

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

**М.В. Матвеева, Ю.Г. Самойлова, Н.Г. Жукова,
О.А. Олейник, М.А. Ротканк**

**ДИАГНОСТИКА КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ
У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА**



Томск
Издательство СибГМУ
2017

УДК 616.379-008.64-06:616.89-008.46-072.8

ББК 54.151.6,23-7+56.14-321,2-4

Д 440

Авторы:

**М.В. Матвеева, Ю.Г. Самойлова, Н.Г. Жукова,
О.А. Олейник, М.А. Ротканк**

Рецензенты:

Климонтов В.В. – д-р мед. наук, профессор РАН, руководитель лаборатории эндокринологии, зам. директора НИИКЭЛ по научной работе, ФГБОУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии» Сибирского отделения РАМН.

Гирш Я. В. – д-р мед. наук, профессор кафедры детских болезней медицинского института бюджетного учреждения высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа - Югры «Сургутский государственный университет».

*Печатается по решению редакционно-издательского совета
Сибирского государственного медицинского университета*

Д 440 Диагностика когнитивной дисфункции у пациентов с сахарным диабетом 1 типа / М. В. Матвеева, Ю. Г. Самойлова, Н. Г. Жукова и др. – Томск : Изд-во СибГМУ, 2017. – 117 с.

ISBN 978-5-98591-129-9

В монографии рассматриваются особенности проявления и методы диагностики когнитивной дисфункции у пациентов с сахарным диабетом 1 типа. Описан комплекс современных методов исследования и диагностики когнитивных нарушений при сахарном диабете 1 типа. Систематизированы сведения в отношении влияния когнитивной дисфункции на качество жизни пациентов с сахарным диабетом 1 типа. Представлен алгоритм ведения диспансерных пациентов с сахарным диабетом 1 типа в плане диагностики когнитивной дисфункции.

Книга адресована студентам, ординаторам, преподавателям, врачам-эндокринологам, неврологам, терапевтам, всем, кто интересуется проблемами когнитивных нарушений у пациентов с сахарным диабетом 1 типа.

УДК 616.379-008.64-06:616.89-008.46-072.8

ББК 54.151.6,23-7+56.14-321,2-4

© Матвеева М.В., Самойлова Ю.Г., Жукова Н.Г.,
Олейник О.А., Ротканк М.А., 2017

ISBN 978-5-98591-129-9

© Издательство СибГМУ, 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	5
Предисловие	6
Введение	9
Глава 1. Современные аспекты когнитивных нарушений при сахарном диабете 1 типа	11
1.1. Особенности проявления, этиологии и патогенеза когнитивной дисфункции у пациентов с сахарным диабетом 1 типа	11
1.2. Маркеры диагностики когнитивной дисфункции у пациентов с сахарным диабетом 1 типа	19
1.2.1. Исторические аспекты диагностики когнитивной дис- функции.....	19
1.2.2. Нейропсихологическое тестирование.....	20
1.2.3. Нейроспецифические белки.....	21
1.2.4. Нейровизуализация (магнитно-резонансная томография и протонная магнитно-резонансная спектроскопия головного мозга)	25
1.3. Влияние когнитивной дисфункции на качество жизни пациентов с сахарным диабетом 1 типа	29
Глава 2. Исследование когнитивной дисфункции у пациентов с сахар- ным диабетом 1 типа в г.Томске и Томской области	34
2.1. Клиническая характеристика пациентов с сахарным диабетом 1 типа	42
2.2. Характеристика нейропсихологического статуса у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и контрольной группы	50
2.3. Оценка уровня знаний пациентов с сахарным диабетом 1 типа	54
2.4. Оценка качества жизни пациентов с сахарным диабетом 1 типа и контрольной группы	55
2.5. Анализ показателей нейроспецифических белков у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и контрольной группы	59
2.6. Характеристика магнитно-резонансной томографии головного мозга у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и контрольной группы	61
2.7. Клиническое наблюдение. Сочетание синдрома Денди-Уокера и сахарного диабета 1 типа.....	65
Глава 3. Взаимосвязи клинико-метаболических, нейропсихологических особенностей и маркеров когнитивной дисфункции у паци- ентов с сахарным диабетом 1 типа	69
3.1. Анализ когнитивной дисфункции у больных сахарным диабетом 1 типа в зависимости от параметров углеводного обмена.....	69

3.2. Взаимосвязи нейроспецифических белков с параметрами углеводного обмена и когнитивной дисфункцией.....	73
3.3. Взаимосвязи результатов магнитно-резонансной томографии головного мозга с когнитивной дисфункцией и показателями углеводного обмена.....	76
3.4. Факторы, влияющие на качество жизни пациентов с сахарным диабетом.....	79
Глава 4. Сопоставление полученных результатов и данных литературы.....	85
Заключение	91
Практические рекомендации.....	92
Приложение. Алгоритм диагностики когнитивной дисфункции у пациентов с сахарным диабетом 1 типа.....	93
Литература	95

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

КЖ	– качество жизни
СД	– сахарный диабет
AdDQol	– аудит-зависимое качество жизни
GFAP	– глиальный фибриллярный кислый протеин
H1bAc	– гликированный гемоглобин
MBP	– основной белок миелина
MoCA	– Монреальская шкала оценки когнитивной функции

ПРЕДИСЛОВИЕ

*«Скоро ты забудешь обо всём,
и всё, в свою очередь, забудет о тебе»
Марк Аврелий*

