

**АНАЛИЗ АССОЦИАТИВНЫХ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ
КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКИХ, КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕ-
НИЙ И СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА
У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА**

Новоселова М.В., Самойлова Ю.Г., Жукова Н.Г., Тонких О.С.

*Сибирский государственный медицинский университет
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ООО «Лечебно-диагностический центр Международного
института биологических систем им. С.М. Березина – Томск»,
г. Томск, Россия*

**ANALYSIS OF ASSOCIATIVE RELATIONSHIPS
BETWEEN CLINICAL- METABOLIC, COGNITIVE
DISORDERS AND STRUCTURE BRAIN CHANGES
IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 1**

Novoselova M.V., Samojlova J.G., Zhukova N.G., Tonkih O.S.

*Siberian State Medical University, Ministry of Healthcare of Russia,
«TC IBS centers in Tomsk, MRI Diagnostics Centre,
Tomsk, Russia*

*Вследствие метаболических нарушений при сахарном диабе-
те 1 типа (СД 1 типа) возникают структурные изменения
центральной нервной системы, которые клинически проявляют-
ся когнитивной дисфункцией. Целью исследования была оценка
картины головного мозга у пациентов с СД 1 типа по данным
магнитно-резонансной томографии (МРТ) с анализом взаимос-
вязей с клинико-метаболическими и когнитивными нарушениями.
В исследовании участвовало 58 пациентов с СД 1 типа в воз-
расте 16-30 лет, группу контроля составили 29 здоровых мо-*

лодых людей, сопоставимых по полу и возрасту. Для скрининга когнитивных нарушений использовалась Монреальская шкала (MoCa тест). Для анализа структурных изменений центральной нервной системы были проанализированы томограммы головного мозга, выполненные на аппарате МРТ «Siemens Magnetom 1,0 Тл». В результате проведенного исследования выявлены признаки атрофии серого вещества, расширение пространств Вирхова - Робина, поражения белого вещества головного мозга, коррелирующие с наличием хронической гипергликемии, когнитивными нарушениями, микрососудистыми осложнениями.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, метаболические нарушения, магнитно-резонансная томография, когнитивная дисфункция.

Due to metabolic disorders in diabetes mellitus type 1 (DMIT) is a structural lesion of the central nervous system, that clinically manifested by cognitive dysfunction. The aim of the study was to evaluate the pattern of the brain in patients with DMIT by magnetic resonance imaging (MRI) in conjunction with the clinical, metabolic and cognitive impairment. The study involved 58 patients with type 1 diabetes aged 16-30 years, the control group consisted of 29 healthy young adults, matched by sex and age. Screening for cognitive impairment scale used Montreal (MoCa test). To analyze the structural changes in the central nervous system was performed on brain MRI device Siemens Magnetom 1,0 T. The study showed signs of atrophy of gray matter, the expansion spaces Virchow - Robin, white matter lesions of the brain correlated with the presence of chronic hyperglycemia, cognitive impairment, microvascular complications.

Keywords: diabetes mellitus type 1, metabolic disorders, magnetic resonance imaging, cognitive dysfunction.

СД 1 типа в молодом возрасте уже на ранних стадиях заболевания является фактором риска развития хронической цереброваскулярной патологии. Выраженные метаболические нарушения, возникающие при СД 1 типа, являются основой для развития осложнений со стороны нервной системы, которые сопровождаются развитием функциональных и структурных изменений центральной нервной системы (ЦНС) [11, с. 1101; 22, с. 119]. С учетом прогрессирующего характера поражения, значимая роль отводится диагностике когнитивных нарушений, приводящих к инвалидизации и снижению качества жизни [8, с. 15]. Вследствие дисгликемии происходят изменения со стороны ЦНС. Так, исследователь Чуйко М.Р. с соавторами в 2010 г. показали, что клинические проявления когнитивных нарушений достоверно чаще наблюдались у пациентов с частыми гипогликемическими состояниями, дебютируя в возрасте 26-35 лет [7, с. 4]. Известно, что менее тяжелые эпизоды гипогликемии, нарушают деятельность мозга достаточно быстро, что может привести к краткосрочным когнитивным нарушениям, в том числе трудности с концентрацией внимания и речи, памяти и астенических симптомов [12, с. 169]. Эти данные подтверждаются данными зарубежных исследователей, в том числе, представленными в DCCT/EDIC [18, с. 182; 14, с. 1842]. При этом Ineke Brands в своей книге «Diabetes and the brain» описал одну из патогенетических причин возникновения когнитивных расстройств, при сахарном диабете, которой является гипергликемия [10, с. 223], также была найдена ассоциация высокого уровня гликемии и гликированного гемоглобина (H1bAc) и нарушений высших мозговых функций [16, с. 424; 19, с. 71]. Корреляция между когнитивной дисфункцией и степенью гипергликемии, полученная в ряде исследований, может свидетельствовать, что именно гипергликемия у больных СД 1 типа может быть причиной когнитивных нарушений [10, с. 223; 9, с. 409; 21, с. 940].

