иммунологического определения содержания АТ к ОБМ в крови. Оценка КЖ проводилась с помощью опросника MOS SF-36, включающего в себя определенный перечень вопросов, позволяющих интерпретировать определенные сферы здоровья.

Комплекс медикаментозных мероприятий включал в себя назначение инсулинотерапии в суточной дозе $38,0 \pm 2,4$ ЕД, витаминов группы В в виде внутримышечных инъекций в количестве 2 мл и препаратов альфа-липоевой кислоты в дозировке 600 мг в сочетании с 200 мл 0,9% изотонического раствора хлорида натрия в виде внутривенных инфузий в течение 10 дней с последующим применением таблетированной формы данного препарата в прежней дозе однократно утром перорально перед завтраком в течение 1 месяца. Оценивали зрительные и

когнитивные расстройства при поступлении пациента в эндокринологическое отделение до проведения терапии и через 30 дней после начала лечения.

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

Результаты и обсуждения

В проведенной диссертационной работе отмечено, что у пациентов с СД 1 типа были выявлены общая и мышечная слабость в 91 (88,3%), повышенная утомляемость в 89 (86,4%) случаях, возникающие после незначительных физических и умственных нагрузок. Также была зафиксирована сухость во рту в ночное время у 78 (75,7%), повышенная раздражительность у 77 (74,8%), снижение массы тела у 76 (73,8%), нарушение аппетита у 69 (67%), зуд кожи у 67 (65%), полиурия у 65 (63,1%) пациентов. Отмечена цефалгия в 56 (54,4%) случаях, была верифицирована диссомния у 45 (43,7%), парестезии в конечностях у 40 (38,3%) пациентов. Наиболее значимыми были отмечены клинические проявления со стороны зрительной и когнитивной сфер, должным образом, были зафиксированы снижение концентрации внимания у 67 (65%), амнезия как на прошлые, так и на текущие события у 55 (53,4%) человек, также наблюдалось снижение зрения в 51 (49,5%), «мелькание мушек», «пелены», «тумана» перед глазами в 39 (37,9%), слезотечение в 31 (30,1%), метаморфозии в 11 (10,7%) случаях.

При детальном клинико-неврологическом обследовании в 26 (25,2%) случаях были выявлены когнитивные нарушения, которые расценены как проявления энцефалопатии. Диагноз был установлен в соответствии с классификацией О.С. Левина (2006). Таким образом, в 19 случаях диагностирована I стадия заболевания, в 7 – II стадия. Клиническими проявлениями явились когнитивная недостаточность, астенические расстройства и очаговый неврологический дефицит. Во время проведения неврологического осмотра у данных пациентов среди очаговых симптомов при исследовании черепно-мозговых нервов были

выявлены недостаточность конвергенции, анизокория. При оценке сухожильных рефлексов было зафиксировано незначительное их оживление, нечеткая анизорефлексия. При исследовании координаторных проб отмечалось снижение устойчивости и неуверенность при выполнении. Также выявлены эмоционально-личностные расстройства, среди которых доминировали раздражительность, эмоциональная лабильность, тревожные и депрессивные черты.

Распределение больных энцефалопатией отражено в таблице 2.

Таблица 2 - Распределение больных энцефалопатией в зависимости от степени выраженности субъективной симптоматики

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

При комплексном осмотре врачом-неврологом, окулистом, проведении нейрофизиологического обследования в 37 (35,9%) случаях была диагностирована оптическая нейропатия. Основными клиническими проявлениями явились снижение остроты зрения, «мелькание мушек», «пелены», «тумана» перед глазами, слезотечение, периодически возникающие метаморфозии. Распределение пациентов ДОН отражены в таблице 3.

Таблица 3 - Распределение больных диабетической зрительной нейропатией в зависимости от степени выраженности субъективной симптоматики

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

У 33 (32%) обследуемых была выявлена диабетическая полинейропатия, основными проявлениями явились парестезии, реже – слабость и боли в дистальных отделах конечностей, усиливающиеся преимущественно в ночные часы. При проведении неврологического осмотра у

данной категории пациентов были зафиксированы умеренное снижение сухожильных рефлексов, нарушение поверхностной чувствительности в виде снижения болевой, температурной или вибрационной чувствительности по полиневритическому типу, а также мышечно-суставного чувства. Также было выявлено легкое снижение силы мышц, гиперестезия в дистальных отделах нижних конечностей.

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

Анализируя вышеперечисленные данные, мы пришли к выводу о том, что выявление неврологических осложнений должно начинаться на более ранних этапах. Таким образом, проведенные нами нейрофизиологические и иммунологические исследования позволят расширить диагностический поиск по выявлению первых признаков зрительных и когнитивных нарушений (КН) и проведения соответствующей патогенетической терапии.

