

**МАНИФЕСТАЦИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА У ПАЦИЕНТА С ЭПИЛЕПСИЕЙ,
ВОЗНИКШЕЙ В ДЕТСТВЕ
(клинический случай и литературный обзор)**

С.В. ТОКАРЕВА*, А.Р. ТОКАРЕВ**, С.А. ПРИЛЕПА***

* *ФГБОУ ВПО «Тульский государственный университет», медицинский институт,
ул. Болдина, д. 128, Тула, 300028, Россия*
** *ГУЗ «Тульская городская клиническая больница скорой медицинской помощи имени
Д.Я. Ваныкина» ул. Первомайская, 13, Тула, 300035, Россия*
*** *ГУЗ «Тульская областная клиническая больница № 2 им Л.Н. Толстого»,
ул. Больничная, 15, п/о Ясная Поляна, Щекинский р-н, Тульская обл., 301214, Россия*

Аннотация. Во всем мире стремительно растет число пациентов с сахарным диабетом, приобретая характер «неинфекционной эпидемии XXI века». Это этиологически неоднородная группа метаболических заболеваний, характеризующаяся хронической гипергликемией и часто ассоциирующаяся с другими хроническими неинфекционными заболеваниями. Сахарный диабет 1 типа – это аутоиммунное заболевание, развивающееся у генетически предрасположенных к нему лиц, и наиболее часто выявляется у детей и молодых людей трудоспособного возраста. Возможно сочетание сахарного диабета 1 типа с другими аутоиммунными заболеваниями, с поражением как эндокринных желез, так и неэндокринных тканей. Сосуществование этих заболеваний может указывать на генетическую предрасположенность для данного сочетания, но может быть и простым совпадением. Вопрос о связи сахарного диабета и эпилепсии остается до конца не изученным, в большинстве случаев эпилепсия возникает уже после манифестации сахарного диабета. В данной статье описан клинический случай впервые возникшего сахарного диабета 1 типа у пациента 27 лет, страдающего эпилепсией с четырехлетнего возраста и находящегося в связи с этим на терапии препаратом вальпроевой кислоты (*Депакин*). За время госпитализации диагноз сахарный диабет 1 типа лабораторно подтвержден, подобрана схема инсулинотерапии.

Ключевые слова: Сахарный диабет 1 типа; манифестация; эпилепсия; депакин.

**CLINICAL CASE OF THE MANIFESTATION OF THE DIABETES MELLITUS 1 TYPE
AT THE PATIENT WITH THE EPILEPSY, ARISING IN CHILDHOOD
(clinical case, literature report)**

S.V. TOKAREVA*, A.R. TOKAREV**, S.A. PRILEPA***

* *Tula State University, Medical Institute, Department. WB. St. Boldin, 128, Tula, 300028, Russia*
** *Tula City Vanykin Hospital of ambulance, Pervomayskaya, d. 13, k. 1, Tula, 300035, Russia*
*** *Tula regional hospital N2 im. Lion Nikolaevich Tolstoy,
Yasnaya Polyana, Shchekinsky district, Tula, 301214, Russia*

Abstract. Throughout the world, the number of patients with diabetes mellitus is rapidly growing, acquiring the character of a "non-infectious epidemic of the 21st century". This is an etiologically heterogeneous group of metabolic diseases characterized by chronic hyperglycemia and often associated with other chronic non-infectious diseases. Type 1 diabetes mellitus is an autoimmune disease that develops in genetically predisposed individuals, and it is most often revealed in children and young people of working age. It is possible to combine type 1 of diabetes with other autoimmune diseases, with damage to both endocrine glands and non-endocrine tissues. The coexistence of these diseases can indicate a genetic predisposition for a given combination, but it can also be a simple coincidence. The question of the correlation between diabetes and epilepsy is not fully understood, in most cases, epilepsy occurs after the manifestation of diabetes mellitus. This article describes the clinical case of new type 1 diabetes in a 27 year old patient with epilepsy from the age of four, who is therefore on treatment with valproic acid (the Depakin). During the hospitalization, the diagnosis of type 1 diabetes was laboratory confirmed and a scheme of insulin therapy was selected.

Keywords: diabet mellitus type 1; manifestation; epilepsy; the Depakinum.