В последнее десятилетие стало очевидным, что сахарный диабет (СД) вызывает нарушения функционирования регулирующих систем, психоэмоционального состояния, оказывает как прямое, так и опосредованное влияние на развитие осложнений со стороны центральной нервной системы (ЦНС), проявляющихся морфологическими и функциональными нарушениями в виде когнитивных расстройств. Под когнитивными функциями принято понимать наиболее сложные функции головного мозга. Они включают память (способность головного мозга усваивать, сохранять и воспроизводить необходимую для текущей деятельности информацию), гнозис (функция восприятия информации, обработки и синтеза элементарных сенсорных ощущений в целостные образы), речь (способность обмениваться информацией с помощью высказываний), праксис (способность приобретать, сохранять и использовать разнообразные двигательные навыки) и интеллект (способность сопоставлять информацию, находить общее и различия, выносить суждения и умозаключения). О нарушениях когнитивных функций можно говорить в тех случаях, когда какое-либо заболевание приводит к снижению когнитивных способностей по сравнению с исходным уровнем, т. е. когнитивные снижения – это ухудшение по сравнению с индивидуальной нормой одной или нескольких из когнитивных функций: памяти, праксиса, гнозиса, речи или исполнительных функций

Голландская старинная гравюра на рисунке 1 прекрасно иллюстрирует динамику когнитивной функции в течение жизни – постепенное повышение в детстве, юности и молодом возрасте, выход на плато во взрослом возрасте и незначительное или более выраженное снижение в пожилом возрасте, вплоть до сенильной деменции.

При сахарном диабете (СД) когнитивная дисфункция развивается раньше и встречается чаще, чем в общей популяции. Так, при СД 1 типа некоторое снижение когнитивной функции отмечается уже в молодом возрасте или даже в детстве.



Рис. 1. Голландская гравюра *Trap des ouderdoms* («Лестница старости»), иллюстрирующая динамику когнитивных функций в течение жизни (Hendrik Frans, 1685)

В метанализе, проведенном в 2005 г., группой авторов (А. М. А. Brands, J.G. Biessels) было показано значительное или умеренно выраженное, но при этом статистически достоверное снижение когнитивных функций у молодых пациентов с СД 1 типа по сравнению со здоровой группой лиц соответствующего возраста [199]. В связи с этим приоритетным на сегодняшний день направлением в в эндокринологии, как в Российской Федерации, так и в Европе, становятся исследования по направлению «Сахарный диабет и головной мозг», особенно у пациентов молодого возраста.

Для того, чтобы понять и полностью оценить опасность когнитивной дисфункции у пациентов с СД 1 типа, необходимо достаточно хорошо знать особенности патогенеза, иметь представление о влиянии углеводного обмена на развитие данного осложнения.

Во многих случаях когнитивные нарушения не вызывают беспокойства у пациентов, потому что не сопровождаются очевидными изменениями функционального состояния организма. Вместе с тем, прогноз наличия когнитивной дисфункции требует изыскания путей корректных лечебно-диагностических мероприятий для улучшения состояния пациентов с СД 1 типа.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 1 типа в настоящее время является важной медико-социальной проблемой в связи с высокой распространенностью данной патологии, развитием серьезных сосудистых осложнений и ранней инвалидизацией пациентов [5, 61, 64, 77, 82, 113, 121, 201]. Одним из органов-мишеней СД является центральная нервная система, патология которой проявляется когнитивной дисфункцией, снижающей приверженность к лечению и качество жизни (КЖ) пациентов с СД 1 типа [4, 19, 23, 30, 48, 57, 62, 134, 157].

Данные литературы о когнитивной дисфункции противоречивы. Ее рассматривают в рамках диабетической энцефалопатии [12, 30, 62, 81, 87, 138, 145, 203]. Но основной сложностью диагностики является недостаточность объективных критериев верификации диагноза когнитивной дисфункции и, как следствие, отсутствие в МКБ 10 пересмотра кода заболевания. Это приводит к отсутствию своевременной медицинской помощи и лечебно-профилактических мероприятий на ранних этапах развития данного осложнения.

На сегодняшний день актуальным является поиск быстрого, простого и отработанного способа диагностики когнитивной дисфункции с учетом минимальных затрат. Нейропсихологическое тестирование традиционно используется для оценки когнитивной дисфункции [22, 124, 190, 199, 207]. Однако оно занимает продолжительное время, в связи с чем требуется поиск быстрого способа оценки когнитивных нарушений. Одним из перспективных методов можно считать определение нейроспецифических белков, которые являются сигналами повреждения головного мозга [15, 41, 72, 90, 102, 146, 194, 220]. Для диагностики заболеваний центральной нервной системы используют магнитно-резонансные методы исследования головного мозга в качестве дополнительных методик для выявления морфологических изменений [85, 142, 155, 171, 172, 218].

Актуальность проблемы диагностики когнитивной дисфункции определяется не только медико-социальной значимостью заболевания, но и недостаточным количеством в отечественной и зарубежной литературе данных о роли нейропсихологического тестирования, содержания нейроспецифических белков и результатов магнитно-резонансной томографии в диагностике когнитивной дисфункции у пациентов с СД 1 типа.

Глава 1

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1 ТИПА

1.1. Особенности проявления, этиологии и патогенеза когнитивной дисфункции у пациентов с сахарным диабетом 1 типа

Актуальность проблемы определяется ростом заболеваемости и распространенности СД во всем мире. По данным Международной Диабетической Ассоциации (IDF, 2014), во всем мире СД страдают 387 млн. человек [120]. СД занимает четвертое место среди лидирующих причин смертности в развитых странах. По прогнозам Всемирной Организации Здравоохранения, за период 2005–2030 гг. число случаев смерти от СД удвоится [64]. По данным регистра Российской Федерации, к 2025 г. численность пациентов с сахарным диабетом составит 4,250 млн человек, а прирост больных СД в мире составит 205 млн к 2035 г. Распространенность СД 1 типа значительно варьирует в разных странах, в пределах одной страны и между различными этническими группами. Средняя частота встречаемости СД 1 типа у детей (возрастная группа 0–14 лет) в разных странах мира показана на рис. 1.1 (от 0,1 до 57,6 на 100 тыс. населения) [51]. Таким образом, Россия занимает среднее положение среди стран по распространенности СД 1 типа. Отмечается тенденция к росту распространенности и заболеваемости как в целом СД, так и пациентов с СД 1 типа. Анализ данных регистра Российской Федерации показал, что распространенность СД 1 типа за 10 лет у детей выросла на 35,7 % (с 59,4 до 80,6 на 100 тыс. детского населения); у подростков – на 68,9 % (с 108,5 до 183,5 на 100 тыс. подросткового населения), у взрослых – на 2,4 % (с 224,5 до 229,8 на 100 тыс. взрослого населения) [64].