Цель исследования: провести анализ взаимосвязей клинико-метаболических, когнитивных нарушений и структурных изменений головного мозга у пациентов с СД 1 типа.

Материалы и методы

Критериями включения были: наличие подписанного «информированного согласия» пациента для участия в исследовании, сахарный диабет 1 типа, возраст 16-30 лет. В исследование включались только те пациенты, у которых были исключены гипогликемические и кетоацидотические комы последние 2 месяца, отсутствовали нейроинфекции и пренатальное поражение центральной нервной системы в анамнезе, гематологические, онкологические, серьезные инфекционные и травматические заболевания.

Обследовано 58 пациентов с СД 1 типа, средний возраст $22,45 \pm 4,62$ лет, 29 мужчин и 30 женщин, длительность заболевания $6,60 \pm 3,95$ лет. Группу контроля составили 29 здоровых людей, средний возраст $22,37 \pm 4,72$ года, 14 –мужчин и 15 женщин, без хронических заболеваний.

Объективное исследование проводилось согласно стандартам оказания медицинской помощи больным с СД 1 типа [2]. Для выявления нарушений углеводного обмена определялась глюкоза глюкозооксидазным методом на биохимическом анализаторе «Hitachi 912» (Hoffmann-La Roche Ltd/Roche Diagnostics GmbH). Содержание гликозилированного гемоглобина (HbA1c) в капиллярной крови – методом жидкостной хроматографии на анализаторе гликозилированного гемоглобина DS5 Glycomat (компании Drew Scientific, Нидерланды). Для оценки психического статуса использовалась Монреальская Шкала оценки когнитивных функций (MoCa тест), разработанная как инструмент быстрой оценки легкой и умеренной когнитивной дисфункции [16]. В комплекс обязательных методов диагностики входило МРТ головного мозга, проводимое на аппарате Siemens Magnetom 1,0 Тл в Лечебно-диагностическом центре Международного института биологических систем имени С.М. Березина, по стандартной методике в аксиальной, сагиттальной и коронарной проекциях с использованием T2, T1 ВИ, с применением программ FLAIR.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием прикладного программного пакета R-system. Проверку на нормальность распределения признака определяли с помощью W-теста Шапиро-Уилка. Проводился описательный и сравнительный анализ. Описательный анализ включал определение среднего арифметического значения (X), ошибки среднего значения (m), а также расчет квартилей (Me , $Q1$ - $Q3$) для ненормально и не симметрично распределенных параметров. Сравнительный анализ основывался на определении достоверности разницы показателей по t-критерию Стьюдента для нормально распределенных и по Z-критерию Манна-Уитни для ненормально распределенных параметров. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез в исследовании принимался равным 0,05. Оценка качественных данных проводилась с помощью частотного анализа, для определения достоверности различий использовался критерий Хи квадрата Пирсона, с поправкой Ейтса, если плечо выборки было меньше 5 – точный критерий Фишера. Для анализа зависимых данных применялся Хи квадрат МакНимара. Для оценки корреляционной зависимости показателей применялся поиск коэффициента Спирмена. [1].

Результаты и обсуждение

Анализ параметров углеводного обмена показал, что средний уровень $HbA1c$ у больных с СД 1 типа был $8,84 \pm 1,833\%$, гликемии натощак соответствовал $11,52 \pm 4,957$ ммоль/л, таким образом, пациенты имели неудовлетворительный метаболический контроль, не достигая целевых значений углеводного обмена, который для подростков составляет менее 7,5%, а для пациентов в возрасте 19-30 лет менее 6,5%. Среди осложнений СД 1 типа чаще всего встречалась диабетическая ретинопатия в 82,8% (48) (в 74,1% (43) – непролиферативная стадия, 6,9% (4) препролиферативная стадия и 1,7% (1) – пролиферативная соответственно) и диабетическая нейропатия в 72,4% (42) случаях (при этом у 55,2% (32)

сенсомоторная форма, а в 17,2% (10) – автономная по типу бессимптомных гипогликемий. Объясни разве это нейропатия. Диабетическая нефропатия была верифицирована у 37,9% (22) пациентов, причем стадия микроальбуминурии встречалась в 34,5% (20), протеинурии 3,4% (2).