В настоящей работе мы использовали метод регистрации ЗВП на СШП, где анализу подвергался поток нервных импульсов, поступающих в кору головного мозга. Интерпретируя полученные нами результаты, можно сделать вывод о том, что увеличение пиковой латентности (ПЛ) волны P100 при исследовании на ЧБ СШП отмечено у 20 (19,4%) исследуемых. В среднем ПЛ составила 123,0 (117,0; 124,0) мс и была статистически значимо больше, чем в контрольной группе (102,0 (101,0; 103,0) мс). Следует отметить, что увеличение латентного периода доминировало у больных, стаж которых превышал более 7 лет. ПЛ волны P100 на КрЖ СШП была статистически значимо увеличена по сравнению с группой контроля и составила 146,0 (145,0; 148,0) мс. Увеличенные показатели данного потенциала были отмечены у 82 (79,6%) обследуемых. Значительное уменьшение амплитуды волны P100 было выявлено у всех пациентов с данной патологией независимо от длительности заболевания. Полученные результаты на зелено-черный (ЗЧ) СШП также позволили выявить статистически значимое увеличение пиковой латентности P100. Данные изменения были отмечены у 85 (82,5%) обследованных и наблюдались у больных со стажем заболевания более 3 лет. Амплитуда волны N75 - P100 была статистически значимо снижена (2,3 (2,0; 3,0) мкВ). Результаты ЗВП на ЧБ и цветной шахматные паттерны представлены в таблице 4.

Таблица 4 - Результаты зрительных вызванных потенциалов на черно-белый и цветной сменяющиеся шахматные паттерны и контрольной группы (Me (Q1:Q3))

Период	Больные с СД 1 типа до лечения (n=103)	Контрольная группа (n=30)	Уровень p
ПЛ волны P100 (мс) на ЧБ СШП	123,0 (117,0; 124,0)	102,0 (101,0; 103,0)	p=0,000
Амплитуда волны P100 (мкВ) на ЧБ СШП	2,5 (1,5; 3,0)	8,0 (7,7; 8,4)	p=0,000
ПЛ волны P100 (мс) на КрЖ СШП	146,0 (145,0; 148,0)	102,0 (101,0;103,0)	p=0,001
Амплитуда волны P100 (мкВ) КрЖ СШП	2,5 (1,5; 3,0)	8,0 (7,7; 8,4)	p=0,000
ПЛ волны P100 (мс) на ЗЧ СШП	141,0 (139,0; 144,0)	102,0 (101,0; 103,0)	p=0,000
Амплитуда волны P100 (мкВ) на ЗЧ СШП	2,3 (2,0;3,0)	8,0 (7,7; 8,4)	p=0,000

При проведении корреляционного анализа получены высокие коэффициенты корреляции стажа заболевания с показателем ПЛ на цветной и ЧБ СШП. На рис.2 приводим в пример высокую степень прямой зависимости пиковой латентности (0,883, p=0,000) и обратной связи амплитуды P100 (-0,669, p=0,000) на ЧБ СШП от стажа заболевания.

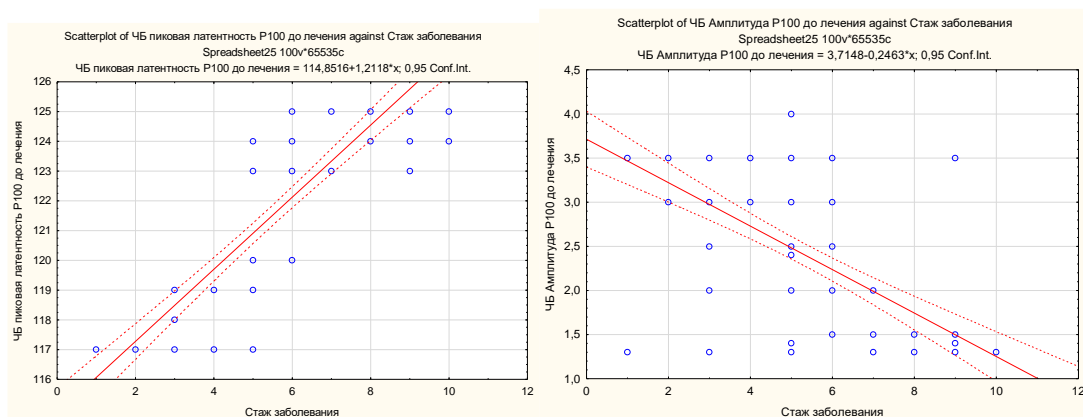


Рисунок 2 - Корреляционная зависимость пиковой латентности волны P100 и амплитуды волны на черно-белый сменяющийся шахматный паттерн от стажа заболевания

Интерпретируя результаты на ЧБ СШП пришли к выводу о том, что изменение показателей основных пиков волн наблюдается должным образом у пациентов со стажем заболевания более 7 лет.