Актуальность темы. В настоящее время в мире отмечается рост распространённости у детей и подростков таких социально значимых заболеваний как *сахарный диабет* (СД) и эпилепсия. Среди социально значимых хронических заболеваний СД и эпилепсия занимают значительную часть, в связи с чем во всем мире разрабатываются меры по более тщательному изучению их патогенеза, диагностике и лече-

нию. По данным ряда эпидемиологических исследований, в мире насчитывается более 33 млн., а в России в 2015 г. зарегистрировано более 340 тысяч больных СД 1-го типа, что составляет около 8,5% общего количества больных СД (4,1 млн.), и с каждым годом распространенность неуклонно растет [23]. Ранняя диагностика и своевременное начало инсулинотерапии и купирование судорожных эпизодов позволяет улучшить прогноз у больных и отсрочить развитие сосудистых осложнений. Правильная тактика лечения больных на всех этапах является основой профилактики как поздних осложнений, так и развития жизнеугрожаемых состояний. Знание этиологии, патогенеза и клинических признаков эпилепсии и осложнений СД 1 типа и принципов их лечения (особенно неотложных состояний) необходимо врачам всех специальностей [13].

СД представляет собой этиологически неоднородную группу метаболических заболеваний, которая характеризуется хронической гипергликемией и часто ассоциируется с другими хроническими неинфекционными заболеваниями [20]. Чаще сахарный диабет ассоциируется с *сердечно-сосудистыми заболеваниями* (ССЗ), так наличие СД у молодых мужчин в 4 раза чаще способствует недостаточности кровообращения, у женщин – в 8 раз чаще [6]. Смертность от социально значимых заболеваний таких как СД и ССЗ год от года растет, а также имеет гендерную и возрастную особенность [8]. Так в 2015 г. СД стал причиной смерти почти 5 млн. человек в возрасте от 20 до 79 лет. Это значит, что каждые 6 секунд вследствие СД погибал 1 человек. В данной возрастной группе на долю СД приходится 14,5% от общемировой смертности от всех причин. СД унес больше жизней, чем инфекционные заболевания (1,5 млн смертей от СПИД/ ВИЧ, 1,5 млн – от туберкулеза и 0,6 млн – от малярии, данные на 2013 год). Почти половина (46,6%) людей, погибших вследствие СД, не достигли 60 лет. Самая высокая смертность вследствие СД отмечается в странах, где проживает наибольшее число людей с СД – это Китай, Индия, США, Российская Федерация [8, 9, 21].

Чаще показатель смертности в Российской Федерации у молодых лиц, в большинстве западных стран СД 1 типа встречается более чем в 90% всех случаев СД у детей и подростков, в то же время диагноз СД 1 типа устанавливается менее, чем в половине случаев у лиц до достижения 15-летнего возраста [26, 27]. Эпилепсия также является одной из самых распространенных заболеваний в детском возрасте. В мире более 60 млн. человек страдают эпилепсией, в целом в популяции – примерно 0,5-1%, а в России – около 2 млн. детей и взрослых. По данным некоторых исследований, эпилепсия чаще встречается у мужчин, чем у женщин [2].

Существует определенная этиологическая и патогенетическая связь между этими заболеваниями. СД – это группа метаболических заболеваний, которые характеризуются хронической гипергликемией, обусловленной нарушениями секреции инсулина, нарушенными эффектами инсулина или сочетанием этих нарушений. При сахарном диабете отмечаются нарушения углеводного, жирового и белкового обмена, которые обусловлены нарушениями действия инсулина на ткани мишени [14]. СД сопровождается как общей кислородной недостаточностью организма, так и местная вторично возникающая кислородная недостаточность в различных тканях и органах [10, 18]. Уязвимость клеток определяется степенью чувствительности, объемом перфузии крови, функциональной значимостью ткани. Чувствительность клеток детерминируются типом ткани; её функциональной активностью; интегрированной долей в общей активности организма; емкостью функционального резерва; степенью энергетического и пластического дефицита. Избыточное влияние инсулина на ткань проявляется гипоксией и накоплением гликогена. Инсулинотерапия не предотвращает развития дегенеративных поражений в почках, головном мозге, сетчатке и сердечной мышце [10, 11].