В работе Т. Frese и Н. Sandholzer, посвященной эпидемиологии СД 1 типа, представлены данные нескольких обзоров по за-

болеваемости СД 1 типа [111]. Так, самые высокие показатели заболеваемости были отмечены в Финляндии (39,9 на 100 тыс. населения) и Сардинии (37,7 на 100 тыс. населения), а самые низкие в европейских странах: Румынии, Польше, Хорватии (4,7; 5,2 и 6,9 на 100 тыс. населения, соответственно), а в азиатских странах в среднем (0,7 на 100 тыс. населения [81, 110, 124, 125, 200]. Глобальная тенденция увеличения заболеваемости СД 1 типа составила 3,0 % в год [126, 128, 129, 130, 140, 187, 206]. По данным регистра Российской Федерации, заболеваемость СД 1 типа за 5 лет у детей выросла на 9,6 % (с 12,4 до 13,6 на 100 тыс. детского населения); у подростков на 4,9 % (с 14,1 до 14,8 на 100 тыс. подросткового населения), у взрослых на 10,5 % (с 13,3 до 14,7 на 100 тыс. взрослого населения) [44].

Представленные данные свидетельствуют об актуальности изучения СД 1 типа в связи с прогрессирующим увеличением числа пациентов с СД 1 типа, а также развитием у них серьезных осложнений, в том числе и со стороны центральной нервной системы.

По данным отечественных и зарубежных авторов [30, 84], «в чистом виде» диабетическая энцефалопатия встречается у больных СД 1 типа в 80,7 % случаев, поскольку ее развитие обусловлено преимущественно неэффективным метаболическим контролем. В широких эпидемиологических исследованиях подсчет частоты осложнений в виде когнитивной дисфункции у пациентов с СД 1 типа и наличия факторов, влияющих на ее развитие, не проводился. Таким образом, исследование эпидемиологии когнитивной дисфункции является актуальным в связи с широкой распространенностью заболевания и его осложнений, кроме того, в связи с отсутствием подобных исследований, оно обладает несомненной практической и научной новизной.

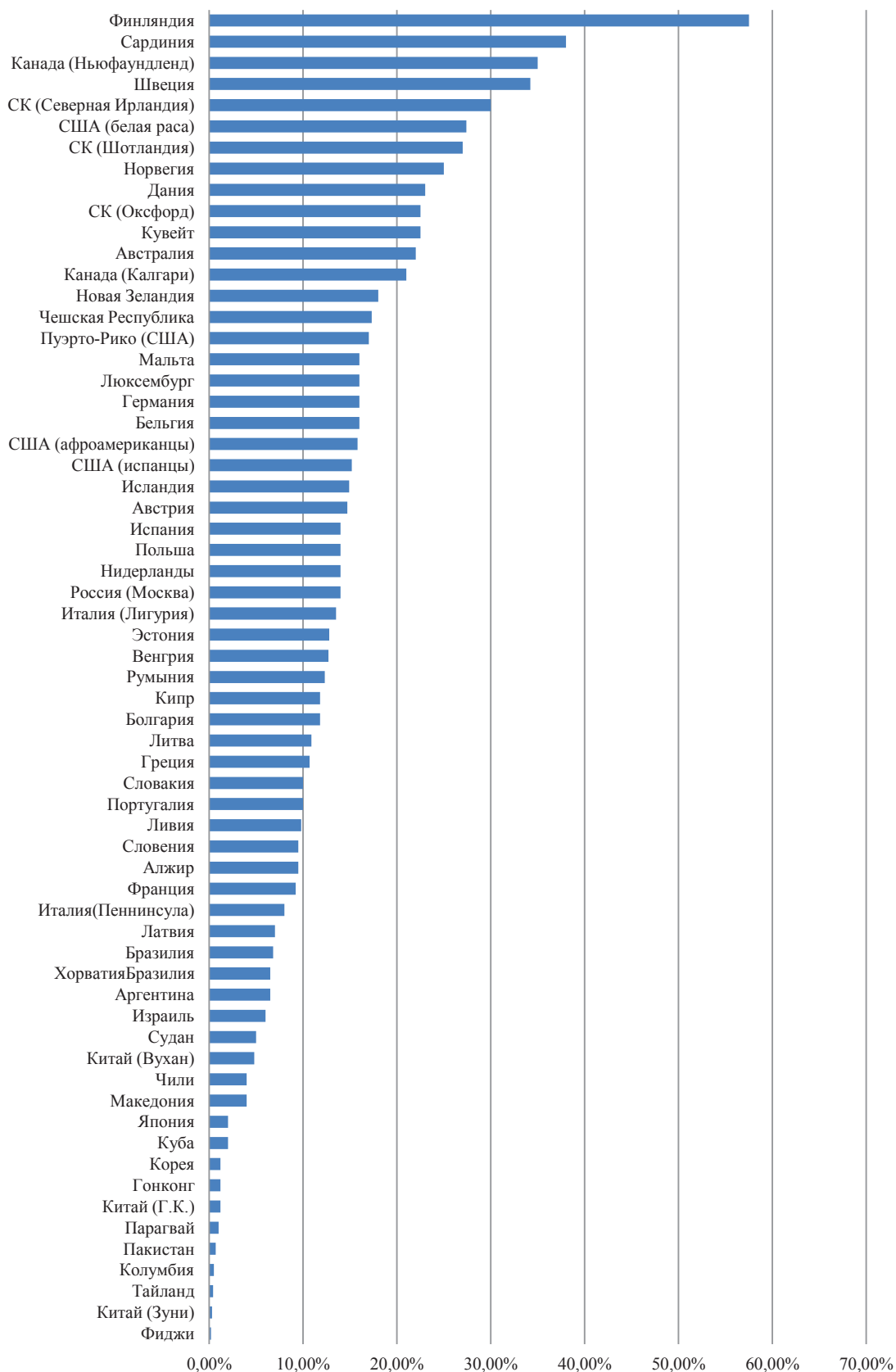


Рис. 1.1. Средние показатели распространенности СД 1 типа в разных странах мира (Р. Ханас и соавт. под редакцией В.А. Петерковой, 2009) [51].