Внутригрупповой анализ продемонстрировал статистически значимую разницу у пациентов с осложнениями СД 1 типа в виде оптической нейропатии, энцефалопатии, и полинейропатии (табл. 5).

Таблица 5 - Результаты зрительных вызванных потенциалов на черно-белый, красно-желтый и зелено-черный сменяющиеся шахматные паттерны у пациентов с СД 1 типа

Период	p	Больные с осложнениями СД 1 типа (n=70)	Больные без осложнений СД 1 типа (n=33)
Пиковая латентность P100 (мс) на ЧБ СШП до лечения	0,001	124,0 (123,0; 125,0)	117,0 (117,0; 118,0)
Амплитуда P100 (мкВ) на ЧБ СШП до лечения	0,001	2,0 (1,4;3,0)	3,0 (3,0; 3,5)
Пиковая латентность P100 (мс) на КрЖ СШП	0,03	147,0 (146,0; 149,0)	145,0 (145,0; 145,0)
Амплитуда P100 (мкВ) на КрЖ СШП	0,001	2,0 (1,4; 3,0)	3,0 (3,0; 3,5)
Пиковая латентность P100 (мс) на ЗЧ СШП	0,04	142,0 (141,0; 144,0)	139,0 (138,0; 141,0)
Амплитуда P100 (мкВ) на ЗЧ СШП	0,001	2,0 (2,0; 4,0)	3,0 (2,5; 3,5)

Достаточно высокий процент обследуемых (более 80%) с измененными показателями на цветной СШП позволяет использовать методику с применением данного паттерна на диагностическом этапе доклинических проявлений осложнений СД 1 типа при оценке состояния зрительного анализатора.

В нашем исследовании всем больным было определяли концентрацию антител IgG к ОБМ в сыворотке крови. Установлено, что показатель концентрации АТ IgG к ОБМ в исследуемой группе составил 199,0 (195,0; 201,0) мкг/мл, что статистически значимо ($p=0,002$) превышает уровень концентрации данных антител в контрольной группе - 48,0 (48,0; 48,0) мкг/мл. Концентрация IgG к основному белку миелина у пациентов с наличием осложнений сахарного диабета (200,0 (199,0; 201,0)) была статистически значимо выше по сравнению с группой без осложнений (195,0 (195,0; 195,0)). Отмечена прямая положительная корреляционная зависимость ($k=0,45$, $p=0,0013$) между увеличением ПЛ на цветной СШП и повышением концентрации IgG.

Оценка когнитивной сферы проводилась с использованием методики Р300 на звуковой стимул, Монреальской шкалы оценки когнитивных функций, теста запоминания 10 слов. Результаты представлены в таблице 6.

Таблица 6 - Показатели когнитивной сферы пациентов с СД 1 типа в сравнении с контролем до лечения

Показатели	р	Пациенты с СД 1 типа (n=103)	Контрольная группа (n=30)
Тест запоминания 10 слов (1 воспроизведение)	0,000	2,0 (2,0; 4,0)	8,0 (8,0; 9,0)
Тест запоминания 10 слов (2 воспроизведение)	0,000	3,0 (3,0; 4,0)	9,0 (8,0; 9,0)
Тест запоминания 10 слов (3 воспроизведение)	0,000	6,0 (5,0; 6,0)	9,5 (9,0; 10,0)
Тест запоминания 10 слов (4 воспроизведение)	0,000	7,0 (7,0; 7,0)	10,0 (10,0; 10,0)
МоСА (количество баллов)	0,013	23,0 (22,0; 25,0)	27,0 (26,0; 28,0)
Пиковая латентность Р300	0,001	344,0 (342,0; 347,0)	312,0 (311,0; 313,0)
Амплитуда Р300	0,012	6,9 (6,6; 7,1)	7,5 (7,3; 7,6)

По результатам методики Р300 было выявлено, что в 74 (71,8%) случаях анализ эндогенной волны Р300 до проводимой терапии отметил увеличение ПЛ, которое составило 344,0 (342,0; 347,0) мс (контрольная группа – 312,0 (311,0; 313,0) мс). Амплитуда данного потенциала на предъявленный стимул в 56 (54,4%) случаях была снижена и в среднем составила 6,9 (6,6; 7,1) мкВ (контроль - 7,5 (7,3; 7,6) мкВ). При статистическом анализе показателей когнитивной сферы в зависимости от наличия осложнений у данной категории больных выявлена статистически значимая разница по МоСА - тесту, ТЗ 10 слов и пиковой латентности Р300 у пациентов с осложнениями заболевания (таблица 7).