СД1 типа – аутоиммунное заболевание у генетически предрасположенных лиц, при котором хронически протекающий лимфоцитарный инсулит приводит к опосредованной T-клетками деструкции β -клеток с последующим развитием абсолютной инсулиновой недостаточности, со склонностью к развитию кетоацидоза [13]. Уточнить риск развития СД 1 типа помогают иммунологические исследования: определение *антител* (АТ) к *островковым клеткам* (ICA), *инсулину* (IAA), ферментам *глутаматдекарбоксилазе* (GADA) и *тирозинфосфатазе* (IA2). Повышение титра двух и более видов АТ при нормальной секреции инсулина предполагает 25-50% риск развития СД 1 типа на ближайшие 5 лет. Серологические маркеры аутоиммунного патологического процесса (ICA, GADA, IAA, IA-2, IA-2 β) выявляются у 85-90% пациентов, когда появляется гипергликемия натощак. К аутоиммунной деструкции β -клеток приводят множественные генетические предрасполагающие факторы [7]. Взаимоотношения, существующие между вероятностью развития СД 1 типа и человеческим лейкоцитарным антигеном (HLA), расположенным на хромосоме 6, подтверждают генетическую основу заболевания. К генетическим маркерам, повышающим риск развития СД 1 типа, относятся следующие гаплотипы: *HLADRB1*4-DQA1*301-DQB1*302* и *HLADRB1*3(17)-DQA1*501-DQB1*201*. Другие гаплотипы HLA уменьшают вероятность развития СД 1 типа: к защитным в Европе отнесен гаплотип: *HLA DR2-DQA1*102-DQB1-602* [12]. В возникновении инсулинозависимого сахарного диабета отмечена сезонность: увеличение частоты заболеваемости в осенне-зимнее время (период наибольшей частоты вирусных инфекций). Одним из доказанных средовых факторов является врожденная краснуха. Потенциальными средовыми факторами считаются энтерови-

русная инфекция, казеин и злаки, а также раннее введение в питание коровьего молока. Инсулинзависимый СД развивается наиболее часто в критические периоды максимального роста, гормональной, иммунологической и других видов перестройки организма, которые соответствуют возрастным периодам жизни. Нарастание заболеваемости СД 1 типа в последние десятилетия и более ранний возраст его возникновения связывают также с ускоренным физическим развитием и увеличением распространенности ожирения у детей и подростков, что приводит к нарастанию инсулинорезистентности и ускорению деструкции β -клеток (акцелеративная гипотеза) [15]. Сегодня разрабатывается и внедряется ряд инновационных подходов в лечении сахарного диабета, таких как появление автоматизированного метода лечения, с помощью аппаратно-программных комплексов [19], так и лечение с помощью клеточных технологий [4, 5].

При СД 1 типа чаще, чем в общей популяции, встречаются аутоиммунные заболевания [16]. Существование этих заболеваний может указывать на генетическую предрасположенность для данного сочетания, но может быть и простым совпадением [22].

Эпилепсия – общее название группы хронических пароксизмальных болезней головного мозга, проявляющихся повторными судорожными или другими (бессудорожными) стереотипными припадками, сопровождающихся разнообразными (патологическими) изменениями личности и снижением когнитивных функций. Механизмы эпилептогенеза в детском возрасте имеют дополнительные особенности. В результате разбалансировки между торможением и возбуждением незрелый мозг ребенка чаще реагирует развитием эпилептических приступов. Этиологические факторы эпилепсии включают острую и хроническую интоксикацию, травмы и инфекционные заболевания *центральной нервной системы* (ЦНС), генетическую и метаболическую предрасположенность, гипоксию, ишемию и т.д. Основными патогенетическими механизмами эпилепсии принято считать аномальное возбуждение и торможение нейрональных мембран и нейронов нейромедиаторами и распространение судорожной активности. Существует также ряд иммунологических, нейрохимических, метаболических и генетических факторов, имеющих значение в патогенезе формирования эпилепсии в детском возрасте. Иммуногенетические исследования при эпилепсии были преимущественно сосредоточены на изучении системы *HLA*; в частности, было обнаружено повышение встречаемости аллели *HLA-DRW13 (W6)* у пациентов с ювенильной миоклонус-эпилепсией – 39,5%, повышение встречаемости *HLA-DR5* и снижение *HLA-DR4* при криптогенном синдроме Леннокса-Гасто – 55%, повышение встречаемости *HLA-A2* у пациентов с семейными случаями генерализованной формы эпилепсии – 89%. Отечественными исследователями отмечены изменения в структуре популяций иммунокомпетентных клеток, характеризующих систему цитокинов (повышение по маркерам *CD25* – низкоаффинная субъединица рецептора *интерлейкина 2* (ИЛ-2), *CD122* – высокоаффинная субъединица рецептора ИЛ-2, то есть признаки аутоиммунного компонента эпилептического процесса. Зарубежными исследователями у детей с резистентными формами эпилепсии (синдром Веста, Леннокса-Гасто) в крови обнаруживались даже кортикальные тимоциты (*CD1+*). При эпилепсии патогенетическое значение могут иметь нейроиммунные процессы, вызываемые антителами к специфическим сайтам глутаматных и холиновых рецепторов, ганглиозидам, а также нейрональным элементам эпилептических очагов (кора, гиппокамп, миндалина, наружное коленчатое тело). Имеются публикации, указывающие на роль аллергических и/или аутоиммунных реакций в патогенезе эпилепсии в детском возрасте (в частности, провокация эпилепсии пищевой непереносимостью или аллергией, инфантильных спазмов — вакцинацией АКДС и т. д.). По мнению *J. Choi* и *S. Koh* (2008), воспаление играет немаловажную роль в процессах иммунного эпилептогенеза (воспалительные и иммунные реакции оказывают несомненное влияние на возбудимость нейронов) [17]. В статье *Bien CG1, Scheffer IE* аутоиммунная роль АТ к *GAD* в этиологии эпилепсии [24], однако по результатам исследования, описанных в статье *Sukhvir Wright*, куда были включены дети возрастом от 1 месяца до 16 лет из четырех голландских центров (с 1988 по 1992 гг.), АТ к *GAD* не были найдены ни в группе пациентов с судорогами, ни в контрольной группе [30]. «Золотым стандартом» в лечении эпилепсии являются препараты вальпроевой кислоты, которые считаются базисными противосудорожными препаратами широкого спектра действия и могут использоваться при различных формах эпилепсии. Результаты исследований *SANAD (Standart And New Antiepileptic Drugs, 2012)* показали, что для пациентов с идиопатической генерализованной эпилепсией или приступами, которые невозможно классифицировать, вальпроат натрия (*Депакин*) является оптимальным препаратом [1]. *Депакин*, как указывают В.И. Гузева и соавт. (2007), является препаратом выбора при всех формах эпилепсии у детей и подростков [3].