Несмотря на то, что на долю СД 1 типа приходится не более 10 % от всех случаев СД, именно СД 1 типа представляет собой наиболее тяжелую форму заболевания, что объясняется высокой частотой развития тяжелых осложнений, приводящих к ранней инвалидизации. СД 1 типа в молодом возрасте уже на начальных стадиях заболевания является фактором риска развития хронической цереброваскулярной патологии и проявляется неврологическими синдромами, нарушениями деятельности центральной нервной системы, выявляющимися при нейропсихологическом, нейрофизиологическом и биохимическом исследованиях [5, 91].

Исследования изменений высших мозговых функций при СД проводились учеными разных стран, но при этом не было принято общей концепции, описывающей данные нарушения. Попытки описать изменения с помощью медицинской терминологии были предприняты в 1922 г. в рамках исследования «центральной нейропатии» [145]. Для описания когнитивных изменений как осложнения СД был введен термин «диабетическая энцефалопатия», предложенный R. De Jong в 1950 г. [136]. По данным F. Trudeau, S. Gagnon, G. Masticate, под диабетической энцефалопатией понимали стойкую церебральную патологию, возникающую под воздействием острых, подострых и хронических дисметаболических нарушений, клинически проявляющихся неврозоподобными и психоподобными дефектами, неврологической и вегетативной симптоматикой. Диабетическая энцефалопатия включает в себя характерные биохимические, электрофизиологические и морфологические изменения, которые могут привести к когнитивному дефициту у больных СД и значительному снижению качества жизни (КЖ) как самого больного, так и его близких [206]. По классификации E. В. Шмидта (1985), диабетическая энцефалопатия представляет собой прогрессирующее диффузное мелкоочаговое поражение головного мозга, клинически выраженное сочетанием симптомов очагового поражения головного мозга и астенических проявлений [22].

Основными клиническими проявлениями диабетической энцефалопатии являются нарушение когнитивных функций, неврозоподобные состояния и органическая неврологическая симптоматика [22]. M. Bleuler объединил психические нарушения, возникающие при эндокринной патологии, понятием «эндо-

кринный психосиндром» [7]. Клинически, на ранних этапах депрессивная симптоматика выявляется у 35,4 % больных, сопровождаясь как астенией с различной степенью выраженности, так и вегетативной дистонией. Кроме того, встречается цефалгический синдром, который носит характер болей напряжения (сжимающая, стискивающая, по типу «тесного головного убора»). На момент первичного осмотра у больных могут выявляться микросимптомы поражения головного мозга, свидетельствующие о его диффузном поражении, а по мере прогрессирования заболевания возможно развитие органической симптоматики [30].

Пациенты с СД 1 типа примерно в 1,5 раза чаще страдают в результате снижения когнитивных функций. Большинство данных свидетельствует о том, что у пациентов с СД 1 типа происходит снижение производительности в разных областях когнитивных функций. Это дефекты скорости обработки информации, гибкости ума, внимания и зрительного восприятия [89]. Выраженность когнитивных нарушений, не важно, легкая или умеренная, оказывает влияние на различные сферы жизни. Так, даже легкие формы когнитивной дисфункции могут помешать повседневной деятельности, поскольку они могут приводить к проблемам в более сложных ситуациях [198].

Клинический полиморфизм дает основания предполагать существование как минимум нескольких патофизиологических механизмов, участвующих в формировании когнитивной дисфункции, между которыми, очевидно, существуют взаимосвязи.

Патогенез нарушений когнитивной функции при СД во многом остается неясным. Чаще его связывают с двумя основными процессами – метаболическим и сосудистым. В возникновении церебральной микроангиопатии важнейшую роль играет нарушение местного гемостаза в сосудах головного мозга [9, 10]. Нарушение хотя бы одного из компонентов свертывающей системы крови приводит к активации тромбообразования. Предполагается, что при СД раньше всего наблюдается повреждение эндотелия сосудистой стенки, что делает его уязвимым к воздействию различных факторов риска развития сосудистых осложнений, в том числе к гипергликемии [95, 136]. Развитие микроангиопатии обусловлено накоплением в сосудистой стенке липопротеинов низкой плотности, активизацией процессов перекисного окисления

липидов, увеличением образования свободных радикалов, подавлением синтеза простагландинов, обладающих антиагрегантным и сосудорасширяющим действием [162, 177]. Прогрессирование микроангиопатии приводит к снижению эндоневрального кровотока с развитием гипоксии, способствующей переключению энергетического метаболизма нервной ткани на малоэффективный анаэробный гликолиз, в процессе которого из одной молекулы глюкозы образуется лишь две молекулы аденозинтрифосфата, в то время как в реакции аэробного гликолиза – 38 молекул. В результате в нейронах снижается концентрация фосфокреатинина, возрастает содержание лактата, что приводит к развитию кислородного и энергетического голодания нервной ткани. Снижение эндоневральной микроциркуляции и усугубление нарушений функции нервных волокон способствует уменьшению синтеза и увеличению разрушения оксида азота, обладающего вазодилатирующим действием. Это может стать одной из причин развития артериального спазма, являющегося важным патогенетическим механизмом развития артериальной гипертензии у больных СД [161]. Признавая патогенетическую значимость нарушений эндоневрального кровотока в формировании когнитивной дисфункции, нельзя недооценивать и важность метаболических расстройств. Установлено, что снижение скорости проведения импульса по миелиновым волокнам обусловлено патологически высокой внутриаксональной концентрацией ионов Na^+ , в развитии которой основная роль принадлежит снижению активности тканевой Na^+/K^+ -АТФазы, что вызывает вторичные сосудистые нарушения, расстройства нейротрофики, нейротоксикоз и, как следствие, структурное изменение нейронов, а также нарушение скорости проведения возбуждения по нерву [50, 161, 177].