Таблица 7 - Сравнение показателей когнитивной сферы у пациентов с СД 1 типа в зависимости от наличия осложнений

Показатели	Достоверность, р	Больные с осложнениями СД 1 типа (n=70)	Больные без осложнений СД 1 типа (n=33)
Тест запоминания 10 слов (1 воспроизведение)	0,672	2,0 (2,0; 4,0)	2,0 (2,0; 2,0)
Тест запоминания 10 слов (2 воспроизведение)	0,011	4,0 (3,0; 4,0)	3,0 (3,0; 3,0)
Тест запоминания 10 слов (3 воспроизведение)	0,042	6,0 (5,0; 6,0)	6,0 (6,0; 6,0)
Тест запоминания 10 слов (4 воспроизведение)	0,003	7,0 (6,0; 7,0)	7,0 (7,0; 7,0)
МоСА (количество баллов)	0,014	23,0 (22,0; 23,0)	25,0 (25,0; 25,0)
Пиковая латентность Р300	0,022	345,0 (344,0; 347,0)	341,0 (340,0; 342,0)
Амплитуда Р300	0,548	6,9 (6,6; 7,0)	6,9 (6,6; 7,1)

В этой связи у данной категории пациентов нами выявлены КН, сопровождающиеся повышением ПЛ Р300 и снижением амплитуды волны данного потенциала. При наличии осложнений когнитивные функции становятся статистически значимо хуже.

Результаты исследований по показателям ЗВП и КВП позволяют отметить, что у больных при длительном течении диабета наблюдается дисметаболическая дисфункция, приводящая к распространению демиелинизирующих процессов, что проявляется увеличением пиковой латентности, в результате чего наблюдается снижение ответной корковой реакции на предъявляемый стимул, что выражается уменьшением амплитуды пиков вызванных потенциалов.

Полученные данные по опроснику MOS SF-36 продемонстрировали (рис. 3), что у пациентов с СД 1 типа снижены все показатели психического и физического компонентов здоровья в связи с заболеванием.

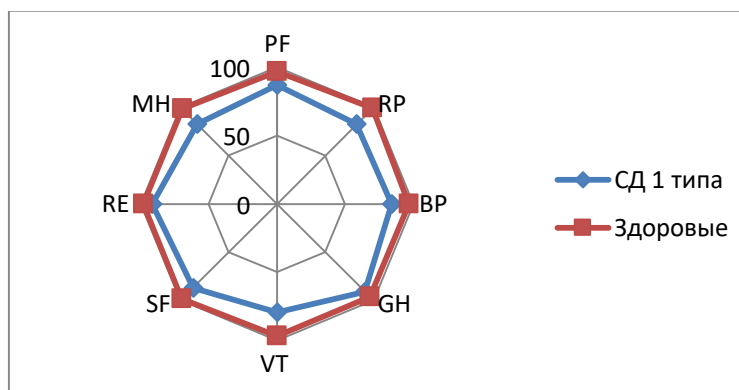


Рисунок 3 - Диаграмма показателей качества жизни пациентов с СД до лечения в сравнении со здоровыми лицами

Нами была исследована динамика лабораторных, клиничко-нейрофизиологических и нейропсихологических показателей до и после лечения. Комплекс медикаментозных мероприятий включал назначение инсулинотерапии, витаминов группы В и препаратов тиоктовой кислоты. Были строго соблюдены все требования, предъявляемые комитетом по фармакологии Российской Федерации и клинической апробацией фармацевтических препаратов такого рода.

При изучении нейрофизиологических показателей зрительной функции на ЧБ СШП, позволяющих оценить черно-белое восприятие и проведение нервного импульса в системе фоторецепторов (палочек), зафиксировано, что в основной группе больных после проведения лечения препаратами АЛК отмечено статистически значимое уменьшение пиковой латентности

волны P100 (116,0 (115,0; 117,0) мс), увеличение амплитуды данного потенциала (7,7 (7,1; 8,3) мкВ). Полученные нами результаты отражены в таблице 8.

Таблица 8 - Сравнительный анализ зрительных вызванных потенциалов у пациентов с СД 1 типа до и после лечения