При оценке жалоб пациентов с СД 1 типа выявлено, что наиболее частой была астения, которая проявлялась снижением памяти, слабостью и утомляемостью у (37,9%) обследованных. Следующим по частоте регистрировались симптомы цефалгического синдрома, встречающиеся у 25,9% пациентов с локализацией в затылочной области в 60 % и в височной области у 2,6% больных и с одинаковой частотой в лобной области и диффузного характера. Причем симптомы головной боли в затылочной области коррелировали с выраженностью диабетической ретинопатии ($p < 0,001$). Кроме того, признаки поражения периферической нервной системы выражались в жалобах на парестезии (20,7%), боли (22,4%), онемение (12,1%), судороги в нижних конечностях (6,9%).

Анализ результатов МоСа теста показал, что пациенты с СД 1 типа имели нарушение когнитивных функций (суммарная оценка менее 26 баллов) в 72,2% в то время, как в контрольной группе когнитивных дисфункций не выявлено (суммарная оценка более 26 баллов). Анализ полученных результатов исследования показал, что наиболее значительно снижались параметры, оценивающих кратковременную память, внимание и абстракцию у пациентов с СД 1 типа ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой (табл. 2), свидетельствуя о наличии когнитивной дисфункции у пациентов с СД 1 типа.

Анализ влияния показателей углеводного обмена на когнитивные функции выявил, наличие отрицательной корреляционной связи HbA1c и функции памяти по данным теста МоСа ($p = 0,002$). Таким образом, хроническая гипергликемия приводит к когнитивным нарушениям, которые опосредуют снижение контроля за заболеванием и комплайнса, создавая «порочный круг».

Таблица 2

Характеристика параметров МоСа теста у пациентов с сахарным диабетом 1 типом и контрольной группы

Параметры МоСа теста	Пациенты с СД 1 типа (n=58)		Контрольная группа (n=29)	
	m	SD	m	SD
Альтернирующий путь	1,00	0,45	1,00	0,00
Куб	1,00	0,42	1,00	0,00
Часы	3,00	0,41	3,00	0,00
Название	3,00	0,84	3,00	0,00
Память	3,00*	1,29	5,00*	0,00
Числовой ряд	2,00*	0,63	2,0*	0,00
Буква А	1,00	0,87	1,0	0,00
Серийное вычитание 7	2,00*	0,82	3,0*	0,00
Повторение предложений	1,00*	0,60	1,83*	0,37
Беглость речи	0,00*	0,52	0,87*	0,34
Абстракция	2,00*	0,86	2,0*	0,00
Ориентация	6,00	0,23	6,0	0,00
Сумма баллов	24,00*	2,16	30*	0,43

Примечание: значимость различий между контрольной группой и пациентами с СД 1 типа на уровне: * – $p < 0,001$, ** – $p < 0,01$; m – медиана, SD – стандартное отклонение.

МРТ исследование головного мозга выявило косвенные признаки атрофии серого вещества лобных и частично теменных долей, которая проявлялась арахноидальными изменениями ликворокистозного характера – 93,1% и расширением конвекситальных ликворных пространств – 72,4%, что согласуется с данными Казакова В.Н. и соавторов, которые описывают макроскопическое исследование аутопсийных случаев диабетической микроангиоэнцефалопатии, когда масса головного мозга

была несколько снижена и наблюдалась умеренная атрофия, в большей степени выраженная в сером веществе мозга [5, с. 3]. Кроме того, в литературе (W.H. Hoffman, R.P. Hoogma) описываются случаи атрофии серого вещества головного мозга как в случаях при кетоацидозе, так и при повышении HbA1c, которые выявлялись преимущественно в лобных долях и центральных областях теменных долей [19, с. 154; 15, с. 2335]. Результаты проводимого исследования сопоставимы с приведенными данными, так как расширение конвекситальных пространств было более значимо выражено у пациентов с высоким уровнем HbA1c ($\chi^2=16,276$, $p=0,039$), и гликемией натощак ($\chi^2=27,620$, $p=0,024$). В публикациях зарубежных авторов показано, что данные изменения были связаны с нарушением когнитивной функции [3]. Корреляционный анализ исследования выявил наличие когнитивной дисфункции у пациентов с СД 1 типа. Так, отмечалось снижение памяти ($\chi^2=12,872$, $p=0,025$) и внимания ($\chi^2=6,820$, $p=0,033$) по MoCa тесту у пациентов с расширением конвекситальных ликворных пространств. Кроме выявленных нарушений со стороны когнитивной сферы, были определены взаимосвязи с неврологическим статусом пациентов. Арахноидальные изменения ликворокистозного характера имели положительную корреляционную связь с симптомами астении ($\chi^2=7,030$, $p=0,008$). Расширение конвекситальных ликворных пространств коррелировало с цефалгией ($\chi^2=4,567$, $p=0,033$) и болями в нижних конечностях ($\chi^2=5,845$, $p=0,016$). В исследованиях Ineke Brands было отмечено, что атрофия вещества головного мозга была значительно ниже у пациентов, получающих инсулин в помповом режиме [10, с. 223]. В проводимом исследовании таких закономерностей выявлено не было.