Известно, что колебания гликемии могут быть причиной когнитивных нарушений у пациентов с СД 1 типа. М. Р. Чуйко с соавторами в 2010 г. показали, что клинические проявления расстройств когнитивной функции достоверно чаще наблюдались у пациентов с частыми гипогликемическими состояниями, дебютируя в возрасте 26–35 лет [61]. Известно, что менее тяжелые эпизоды гипогликемии нарушают деятельность мозга достаточно быстро, что может привести к краткосрочным когнитивным нарушениям, проявляющимся трудностями концентрации внима-

ния, расстройством речи, памяти и астеническими симптомами [104]. В проведенном крупномасштабном 10-летнем исследовании (Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications, DCCT/EDIC) [110, 178] данные о влиянии гипогликемии на когнитивную функцию не подтвердились. При этом I. Brands в своей книге «СД и головной мозг» описал одну из патогенетических причин когнитивных расстройств при СД, а именно гипергликемию [85]. По данным D. J. Cox и соавторов, была найдена ассоциация высокого уровня гликемии, гликированного гемоглобина (H1bAc) и нарушений высших мозговых функций [156, 180]. На моделях животных с индуцированным СД 1 типа было показано, что дефицит инсулина играет важную роль в апоптозе нейронов, а также в развитии дегенеративных явлений в белом веществе головного мозга [79]. Корреляция между когнитивной дисфункцией и степенью гипергликемии, полученная в ряде исследований, может свидетельствовать, что именно это основное метаболическое отклонение у больных СД 1 типа может быть причиной нарушений когнитивной функции [84, 179, 185].

Базисными механизмами, лежащими в основе осложнений СД, являются активизация полиолового и гексозаминового путей метаболизма глюкозы, образование конечных продуктов избыточного гликирования белков, повышение содержания различных изоформ протеинкиназы С. Большинство известных метаболических и сосудистых механизмов развития экстра- и интрацеллюлярной патологии при поздних осложнениях СД объединены их зависимостью включения в патологический процесс гиперпродукции супероксида в митохондриях. Таким образом, основной причиной формирования поздних осложнений, в том числе и в центральной нервной системе, является оксидативный стресс – нарушение равновесия между продукцией свободных радикалов и активностью антиоксидантных ферментов [45].

Существует гипотеза рабочей группы профессора G. J. Biessels, которая предполагает, что гипергликемия – причина когнитивной дисфункции у пациентов с СД 1 типа [79]. Вследствии гипергликемии и недостаточности инсулина через длинный каскад реакций, а именно – переход на полиоловый путь и выделение конечных продуктов гликирования, которые приводят к

воспалению и, вместе с развитием оксидативного стресса, к дисметаболическим изменениям головного мозга, развиваются когнитивные нарушения (рис. 1.2).



Рис. 1.2. Концептуальное описание временной взаимосвязи между патогенетическими механизмами развития диабетической энцефалопатии у пациентов с СД 1 типа (G. J. Biessels, 2014)

Таким образом, нарушение когнитивной функции имеет многофакторную этиологию развития, включающую переключение на полиоловый путь, нарушение передачи сигналов, развитие оксидативного стресса. Однако до настоящего времени нет однозначного понимания механизмов влияния гликемии на развитие патологического процесса, с учетом, возможно, и роли как гипогликемии, так и гипергликемии. Вопрос патогенеза развития данного осложнения остается до конца не изученным.

1.2. Маркеры диагностики когнитивной дисфункции у пациентов с сахарным диабетом 1 типа

1.2.1. Исторические аспекты диагностики когнитивной дисфункции

С учетом некоторых ограничений в выполнении нейропсихологического тестирования, ученые различных стран ведут поиск специфических маркеров повреждения вещества головного мозга [85, 159, 178, 186].

Исследователь В. Fulesdi и соавторы предполагали, что в основе когнитивной дисфункции лежит микроангиопатия, для определения которой проводилось посредством транскраниальной ультразвуковой доплерографии измерение кровотока в мозговых артериях после введения фармпрепарата [124]. Однако методика имеет противопоказания в отношении введения фармакологического препарата и является неспецифичной.

В литературе в качестве диагностики когнитивных нарушений описывается метод вызванных потенциалов, который требует наличия специального нейрофизиологического оборудования, предполагает обязательно учитывать вариабельность основных характеристик, возможность искажения полученных данных вследствие физиологических факторов [206].

Исследователь И. А. Волчегорский и соавторы (2006) разработали предикторы диабетической энцефалопатии и алгоритм выявления данной патологии: $F = 0,031ба + 0,143 бб + 1,724 бв - 1,558 бг + 0,179 бд - 0,207 бе - 3,984$, где а – возраст (годы), б – индекс массы тела (кг/м²), в – диеновые конъюгаты, г – холестерин липопротеидов низкой плотности (ммоль/л), д – уровень сахара в крови (ммоль/л) на 23.00 часа, е – на 7.00 часов. Величина F больше критического значения 0,0245 свидетельствует о наличии диабетической энцефалопатии [12]. Уровень чувствительности и специфичности методики не изучался. С учетом трудности предполагаемых способов диагностики когнитивных нарушений, возникает потребность в поиске дополнительных маркеров.

1.2.2. Нейропсихологическое тестирование

При выборе опросника, оценивающего когнитивную функцию, необходимо учитывать ряд ограничений, которые требуют дополнительных методов обследования и уточнений. По данным В. В. Захарова (2012), возможно получение как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов. Основными причинами ложноположительного результата тестирования являются: низкий образовательный уровень и социальный статус пациента. Поэтому необходимо оценивать интеллект и образование пациентов. Кроме того, автор отмечает наличие тревоги и депрессии, которую необходимо исключать при исследовании когнитивной дисфункции [22]. Ложноотрицательный результат нейропсихологического тестирования означает формально нормальные показатели тестов (в пределах среднестатистической возрастной нормы), несмотря на имеющиеся у пациента когнитивные нарушения. Данная ситуация наблюдается у пациентов с наиболее ранними признаками когнитивной недостаточности, однако в редких случаях даже пациенты с деменцией успешно справляются с предъявленными когнитивными заданиями [22].