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

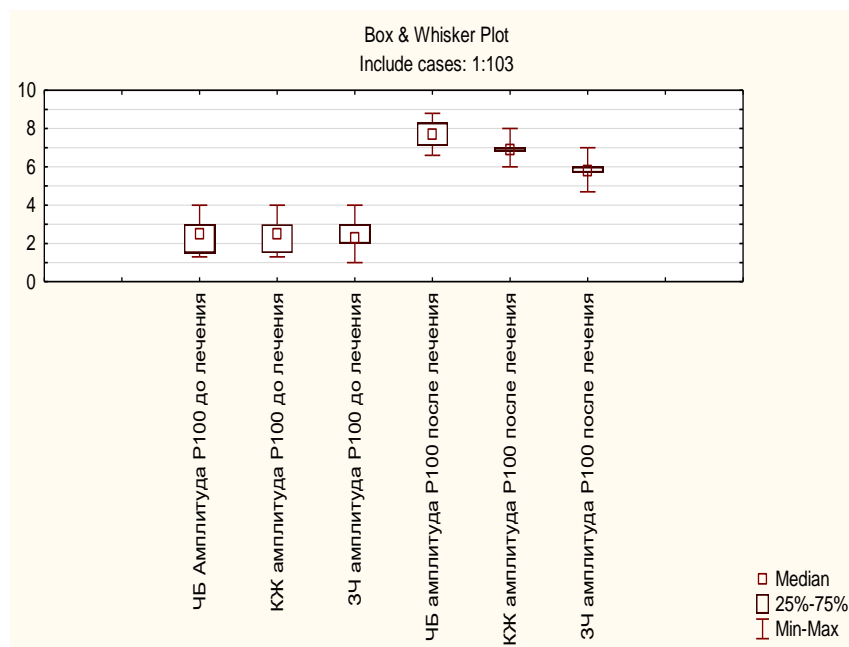


Рисунок 4 - Диаграммы размаха амплитуды волны P100 до и после проводимой восстановительной терапии

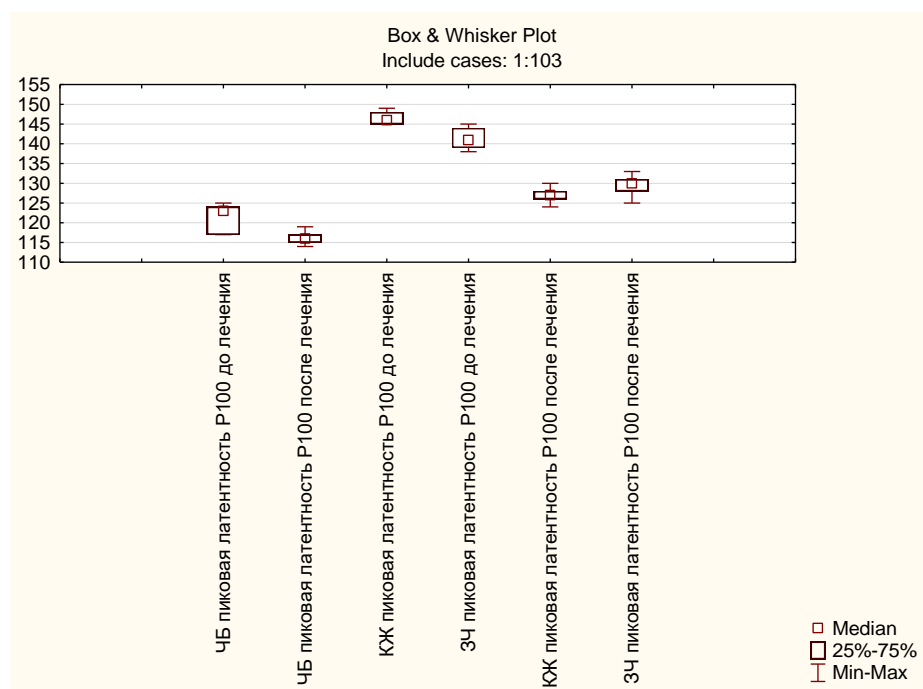


Рисунок 5 - Диаграммы размаха пиковой латентности волны P100 до и после проводимой восстановительной терапии

Как показано на рисунках 4, 5 наиболее диагностически значимыми зафиксированы данные ЗВП на цветной СШП. КрЖ сменяющийся шахматный паттерн отметил патофизиологические изменения в системе фоторецепторов (колбочек), формирующих цветное зрение. В основной группе пациентов после проводимой фармакотерапии с использованием тиоктовой кислоты было зафиксировано статистически значимое снижение ПЛ волны P100 со 146,0 (145,0; 148,0) до 127,0 (126,0; 128,0) мс, увеличение амплитуды данной волны на предъявленный стимул с 2,5 (1,5; 3,0) до 6,9 (6,8; 7,0) мкВ. Полученные данные на ЗЧ СШП после проведения лечения с применением АЛК демонстрируют статистически значимое уменьшение латентного периода (130,0 (128,0; 131,0) мс) и увеличение амплитуды волны P100 до 5,8 (5,7; 6,0) мкВ.

Результаты проведенного нами нейрофизиологического исследования выявили значимое воздействие препаратов тиоктовой кислоты на показатели ПЛ и амплитуды волны P100 у больных, страдающих СД 1 типа.

При проведении иммунологического исследования по определению концентрации АТ IgG к ОБМ установили, что данный показатель в исследуемой группе после лечения составил 102,0 (101,0; 103,0) мкг/мл, что значимо ниже, чем до применения АЛК (199,0 (195,0; 201,0) мкг/мл) (рис.6).