Иммунные нарушения, поражения головного мозга, генетические факторы и метаболические нарушения, были идентифицированы как потенциальные причины для связи между СД 1 типа и эпилепсией. Кроме того, гипергликемия или гипогликемия, может изменить баланс между ингибированием и возбуждением нейронных сетей, что вызывает фокальные моторные припадки. Результаты многочисленных исследований показали, что у пациентов с СД 1 типа, риск развития эпилепсии был значительно выше, чем у людей без этого заболевания [25, 28, 29].

В медицинской научной литературе встречается немало случаев развития эпилепсии у пациентов с уже выявленным СД 1 типа, однако в связи с нетипичной хронологией манифестации заболеваний, опи-

сан данный клинический случай, предполагающий наличие единого этиопатогенетического механизма этих заболеваний.

Пациент Е., 27 лет, госпитализирован с впервые выявленным СД 1 типа, осложненным кетоацидозом в эндокринологическое отделение ГУЗ «ТОКБ №2 им. Л.Н.Толстого» в сентябре 2016 г. Из анамнеза известно: за 2 недели до госпитализации появилась гиперемированная сыпь, жажда, сухость во рту, при обследовании выявилась гипергликемия, уровень гликемии – 20 ммоль/л (по глюкометру), лабораторно – 19 ммоль/л. С-пептид 845 пмоль/л (норма 260 – 1730). С 4-х летнего возраста страдает эпилепсией неясного генеза, находится на терапии депакином, последние 14 лет приступов не было. История жизни пациента: родился от первой беременности. На момент рождения сына матери было 22 года. Роды естественные, срочные, протекали без осложнений, вес при рождении 3200 г. Рост и раннее развитие – без патологии. С 4-х летнего возраста появились судорожные приступы, находится на постоянном наблюдении у невролога, назначен прием депакина. Пациент по характеру эмоционально лабилен, замкнут. Наследственный анамнез отягощен: у отца СД 2 типа и врожденный аортальный стеноз. Аллергоанамнез: без особенностей. Эпиданамнез без особенностей. Вредные привычки отрицает. Экспертный анамнез: инвалид детства по эпилепсии. Объективный статус: общее состояние средней тяжести, сознание ясное, очаговой неврологической симптоматики нет. Эмоционально лабилен, задержка интеллектуально-мнестического развития, не соответствует возрасту, в связи с чем все рекомендации дублировались маме пациента. Повышенного питания по абдоминальному типу, рост 180 см, вес 86 кг, ИМТ – 26 кг/м². Выраженный сколиоз грудного отдела позвоночника с деформацией грудной клетки. Кожные покровы чистые, сухие. Периферические лимфоузлы не увеличены. Отеков нет. Щитовидная железа не увеличена, неоднородная, безболезненная. Система органов дыхания без особенностей. Сердечно-сосудистая система – без патологии. ЧСС = 100 уд/мин. АД = 120/80 мм.рт.ст. Система органов пищеварения и мочеполовая система без патологии. Нейропсихическая сфера: сознание ясное. Пациент ориентирован в пространстве и во времени, но эмоционально лабилен и скрытен, нечетко отвечает на поставленные вопросы. Интеллект не соответствует возрасту. Поведение спокойное. Память и внимание снижены, пациент не способен формулировать мысли, адекватно отвечать на простые вопросы. Результаты обследования: СКФ по формуле $MDRD = 117 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$, $HbA1c = 10,1\%$, выявлены АТ к *GAD, ICA, IAA*. ОАК в норме, ОАМ: глюкозурия (++++), кетонурия (++++). Гликемический профиль (ммоль/л): при поступлении в 8.00 – 14.1, 13.00 – 15.0, 17.00 – 17.5, 21.00 – 18.8, 1.00 – 12.8, 6.00 – 12.2. Лактат крови – 1.6 ммоль/л. ЭКГ в норме. На эхокардиограмме: незначительная приклапанная митральная регургитация (физиологическая). УЗИ органов брюшной полости: хронический панкреатит, диффузная жировая инфильтрация печени. УЗИ почек и надпочечников: без патологических изменений. Таким образом, результаты лабораторных исследований подтвердили диагноз СД 1 типа, осложненного кетоацидозом. За время стационарного лечения назначена инсулинотерапия с титрацией доз инсулина по системе подсчета *хлебных единиц* (ХЕ) и с коррекцией до целевых показателей гликемии.