Для оценки когнитивных функций используются различные тесты, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки. Миннесотский многоаспектный личностный опросник (Minnesota Multiphasic Personality Inventory - MMPI) содержит около 550 утверждений, неудобен в использовании и интерпретации [55]. Широко применяется краткая шкала оценки когнитивной функции (Mini Mental State Examination - MMSE), неспецифичная для легких когнитивных нарушений [109]. В последнее время при различных нозологических формах для оценки общей выраженности когнитивного дефекта исследователями часто используется Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA-тест), которая была разработана как средство быстрой оценки легкой дисфункции когнитивных сфер [191,200]. Но в литературе нет данных об использовании этой методики у пациентов с СД 1 типа, однако была применена у пациентов с СД 2 типа. В результате исследования было выявлено, что длительность заболевания и наличие артериальной гипертензии привели к развитию умеренных когнитивных нарушений [220].

Таким образом, МоСА-тест может быть использован в качестве скринингового метода оценки когнитивной функции у пациентов с СД 1 типа при условии исключения факторов, нарушающих точность диагностики, таких как тревога и депрессия.

1.2.3. Нейроспецифические белки

Повышение содержания нейроспецифических белков в крови указывает на повреждение нервной ткани и позволяет дать прижизненную оценку состояния центральной нервной системы и оценить динамику дисметаболических процессов [34]. Показано, что нейроспецифические белки изменяются количественно при различных травматических, онкологических и метаболических заболеваниях [27, 115, 146, 181]. Наиболее изученными являются: глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP) и белок S100 как маркеры гибели астроцитов, а также основной белок миелина (MBP) как индикатор повреждения олигодендроцитов [43, 102, 195, 220]. В работах D. B. Zimmer, D. J. Weber имеются сведения о роли белка S100 в развитии диабетической энцефалопатии [221]. В последние годы определение этого белка все более активно используется в клинике для диагностики повреждения мозговой ткани при остром нарушении мозгового кровообращения. Впервые белок S100 был выделен из тканей мозга человека и считался белком, специфическим для глиальных клеток [152]. К настоящему времени, основываясь на структурном и функциональном сходстве, охарактеризовано 20 мономеров, принадлежащих семейству S100. Большая часть белков семейства S100 существует в форме димеров, специфичных для разных клеток [118, 203]. Два из S100 мономеров, обозначаемых как S100A1 и S100B, очень консервативны между видами и обнаруживаются как в виде гомодимеров (BB), так и в форме гетеродимеров (A1B), в основном в глиальных клетках нервной системы, а также в некоторых периферических клетках, например, шванновских клетках, меланоцитах, адипоцитах, хондроцитах [122, 133]. Уровень повышения концентрации S100A1 и S100B коррелирует с объемом поражения мозга. Белок S100 – протеин, который продуцируется преимущественно астроцитами мозга и является маркером активации астроглии, опосредующим свои эффекты через взаимодействие с рецепторами конечных продуктов гликозили-

рования. Показано, что S100 проявляет нейротрофическую активность при физиологической концентрации и нейротоксическую при высокой концентрации. Проведенные исследования позволили рассматривать белок S100 как один из узловых молекулярных компонентов сложных внутриклеточных систем, обеспечивающих функциональный гомеостаз клеток мозга путем сопряжения и интеграции разноплановых метаболических процессов [8]. Таким образом, различные изоформы и конформы белков S100 представляют наиболее универсальные из известных макромолекул, которые участвуют в регуляции практически всех основных мембранных, цитоплазматических и ядерных метаболических процессов, связанных с обеспечением механизмов восприятия и интеграции поступающей в центральную нервную систему информации [8, 16, 86]. Зарубежные ученые в разных исследовательских группах доказали, что трансгенные мыши с гиперпродукцией S100 имеют спектр дефектов, характеризующихся дисфункцией гиппокампа: поведенческие нарушения, частичное снижение способности решать пространственные задачи и нарушение кратковременной памяти [72, 86, 163, 205]. Кроме того, по анализу ряда поведенческих тестов [146, 160, 187, 220], нарушается адаптация к новой обстановке и при этом усиливается тревога. Исследователь M. Rothermundt и соавторы выявили, что уровень S100 повышался у больных с легкой и умеренной депрессией по сравнению со здоровыми добровольцами [187], а также увеличивалось его содержание в сыворотке у пациентов с меланхолическим подтипом депрессии в отличие от немеланхолического [115]. Повышение уровня S100 в крови у больных с СД можно рассматривать как результат развития реактивного глиоза и повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера, вызванных гипергликемией и церебральной гипоксией. Таким образом, повышение уровня белка S100 преимущественно связано с дисциркуляторными нарушениями. Следовательно, тяжесть поражения центральной нервной системы при данном заболевании в определенной мере обусловлена особенностями реакции структур мозга на гипоксию и метаболический стресс, таким образом, участки ткани головного мозга становятся наиболее уязвимыми. Особенно это отмечено при диабетическом кетоацидозе в исследовании E.A. McIntyre и соавторов, которые рекомендуют

использовать S100 в качестве биомаркера повреждения вещества головного мозга [146]. В проведенном исследовании О. З. Пузикова и соавт. определили, что высокое содержание белка S100 в сыворотке крови у детей и подростков с СД 1 типа находится в прямой зависимости от степени выраженности церебральных нарушений и в обратной зависимости от скорости кровотока в передней и задней мозговых артериях. Это свидетельствовало о патогенетической связи усиленного реактивного астроцитоза при СД с гипоксическими, дисциркуляторными процессами и ухудшением нейрофизиологических параметров в центральной нервной системе [42]. Исследователи рекомендуют к использованию метод определения уровня S100 в крови и диагностируют наличие субклинической диабетической энцефалопатии, если S100 более 140 нг/л [57]. В исследовании M.W. Strachan и соавторов было выявлено, что концентрация S100 может иметь прогностическую роль в развитии неврологического дефицита. У двух из трех пациентов, которые умерли вследствие эпизодов гипогликемии, концентрация маркеров была значительно повышена [110]. В публикации M. R. Novseryan было выявлено, что сывороточные уровни S100 при СД 1 типа не имели существенных различий [76]. Таким образом, данные литературы позволяют сделать вывод, что белок S100 может быть маркером нейродегенеративного процесса при когнитивных нарушениях, в том числе при СД 1 типа.