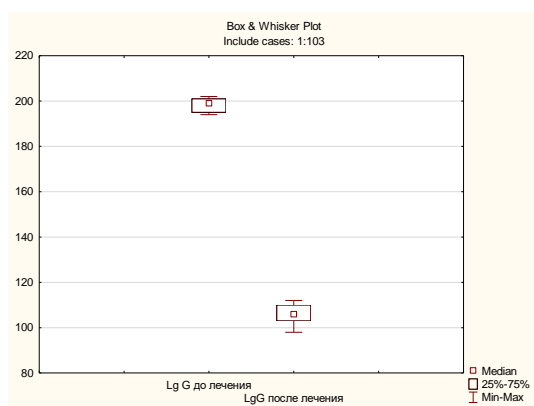


Рисунок 6 - Диаграммы размаха антител IgG к основному белку миелина пациентов с СД 1 типа

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

В результате использования МоСА-теста нами было уточнено, что после лечения препаратами тиоктовой кислоты показатели когнитивной сферы увеличились с 23,0 (22,0; 25,0) до 25,0 (24,0; 26,0) баллов, неизменными остались данные лишь в 4 (3,9%) случаях (рис.7).

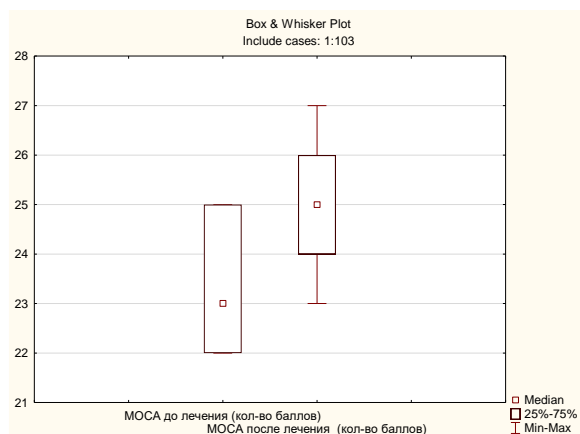


Рисунок 7 - Диаграммы размаха результатов МоСА теста до и после лечения

Полученные результаты теста запоминания слов выявили статистически значимое улучшение отсроченного воспроизведения слов (рис.8).

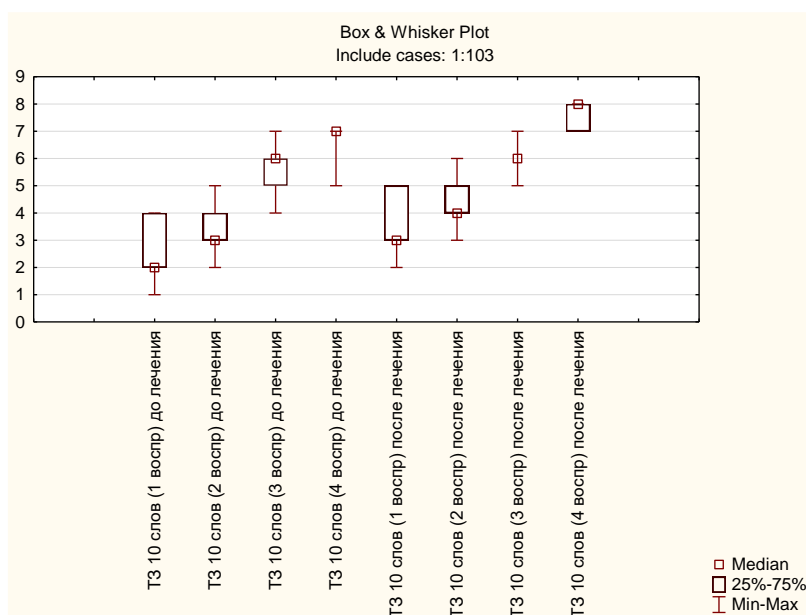


Рисунок 8 - Диаграммы размаха теста отсроченного воспроизведения слов до и после лечения

Анализ результатов КВП выявил закономерность комплексного воздействия препаратов альфа-липоевой кислоты на показатели основных компонентов ответа у всех больных основной группы.

Проведенное нами научное исследование выявило, что использование тиоктовой кислоты при ранних признаках КН дает положительный исход. В этой связи полученные данные позволяют оценивать эффективность проводимой фармакотерапии.

По результатам опросника MOS SF-36 после проведения восстановительной фармакотерапии показатели всех шкал, характеризующих физический и психический компонент КЖ, дали статистически значимое увеличение (рис.9).