Выставлен клинический диагноз:

Основной: 1. E10.9 Сахарный диабет 1 типа впервые выявленный. Целевой уровень гликированного гемоглобина менее 6,5%.

2. Эпилепсия неясного генеза.

Сопутствующий: Сколиоз грудного отдела позвоночника с деформацией грудной клетки. Хронический панкреатит, стеатогепатоз.

При выписке углеводный обмен с положительной динамикой: гликемия – 6.4 ммоль/л. Назначена инсулинотерапия по схеме: инсулин ультракороткого действия «Апидра» 6 (8) ЕД на завтрак, обед, ужин и инсулин длительного действия «Лантус» 8 (10) ЕД на ночь (22.00). Устранен кетоацидоз, при выписке ацетон мочи отрицательный. Назначен прием фолиевой кислоты в дозировке 1 мг в сутки в течение 6 месяцев с целью замедления аутоиммунного процесса, снижения содержания гомоцистеина. Пациент продолжает принимать *депакин*. Пациент вместе с мамой обучены технике самостоятельных инъекций инсулина, расчету суточной потребности в еде с подсчетом ХЕ.

Повторно пациент осмотрен через 3 месяца: состояние пациента относительно удовлетворительное, целевые показатели углеводного обмена достигнуты, $HbA1c = 7.3\%$. Дозы инсулина уменьшены – «Апидра» 4+4+4 ЕД, «Лантус» 6 ЕД на ночь (титрация проводилась под контролем гликемии).

Заключение. Данный клинический случай демонстрирует манифестацию СД 1 типа у взрослого пациента после возникновения эпилепсии в детстве, что наводит на мысль о сочетанном механизме аутоиммунных повреждений и возможно единых механизмах патологических процессов. Также не исключается роль вклада наследственной предрасположенности, что требует дальнейшего изучения. Необходимы дальнейшие исследования в этом направлении для улучшения профилактики осложнений и качества оказания помощи таким пациентам.