В центральной нервной системе после повреждения, вызванного травмой, соматическими заболеваниями или генетическими нарушениями кроме повреждения олигодендроцитов, также возможно неблагоприятное воздействие на астроциты, которые становятся реактивными и отвечают определенным образом, (астроглиоз) [116]. Астроглиоз характеризуется быстрым синтезом GFAP [103]. Благодаря высокой специфичности по отношению к ткани мозга, GFAP может быть полезным маркером ранней диагностики повреждения головного мозга. В работе К. А. Павлова опубликованы сведения о GFAP, который является высоко специфичным для мозга, и высвобождается только в случае некротической смерти клеток и цитолиза. Практически любой патологический процесс в центральной нервной системе приводит к реактивному астроглиозу – выраженной активации астро-

глиального компонента нервной ткани [44]. Дальнейшее развитие патологического процесса приводит к гибели реактивных астроцитов, вследствие чего нарушается резистентность клеточной мембраны и GFAP оказывается в межклеточной жидкости, откуда элиминируется в кровоток и ликвор пациента, несмотря на его внутриклеточную локализацию. Подобное появление GFAP в биологических жидкостях организма возможно лишь при заболеваниях, сопровождающихся нарушением резистентности гематоэнцефалического барьера и несостоятельностью эндотелия сосудов [33, 81]. Таким образом, количество GFAP в биологических жидкостях может напрямую зависеть от количества погибших или поврежденных астроцитов, что, в свою очередь, отражает степень выраженности патологического процесса [90]. В исследованиях E. Coleman показано, что при стрептозицин-индуцированном диабете у крыс происходило достоверное снижение уровня GFAP в гиппокампе, мозжечке и белом веществе на 4 и 8 неделе развития СД [103]. Нельзя не учитывать мнение оппонентов: индуцированный сахарный диабет *in vivo* наоборот повышает уровень GFAP [128]. По данным зарубежных исследований, представленных в специальной литературе, установлено, что имеется колебание содержания данного белка в плазме, которое зависит от длительности патологического процесса. [103]. Встречаются неоднозначные данные о содержании GFAP, оказавшегося низким в эксперименте [72, 179]. Таким образом, роль выявленного маркера остается недостаточно изученной, требуя дальнейших научных изысканий.

В настоящее время в зарубежной литературе встречается информация о белке МВР, как о маркере повреждения головного мозга. Миелин представляет собой изолирующую оболочку, окружающую нейроны. Примерно 30 % миелина состоит из МВР [78]. Функция данного белка в настоящее время полностью не выяснена, но известно, что этот белок обеспечивает структурную поддержку. В. П. Чехонин с соавторами в 2000 г. опубликовал сведения о том, что высокий уровень МВР регистрировался в группах детей с энцефалопатиями [33]. В исследовании S. L. S. Foland–Ross (2011) впервые сообщается, что две изоформы МВР – 18,5 и 21,5 кДа уменьшаются в спинном мозге у крыс со стрептозицин-индуцированным диабетом [132]. При анализе уровня

аутоантител у больных СД типа 1 было получено достоверное повышение уровня аутоантител к МВР класса IgG и IgM, на уровень которых влияла длительность течения заболевания [102]. При этом у пациентов с СД этот маркер остается малоизученным и его роль неоднозначна.

В работе Н. Ю. Лотош (2013) описывается модель стрептозицин-индуцированного СД у крыс, с выявлением антител к нейроспецифическим белкам, начиная с 5 суток и по окончании эксперимента к 32 суткам. В основе процесса лежит повреждение гематоэнцефалического барьера и действие длительной гипергликемии [3].

Таким образом, несмотря на изучение нейроспецифических белков у пациентов с СД 1 типа, их влияние на центральную нервную систему остается неясным. Кроме того, не изучена их роль в диагностике когнитивных нарушений и не выявлены точные уровни данных белков в качестве критериев верификации диагноза когнитивной дисфункции.

1.2.4. Нейровизуализация (магнитно-резонансная томография и протонная магнитно-резонансная спектроскопия головного мозга)

Анализ данных магнитно-резонансной томографии в исследовании головного мозга у пациентов с СД 1 типа, по результатам исследований зарубежных и российских ученых, выявил две основных гипотезы изучения вопроса. Первая из них – отсутствие макроструктурных изменений, а лишь наличие функциональных модификаций. То есть микроструктурные изменения будут предшествовать развитию универсальных макроморфологических признаков [219]. Для определения именно таких изменений необходим специальный метод исследования – диффузная тензорная визуализация. Данная методика позволяет оценить диффузию молекул воды вдоль миелиновой оболочки аксонов нервных клеток головного мозга и таким образом получить информацию об интеграции структур белого вещества и связях между ними. С помощью диффузной тензорной визуализации можно создать трехмерную нейронную модель головного мозга, позволяющую визуализировать пучки нервных волокон, соединяющих различные зоны мозга, связи между аксонами белого вещества головно-

го мозга, то есть точно локализовать поражения функционально значимых проводящих путей [192]. Вторая гипотеза заключается в специфичности изменений головного мозга при СД 1 типа, морфологически проявляющихся при проведении стандартного магнитно-резонансного исследования [73].