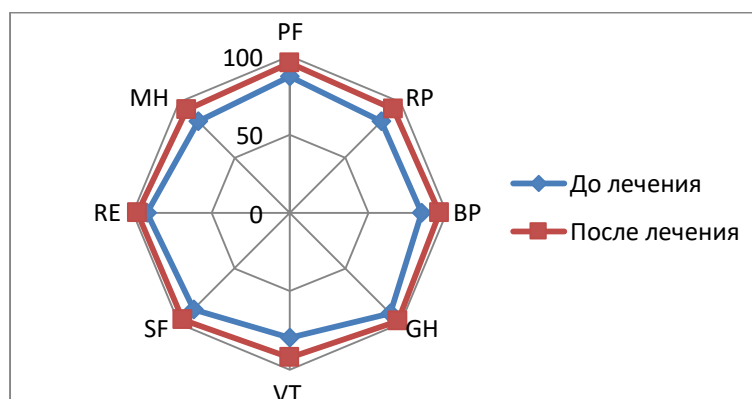


Рисунок 9 - Результаты оценки качества жизни у больных СД 1 типа до и после проведенного комплексного лечения с применением альфа-липоевой кислоты

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

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

ВЫВОДЫ

1. Среди обследованных больных с сахарным диабетом 1 типа в 26 (25,2%) случаях были выявлены когнитивные нарушения как проявления энцефалопатии, у 37 (35,9%) пациентов - оптическая нейропатия, клинические проявления которых подтверждались высоким уровнем титров антител IgG к основному белку миелина и при нейрофизиологическом исследовании зрительных и когнитивных вызванных потенциалов.

2. Критериями ранней диагностики начальных проявлений диабетической оптической нейропатии является увеличение пиковой латентности и снижение амплитуды волны P100 при исследовании зрительных вызванных потенциалов на красно-желтый и монохроматический зелено-черный сменяющиеся шахматные паттерны при неизмененных показателях на черно-белый паттерн.

3. Нейрофизиологический метод исследования когнитивных вызванных потенциалов с оценкой пиковой латентности и амплитуды ответа волны P300 является наиболее чувствительным в диагностике когнитивных нарушений у больных с СД 1 типа относительно оценки субъективных жалоб и использования когнитивных шкал-опросников.

4. Восстановительная терапия с использованием альфа-липоевой кислоты статистически значимо улучшает показатели качества жизни и объективное состояние когнитивного статуса пациентов с сахарным диабетом 1 типа, что проявляется оптимизацией нейрофизиологических когнитивных вызванных потенциалов с уменьшением пиковой латентности и увеличением амплитуды ответа волны P300.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У лиц молодого возраста рекомендуется проведение исследования зрительных вызванных потенциалов на черно-белый и цветной сменяющиеся шахматные паттерны с целью оценки ранних нарушений в структуре зрительного анализатора как проявления процессов демиелинизации.

2. Использование комплексной терапии с применением препаратов альфа-липоевой кислоты позволяет снизить возможные осложнения у пациентов с когнитивной дисфункцией и зрительными нарушениями при сахарном диабете 1 типа.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ
ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Штемберг, Л. В. Исследование зрительного анализатора на сменяющийся цветной шахматный паттерн у больных с сахарным диабетом 1 типа / С. М. Карпов, А. П. Францева, Н. А. Белякова, Л. В. Штемберг [и др.] // Фундам. исслед. – 2013. – № 12-3. – С. 486-490 (перечень ВАК).

2. Штемберг, Л. В. Оценка качества жизни при сахарном диабете 1 типа / А. П. Францева, С. М. Карпов, Н. А. Белякова, Л. В. Штемберг [и др.] // Кубан. науч. мед. вестн. – 2014. – № 2 (144). – С. 114-118 (перечень ВАК).

3. Штемберг, Л. В. Состояние зрительного анализатора при использовании препарата «Тиогамма» при сахарном диабете 1 типа / А. П. Францева, С. М. Карпов, Н. А. Белякова, Л. В. Седакова (Л.В. Штемберг) [и др.] // Фундам. исслед. – 2013. – № 5-1. – С. 164-167 (перечень ВАК).

4. Штемберг, Л. В. Вызванные зрительные потенциалы в ранней диагностике у больных сахарным диабетом 1 типа / Л. В. Штемберг, С. М. Карпов, А. Б. Ходжаян, А. Д. Калоев // Мед. вестн. Сев. Кавказа. – 2019. – Т. 14, № 3. – С. 497-500. (Журнал индексируется БД SCOPUS).

5. Штемберг, Л. В. Показатели вызванных потенциалов в диагностике сахарного диабета / И. А. Вышлова, С. М. Карпов, А. П. Францева, Л. В. Штемберг // Доброхотовские чтения : материалы I междунар. науч. конф. / гл. ред. Б. А. Абусуева. – Махачкала : ИЦ «Мастер», 2016. – С. 67-71.

6. Седакова, Л.В. Поражение зрительного анализатора и когнитивные расстройства у больных сахарным диабетом I типа / Л. В. Седакова, С. М. Карпов, Д. Ю. Власова, А. П. Францева // Успехи соврем. естествознания. – 2013. – № 9. – С. 128-128.