Литература

1. Авакян Г.Н., Белоусова Е.Д., Ермаков А.Ю., Авакян Г.Г. Новые возможности лечения эпилепсии у детей, подростков, взрослых и пожилых Депакин Хроносфера (опыт применения в России) // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2013. №3. С. 41–48.
2. Воронкова К.В. Эпилепсии в практике педиатра // Практика педиатра. 2015. № 1. С. 54–63.
3. Гузева В.И., Фомина М.Ю., Коростовцев Д.Д., Гузева В.В., Гузева О.В. Депакин в терапии эпилепсии у детей и подростков // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова С.С. 2007. Т. 107, № 8. С. 34–39.
4. Иванов Д.В., Хадарцев А.А. Клеточные технологии в восстановительной медицине: Монография / Под ред. Лищука А.Н. Тула: Тульский полиграфист, 2011. 180 с.
5. Иванов Д.В., Хадарцев А.А., Хадарцев В.А., Седова О.А., Митюшкина О.А. Клиническое использование стволовых клеток // Вестник новых медицинских технологий. 2009. Т. 16, № 4. С. 31–33.
6. Киреев С.С., Токарев А.Р., Малыченко Т.В. Гендерно-климатические особенности обращаемости населения за медицинской помощью по поводу артериальной гипертензии // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. № 1. Публикация 7-11. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4843.pdf> (дата обращения 19.09.2014). DOI: 10.12737/5762.
7. Кононенко И.В., Смирнова О.М. Сахарный диабет 1 типа у взрослых // Лечащий врач. 2005. № 5. С. 29–35.
8. Макишева Р.Т., Хромушин В.А., Прилепа С.А., Ластовецкий А.Г. Гендерные особенности смертности больных сахарным диабетом в Тульской области // Вестник новых медицинских технологий. 2015. Т. 22, № 2. С. 60–67. DOI: 10.12797/11835.
9. Макишева Р.Т., Хадарцев А.А., Хромушин В.А., Дайльнев В.И. Возрастной анализ смертности населения Тульской области от сахарного диабета // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. №1. Публикация 7-9. URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4900.pdf> (дата обращения: 27.08.2014). DOI: 10.12737/5613.
10. Макишева Р.Т. Пути защиты организма от повреждения клеток при сахарном диабете // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. Т. 10. №1. Публикация 2-14. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/2-14.pdf> (дата обращения: 01.03.2016). DOI: 10.12737/18569.
11. Макишева Р.Т. Адаптивный смысл инсулинорезистентности // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016. Т. 10, № 1. Публикация 2-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/2-2.pdf> (дата обращения: 09.02.2016). DOI: 10.12737/18557.
12. Петрайкина Е.Е., Рыткова Н.С. Диагностика сахарного диабета 1-го и 2-го типов // Лечащий врач. 2005. №5. С. 54.
13. Сахарный диабет у детей и подростков. Консенсус ISPAD по клинической практике / Под ред. Рагнар Ханас, Ким С.Донахью, Джорджианна Клингенсмит. Питер: Свифт Д.Ф., 2009. 239 с
14. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика / Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2011. 808 с.
15. Смирнов В.В., Накула А.А. Сахарный диабет у детей и подростков // Лечащий врач. 2015. №6. С. 31–36.
16. Справочник детского эндокринолога / Под ред. Дедов И. И., Петеркова В. А.. 2-е изд., испр. и доп. М.: Литтерра, 2014. 496 с.
17. Студеникин В.М. Эпилепсия в детском возрасте // Лечащий Врач. 2014. № 6. С. 46–50.
18. Токарев А.Р., Киреев С.С. Гипоксия при артериальной гипертензии (краткий обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т. 23, № 2. С. 233–239.
19. Токарев А.Р., Федоров С.С., Токарева С.В., Наумов А.В., Харитонов Д.В. Возможности современных отечественных интерактивных аппаратно-программных медицинских комплексов (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т. 23, № 4. С. 316–327.
20. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями / Под ред. Дедова И.И. и Петерковой В.А. М.: Практика, 2014. 442 с.
21. Хадарцев А.А., Хромушин В.А., Андреева Ю.В., Дайльнев В.И. Анализ смертности от сахарного диабета 2 типа в Тульской области // Вестник новых медицинских технологий. 2012. Т. 19, № 3. С. 164–166.
22. Щедеркина И.О., Рыбкина И.Г., Петрайкина Е.Е., Колтунов И.Е. Эпилепсия у детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа: особенности течения и диагностики // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. 2017. Т. 96, № 1. С. 175–180.

23. Эндокринология: национальное руководство / Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. 2-е изд., перераб. и доп. М. : ГЭОТАР-Медиа. 2016. 1112 с.
24. Bien C.G1, Scheffer I.E. Epilepsia. 2011. V. 52 Suppl. 3. P. 18–22.
25. Dressler A., Reithofer E., Trimmel-Schwahofer P., Klebermasz K., Prayer D., Kasprian G., Rami B., Schober E, Feucht M. Type 1 diabetes and epilepsy: efficacy and safety of the ketogenic diet // Epilepsia. 2010. V. 51 Suppl. 6. P. 1086–1089.
26. Infante J.R., Rosenbloom A.L., Silverstein J.H., Garzarella L., Pollock B.H. Changes in frequency and severity of limited joint mobility in children with type 1 diabetes mellitus between 1976-78 and 1998 // Journal of Pediatrics. 2001. V. 138. P. 33–37.
27. Monnier V.M., Vishwanath V., Frank K.E., Elmets C.A., Dauchot P., Kohn R.R. Relation between complications of type I diabetes mellitus and collagen-linked fluorescence // N.Engl.J.Med. 1986. V. 314. P. 403–408.
28. O'Connell M.A.1, Harvey A.S., Mackay M.T., Cameron F.J.J. Paediatric Child Health. 2008. V. 44, Suppl.10. P. 586–589.
29. Rosenberg R.N., DiMauro S., Paulson H.L., Ptack L., Nestler E.J. The molecular and genetic basis of neurologic and psychiatric disease. 4 th ed. Philadelphia-Baltimore. Lippincott Williams&Wilkins. A Wolters Kluwer Business. 2008. 882 p.
30. Sukhvir Wright, Ada T. Geerts, Cornelia Maria Jol-van der Zijde, Leslie Jacobson, Bethan Lang, Patrick Waters, Maarten J. D. van Tol, Hans Stroink, Rinze F. Neuteboom, Oebele F. Brouwer, Angela Vincent, Neuronal antibodies in pediatric epilepsy: Clinical features and long-term outcomes of a historical cohort not treated with immunotherapy // Epilepsia. 2016. V.57, №5. P. 823.