Анализируя данные зарубежных авторов, у пациентов с СД 1 типа встречается атрофия белого вещества, которая была взаимосвязана с когнитивной дисфункцией [23]. В проведенном исследовании атрофии белого вещества мозга выявлено не было, но МРТ картина показала наличие участков глиоза в 15,5% случаев и очагов лейкоареоза 19%.

В работе Трофимовой А.В. была описана закономерность степени выраженности структурных изменений вещества головного мозга и прогрессирования СД 1 типа и увеличения возраста больных [6, с. 37]. Однако, в нашем исследовании связи с возрастом и длительностью заболевания выявлено не было. Согласно исследованиям голландских ученых пациенты с диабетической ретинопатией имели значительно меньший объем белого вещества, который был взаимосвязан с нарушением когнитивной функции, что возможно, частично опосредовано повреждением мелких сосудов [23]. В проведенном исследовании повреждение белого вещества, а именно наличие дисциркуляторных очагов коррелировало с развитием пролиферативной ретинопатии у пациентов с СД 1 типа ($\chi^2=9,124$, $p=0,028$). У всех пациентов с очаговыми изменениями белого вещества было отмечено снижение общей суммы баллов по тесту МоСа ($\chi^2=4,539$, $p=0,033$).

Учитывая, что периваскулярные пространства Вирхова - Робина являются морфофункциональной структурой центральной нервной системы, поэтому различные варианты их дилатации могут являться косвенным отражением изменений вещества головного мозга. Популяционное исследование расширенного пространства Вирхова - Робина показало, что данные изменения клинически проявляются преимущественно когнитивным дефектом умеренной степени выраженности и сопутствующей клинической органической симптоматикой, которая в основном определяется мозжечковой и пирамидной недостаточностью, а также расстройствами глубоких и поверхностных видов чувствительности [23; 13, с. 1562]. В проведенном исследовании расширение пространств Вирхова-Робина встречалось в 81% случаев. Взаимосвязи с когнитивной дисфункцией выявлено не было.

Заключение

Таким образом, проведенное исследование показало, что у пациентов с СД 1 типа с небольшой длительностью заболевания, находящихся в состоянии хронической гипергликемии были выявлены изменения

в МР-картине головного мозга. Наиболее частым морфологическим изменением со стороны центральной нервной системы были признаки атрофии серого вещества лобных, а также теменных долей, коррелирующие с гипергликемией и когнитивной дисфункцией. Кроме того, анализ МРТ картины головного мозга показал наличие поражения белого вещества головного мозга, а именно мелких очагов дисциркуляторного характера и небольших проявлений лейкоареоза, сочетающееся как с когнитивными нарушениями, так и с микрососудистыми изменениями. Анализ результатов показал, что проведение рутинного исследования МРТ головного мозга у пациентов с нарушением гликемического контроля и небольшим стажем заболевания является необходимым условием своевременного выявления и коррекции когнитивных нарушений.

Список литературы

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика / Пер. с англ. – М., Практика, 1998.
2. Дедов, И.И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / И.И. Дедов, М.В. 6-е изд. – Москва: Министерство здравоохранения Российской Федерации Российская ассоциация эндокринологов ФГБУ Эндокринологический научный центр, 2013.
3. Карептна Т.В. Венозная дисциркуляция головного мозга у больных сахарным диабетом: дис. ... канд. мед. наук. – С-П., 2010.
4. Количество расширенных пространств Вирхова-Робина связано с возрастом, артериальным давлением и МР-маркерами болезни мелких сосудов. Популяционное исследование / И.К. Зу, К. Тзорио, А. Соумарé и др. // *Stroke* . 2011. №1. С. 4-12.
5. Патоморфология головного мозга при диабетической микроангиоэнцефалопатии // В.Н. Казаков, В.Г. Шлопов, Т.Е. Михайличенко,