7. Седакова, Л.В. Нарушение зрительного анализатора при сахарном диабете 1 типа / А. П. Францева, Л. В. Седакова, С. М. Карпов // Вестн. молодого ученого. – 2013. – Т. 4, № 2. – С. 20-23.

8. Штемберг, Л. В. Анализ когнитивных нарушений с оценкой влияния альфа-липоевой кислоты / Л. В. Штемберг, Е. И. Андреева // Траектория научно-технологического развития России с учетом глобальных трендов : сб. науч. тр. по материалам Междунар. науч.-практ. конф. / под общ. ред. Е. П. Ткачевой. – Белгород, 2019. – С. 49-52.

9. Штемберг, Л. В. Диабетическая зрительная нейропатия у больных сахарным диабетом 1 типа / Л. В. Штемберг, А. П. Францева // Междунар. науч.-исслед. журн. – 2013. – № 10-5 (17). – С. 37-37.

10. Штемберг, Л. В. Использование зрительных вызванных потенциалов на черно-белый и цветной сменяющийся шахматный паттерн в диагностике зрительных расстройств у больных сахарным диабетом 1 типа / Л. В. Штемберг, Е. И. Андреева // Междунар. журн. приклад. и фундам. исслед. – 2019. – № 12. – С. 93-96.

11. Штемберг, Л. В. Клинико-неврологическая характеристика пациентов, страдающих сахарным диабетом 1 типа / Л. В. Штемберг, Е. И. Андреева // Наука и инновации – современные концепции : сб. науч. ст. по итогам Междунар. науч. форума / отв. ред. Д. Р. Хисматуллин. – Москва : Инфинити. – 2019. – Т. 1. – С. 88-93.

12. Штемберг, Л. В. Нейрофизиологические аспекты в ранней диагностике когнитивных нарушений у пациентов с сахарным диабетом 1 типа / Л. В. Штемберг // Терапевт. вестн. Узбекистана. – 2018. – № 3 – С. 149-149.

13. Штемберг, Л. В. Определение аутоантител к основному белку миелина у больных с сахарным диабетом 1 типа / Л. В. Штемберг, С. М. Карпов, А. П. Францева // Успехи соврем. естествознания. – 2014. – № 6. – С. 131-132.

14. Штемберг, Л. В. Проблема этиологии и патогенеза сахарного диабета 1 типа / Л. В. Штемберг, А. П. Францева // Вестн. молодого ученого. – 2015. – Т. 10, № 3. – С. 33-37.

15. Штемберг, Л. В. Ранняя диагностика когнитивных нарушений с помощью методики Р300 при сахарном диабете 1 типа / Л. В. Штемберг // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. – 2018; 17 (окт.). – Спец. вып. журн. – С. 94-95.

16. Штемберг, Л. В. Состояние проблемы патогенеза, этиологии и диагностических критериев сахарного диабета 1 типа (обзор литературы) / Л. В. Штемберг, А. П. Францева // Междунар. журн. приклад. и фундам. исслед. – 2014. – № 9-1. – С. 98-102.

17. Shtemberg, L. Investigation of the optical analyzer for a changing color chess pattern in patients with diabetes 1 type / S. Karpov, L. Shtemberg, E. Karpova [et al.] // J. Neurol. Sci. – 2017. – Vol. 381, № S. – P. 494-494.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛК - альфа-липоевая кислота

АТ - антитела

ДОН - диабетическая оптическая нейропатия

ЗВП - зрительные вызванные потенциалы

ЗЧ - зелено-черный

КВП - когнитивные вызванные потенциалы

КН - когнитивные нарушения

КЖ - качество жизни

КрЖ - красно-желтый

MoCA - Montreal Cognitive Assessment (Монреальская шкала когнитивной оценки)

ОБМ - основной белок миелина

ПЛ - пиковая латентность

СД - сахарный диабет

СШП - сменяющийся шахматный паттерн

ТЗ - тест запоминания

ЧБ - черно-белый

BP (Bodily Pain) - телесная боль

GH (General Health) - общее здоровье

MOS SF-36 - Medical Outcomes Study Form-36 (опросник качества жизни)

MH (Mental Health) - психическое здоровье

PF (Physical Functioning) - физическое функционирование

RP (Role-Physical Functioning) - ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием

RE (Role-Emotional) - эмоциональное состояние

SF (Social Functioning) - социальное функционирование

VT (Vitality) - жизненная активность

Подписано в печать 12.02.2021. Формат 60×90/16.
Усл. печ. л. 1,0. Тираж 100 экз. Заказ №956

Отпечатано в типографии «Тираж»
г. Ставрополь, ул. 50 лет ВЛКСМ, 24Б
тел. +7 (8652) 25-75-34, op-t@mail.ru