References

1. Avakyan GN, Belousova ED, Ermakov AY, Avakyan GG. Novye vozmozhnosti lecheniya epilepsii u detey, podrostkov, vzroslykh i pozhilykh Depakin Khronosfera (opyt primeneniya v Rossii) [New possibilities for treating epilepsy in children, teenagers, adults and the elderly Depakin Chronosphere (experience in Russia)]. Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya. 2013;3:41-8. Russian.
2. Voronkova KV. Epilepsii v praktike pediatria [Epilepsy in the practice of a pediatrician]. Praktika pediatria. 2015;1:54-63. Russian.
3. Guzeva VI, Fomina MY, Korostovtsev DD, Guzeva VV, Guzeva OV. Depakin v terapii epilepsii u detey i podrostkov [Depakin in the treatment of epilepsy in children and adolescents]. Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. Korsakova CC. 2007;107(8):34-9. Russian.
4. Ivanov DV, Khadartsev AA. Kletochnye tekhnologii v vosstanovitel'noy meditsine: Monografiya [Cell technologies in regenerative medicine: Monograph]. Pod red. Lishchuka AN. Tula: Tul'skiy poligrafist; 2011. Russian.
5. Ivanov DV, Khadartsev AA, Khadartsev VA, Sedova OA, Mityushkina OA. Klinicheskoe ispol'zovanie stvolovykh kletok [Clinical use of stem cells]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2009;16(4):31-3. Russian.
6. Kireev SS, Tokarev AR, Malychenko TV. Genderno-klimaticheskie osobennosti obrashchaemosti naseleniya za meditsinskoy pomoshch'yu po povodu arterial'noy gipertenzii [Gender and climatic features of the population's access to medical care for arterial hypertension]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie. 2014 [cited 2014 Sep 19];1 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4843.pdf>. DOI: 10.12737/5762.
7. Kononenko IV, Smirnova OM. Sakharnyy diabet 1 tipa u vzroslykh [Type 1 diabetes mellitus in adults]. Lechashchiy vrach. 2005;5:29-35. Russian.
8. Makisheva RT, Khromushin VA, Prilepa SA, Lastovetskiy AG. Gendernye osobennosti smertnosti bol'nykh sakharnym diabetom v Tul'skoy oblasti [Gender characteristics of mortality in diabetic patients in the Tula region]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2015;22(2):60-7. DOI: 10.12797/11835. Russian.
9. Makisheva RT, Khadartsev AA, Khromushin VA, Dail'nev VI. Vozrastnoy analiz smertnosti nasele-niya Tul'skoy oblasti ot sakharnogo diabeta [Age analysis of mortality in the Tula region from diabetes mellitus]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie. 2014 [cited 2014 Aug 27];1 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4900.pdf>. DOI: 10.12737/5613.
10. Makisheva RT. Puti zashchity organizma ot povrezhdeniya kletok pri sakharnom diabete [Ways to protect the body from cell damage in diabetes mellitus]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie. 2016 [cited 2016 March 01]; 1 [about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/2-14.pdf>. DOI: 10.12737/18569.
11. Makisheva RT. Adaptivnyy smysl insulinorezistentnosti [Adaptive sense of insulin resistance]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie. 2016 [cited 2016 Feb 09]; 1 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2016-1/2-2.pdf>. DOI: 10.12737/18557.