- Л.И. Волос // Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти. 2007. Vol. 3, №1-2. P. 3-14.
6. Периваскулярные пространства: морфология, нейровизуализации, атипичные варианты / А.В. Трофимова, О.Н. Гайкова, Н. И. Ананьева и др. // Лучевая диагностика и терапия. 2011. Т. 2, № 2. С. 37-44.
 7. Чуйко, М.Р. Характеристика и особенности течения энцефалопатии при инсулинзависимом сахарном диабете / М.Р. Чуйко, М.К. Бодыхов, В. И. Скворцова // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2010. № 5. С. 4-8.
 8. Эпидемиология сахарного диабета и прогноз его распространенности в российской Федерации / Ю.И. Сунцов, Л.Л. Болотская, О.В. Маслова, И.В. Казаков // Сахарный диабет. 2011. № 1. С. 15-18.
 9. Biessels, J.G. Pathobiology of Diabetic Encephalopathy in Animal Models. Diabetes and the Brain Contemporary Diabetes / G.J. Biessels, J. A. Luchsinger. – N.Y.: Springer, LLC, 2010. P. 409-431.
 10. Brands, I. Diabetes and the brain: Cognitive performance in type 1 and type 2 diabetes mellitus / I. Brands. – N.: Gildeprint Drukkerijen B.V., 2007. 223 p.
 11. Cognitive function is disrupted by both hypo- and hyperglycemia in school-aged children with type 1 diabetes: a field study / L.A.Gonder-Frederick, J.F. Zrebiec, A.U.Bauchowitz et al. // Diabetes Care. 2009. Vol. 32, №6. P. 1101-1106.
 12. Elliott, J. Hypoglycemic brain damage / J. Elliott, S. Heller, R. N. Auer. // Metabolic Brain Disease. 2004. Vol. 19, № 3-4. P. 169-175.
 13. Enlarged perivascular spaces are associated with cognitive function in healthy elderly men / A.M. MacLulich, J.M. Wardlaw, K.J. Ferguson et al. // J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004. Vol. 75. P. 1519-1523.
 14. For the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function / A.M. Jacobson, G. Musen, C.M. Ryan, et al. // N Engl J Med. 2007. Vol. 356, № 18. P. 1842-1852.

15. Functional brain connectivity and neurocognitive functioning in patients with longstanding type 1 diabetes with and without microvascular complications / R.P. Hoogma, A.C. Moll, F.J. Snock, C.J. Stain et al. // *Diabetes*. 2009. Vol. 58. P. 2335-2343.
16. Montreal Cognitive Assessment. URL: www.mocatest.org (дата обращения: 15.01.2014).
17. Neurocognitive functioning in preschool-age children with type 1 diabetes mellitus / A.M. Patiño-Fernández, A.M. Delamater, E.B. Applegate et al. // *Pediatric Diabetes*. 2010. Vol. 11, №6. P. 424-430.
18. Recurrent/moderate hypoglycemia induces hippocampal dendritic injury, microglial activation, and cognitive impairment in diabetic rats / Seok Joon Won, Byung Hoon Yoo, Tiina M Kauppinen et al. // *Journal of Neuroinflammation*. 2012. Vol. 9. P. 182.
19. Receptor for advanced glycation end products and neuronal deficit in the fatal brain edema of diabetic ketoacidosis / W.H. Hoffman, C.M. Artlett, W. Zhang et al. // *Brain Research*. 2008. Vol.1238. P. 154-162.
20. Relationships Between Hyperglycemia and Cognitive Performance Among Adults With Type 1 and Type 2 Diabetes/ D. J. Cox, B.P. Kovatchev, L.A. Gonder-Frederick et.al. // *Diabetes Care*. 2010. Vol. 28. P. 71-77.
21. Ryan, C.M. Cognitive efficiency declines over time in adults with Type 1 diabetes: effects of micro- and macrovascular complications / C.M. Ryan, M.O. Geckle, T.J. Orchard // *Diabetologia*. 2003. Vol. 46. P. 940-944.
22. Xiao-jun Cai. C-peptide and Diabetic Encephalopathy/ Xiao-jun Cai, Hui-qin Xu, Yi Lu // *Chin Med Sci J*. 2011. Vol. 26, №2. P. 119-125.
23. Wessels A.M., Rombouts S.A., Remijnse P.L., Boom Y., Scheltens P., Barkhof F. et al. Cognitive Performance in type 1 Diabetes Patients is associated with Cerebral White Matter. URL: http://professional.diabetes.org/Abstracts_Display.aspx?CID=53374&TYP=1(дата обращения: 19.01.2014).