12. Petryaykina EE, Rytikova NS. Diagnostika sakharnogo diabeta 1-go i 2-go tipov [Diagnosis of type 1 and type 2 diabetes mellitus]. *Lechashchiy vrach*. 2005;5:54. Russian.
13. Sakharnyy diabet u detey i podrostkov. Konsensus ISPAD po klinicheskoy praktike [Diabetes mellitus in children and adolescents]. Pod red. Ragnar Khanas, Kim S. Donakh'yu, Dzhordzhianna Klingensmit. Piter: Svift D.F.; 2009. Russian.
14. Sakharnyy diabet: diagnostika, lechenie, profilaktika [Diabetes mellitus: diagnosis, treatment, prevention]. Pod red. Dedova II, Shestakovoy MV. Moscow: OOO «Izdatel'stvo «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo»; 2011. Russian.
15. Smirnov VV, Nakula AA. Sakharnyy diabet u detey i podrostkov [Diabetes mellitus in children and adolescents]. *Lechashchiy vrach*. 2015;6:31-6. Russian.
16. Spravochnik detskogo endokrinologa [Directory of children's endocrinologist]. Pod red. Dedov II, Peterkova VA. Moscow: Litterra; 2014. Russian.
17. Studenikin VM. Epilepsiya v detskom vozraste [Epilepsy in childhood]. *Lechashchiy Vrach*. 2014;6:46-50. Russian.
18. Tokarev AR, Kireev SS. Gipoksiya pri arterial'noy gipertenzii (kratkiy obzor literatury) [Hypoxia in hypertension (a brief review of the literature)]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2016;23(2):233-9. Russian.
19. Tokarev AR, Fedorov SS, Tokareva SV, Naumov AV, Kharitonov DV. Vozmozhnosti sovremennykh otechestvennykh interaktivnykh apparatno-programmnykh meditsinskikh kompleksov (obzor literatury) [Possibilities of modern domestic interactive hardware-software medical complexes (literature review)]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2016;23(4):316-27. Russian.
20. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii (protokoly) po vedeniyu detey s endokrinnyimi zabolevaniyami [Federal clinical guidelines (protocols) for the management of children with endocrine diseases]. Pod red. Dedova II, Peterkovoy VA. Moscow: Praktika; 2014. Russian.
21. Khadartsev AA, Khromushin VA, Andreeva YV, Dail'nev VI. Analiz smertnosti ot sakharnogo diabeta 2 tipa v Tul'skoy oblasti [Analysis of mortality from type 2 diabetes mellitus in the Tula region]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2012;19(3):164-6. Russian.
22. Shchederkina IO, Rybkina IG, Petryaykina EE, Koltunov IE. Epilepsiya u detey i podrostkov s sakharnym diabetom 1-go tipa: osobennosti techeniya i diagnostiki [Epilepsy in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: features of the course and diagnosis]. *Pediatrica. Zhurnal imeni GN. Speranskogo*. 2017;96(1):175-80. Russian.
23. Endokrinologiya: natsional'noe rukovodstvo [Endocrinology:]. Pod red. Dedova II, Mel'nichenko GA. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. Russian.
24. Bien CG, Scheffer IE. Epilepsia. 2011;52(3):18-22.
25. Dressler A, Reithofer E, Trimmel-Schwahofer P, Klebermasz K, Prayer D, Kasprian G, Rami B, Schober E, Feucht M. Type 1 diabetes and epilepsy: efficacy and safety of the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2010;51(6):1086-9.
26. Infante JR, Rosenbloom AL, Silverstein JH, Garzarella L, Pollock BH. Changes in frequency and severity of limited joint mobility in children with type 1 diabetes mellitus between 1976-78 and 1998. *Journal of Pediatrics*. 2001;138:33-7.
27. Monnier VM, Vishwanath V, Frank KE, Elmets CA, Dauchot P, Kohn RR. Relation between complications of type I diabetes mellitus and collagen-linked fluorescence. *N.Engl.J.Med*. 1986;314:403-8.
28. O'Connell MA, Harvey AS, Mackay MT, Cameron FJJ. *Paediatric Child Health*. 2008;44(10):586-9.
29. Rosenberg RN, DiMauro S, Paulson HL, Ptack L, Nestler EJ. The molecular and genetic basis of neurologic and psychiatric disease. 4 th ed. Philadelphia-Baltimore. Lippincott Williams&Wilkins. A Wolters Kluwer Business; 2008.
30. Sukhvir Wright, Ada T. Geerts, Cornelia Maria Jol-van der Zijde, Leslie Jacobson, Bethan Lang, Patrick Waters, Maarten JD. van Tol, Hans Stroink, Rinze F. Neuteboom, Oebele F. Brouwer, Angela Vincent. Neuronal antibodies in pediatric epilepsy: Clinical features and long-term outcomes of a historical cohort not treated with immunotherapy. *Epilepsia*. 2016;57(5):823.

Библиографическая ссылка:

Токарева С.В., Токарев А.Р., Прилепа С.А. Манифестация сахарного диабета 1 типа у пациента с эпилепсией, возникшей в детстве (клинический случай и литературный обзор) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №3. Публикация 2-11. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-3/2-11.pdf> (дата обращения: 04.09.2017). DOI: 10.12737/article_59b14e3493b476.46281688.