А. М. А. Brands предполагает, что у взрослых пациентов с СД 1 типа нет значимых морфологических изменений головного мозга при когнитивной дисфункции, проявляющейся снижением памяти [95]. Морфологическим субстратом когнитивных нарушений является диффузное двустороннее поражение белого вещества больших полушарий (выявляющееся при компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии). Различные виды диффузного двустороннего поражения белого вещества больших полушарий, такие как лейкоареоз, множественные лакунарные инфаркты в глубинных отделах мозга, которые связаны с патологией мелких мозговых сосудов (церебральной микроангиопатией), реже – территориальные инфаркты, связанные с поражением (обычно атеросклеротическим) крупных мозговых сосудов [10], являются морфологическими субстратами когнитивных нарушений. На начальных этапах когнитивной дисфункции выявляются микросимптомы, свидетельствующие о диффузном поражении головного мозга [85]. Имеются данные научной литературы о значительных повреждениях при СД интрацеребральных сосудов, которые сопровождаются дистрофическими и некробиотическими изменениями нейронов и глиальных клеток различных отделов головного мозга [18]. Картина при нейровизуализации головного мозга (в стадии манифестации) включала случаи с выраженной церебральной атрофией, отдельные и множественные очаги пониженной плотности в коре полушарий и подкорковых субстанциях в сочетании с расширением ликворопроводящих путей [93, 171]. Связь различных когнитивных изменений рассматривали в ассоциации с наличием или отсутствием микроангиопатии. Так, у пациентов с микроангиопатией были более низкие показатели внимания и памяти, наблюдались процессы, связанные с нарушением языковых навыков [153]. Исследователь I. K. Lyoo и соавторы рассмотрели топографически связанные с СД 1 типа зоны поражения головного мозга и выявили,

что эти зоны мозга осуществляют когнитивный контроль над памятью, изучением языков и эмоциями [155].

В настоящее время установлено, что когнитивные нарушения у пациентов с СД 1 типа более выражены при ранней манифестации заболевания, что подтверждается как в экспериментах *in vitro*, так и при исследовании детей раннего возраста [159, 172]. Данные результатов исследования G. J. Biessels (2014) показали роль СД 1 типа в нарушении высших корковых функций головного мозга и в дальнейшем развитии когнитивной дисфункции, в основе которой может лежать как гипо-, так и гипергликемия [79]. Так, наиболее сильно дисгликемия влияет на головной мозг в молодом возрасте, приводя к постепенной атрофии вещества головного мозга уже к 20 годам, при этом учитываются любые колебания гликемии. Исследования пациентов с началом СД 1 типа в возрасте до шести лет продемонстрировали высокую распространенность очаговых изменений височной доли [9]. Магнитно-резонансная томография у пациентов с продолжительностью СД 1 типа в течение 12 лет показала значительное снижение объемов белого вещества в парагиппокампе, височной и лобной доле, а также уменьшение серого вещества, объемов таламуса, гиппокампа [171]. У пациентов с аффективными расстройствами отмечалось изменение амигдалы [94], уменьшение гиппокампа и таламуса, достоверное уменьшение префронтальной коры и левой поясной извилины [95]. Кроме того, отмечалось умеренное расширение желудочков и субарахноидальных пространств больших полушарий головного мозга у 90 % больных СД [34]. Автор И. Г. Рудакова предложила разделять диабетическую энцефалопатию на метаболическую и дисциркуляторно-метаболическую, которую диагностировала у 83 % больных СД 2 типа и 6,7 % – СД 1 типа на основании клинических и магнитно-резонансных признаков ангиоэнцефалопатии. К таким признакам относились диффузная корково-подкорковая атрофия (76,7 %), единичные и множественные очаги пониженной плотности (41,1 %), кисты и лакуны (26 %), лейкоареоз (35,6 %) [46]. Термин «сахарнодиабетическая» энцефалопатия» предложила использовать Г. Т. Корабаева при визуализации церебральной атрофии, множественных и отдельных очагов пониженной плотности в ко-

ре полушарий и в подкорковом веществе, сопровождающихся расширением ликворопроводящих путей [28].

Кроме того, интересным является изучение влияния гликемии на структурные изменения головного мозга при СД 1 типа. Изучение данного явления продвигается в двух направлениях – влияние гипо- и гипергликемии [168]. Показано, что длительная гипергликемия может являться причиной префронтальной атрофии [39, 135]. Эпизоды гипогликемии, особенно в детском возрасте, могут приводить к структурным нарушениям головного мозга, в том числе к образованию округлых очагов белого вещества и атрофии серого вещества головного мозга [83]. В случае развития диабетического кетоацидоза были выявлены изменения в белом веществе лобных и височных долей, которые, однако, пришли в норму через 6 месяцев; атрофия же серого вещества головного мозга со временем прогрессировала. В данном случае имели место когнитивные нарушения, сохранявшиеся на протяжении полугода [192]. Морфологические различия при разных вариантах расстройства баланса гликемии описаны в литературе недостаточно точно, и видимо, не являются патогномоничными. В настоящее время остается нерешенным вопрос морфологических изменений головного мозга у пациентов с СД 1 типа и их связи с нарушением когнитивной функции.

В исследовании американских ученых с помощью магнитно-резонансной морфометрии не было выявлено статистически значимых различий в объемах серого и белого вещества головного мозга между пациентами 7–17 лет с СД 1 типа и группой контроля (куда были включены родные братья и сестры пациентов), однако при сравнении результатов пациентов с СД 1 типа было выявлено, что тяжелая гипогликемия в анамнезе была ассоциирована с меньшим объемом серого вещества головного мозга в левой верхней височной области, а длительная гипергликемия – с уменьшением объема серого вещества головного мозга в правой клиновидной извилине и предклинье, с уменьшением объема белого вещества в правой задней теменной области и увеличением объема серого вещества в правой префронтальной области [165]. В рамках крупного исследования CASCADE была показана связь диабета с атрофией коры, а не подкорковых структур [188].

В исследовании Wessels et al. (2007) было выявлено снижение объема белого вещества головного мозга у пациентов с СД 1 типа, которое было ассоциировано с низкой скоростью обработки информации и с более низкими показателями тестов на внимательность [94]. В ряде исследований была показана связь между возрастом дебюта, длительностью патологического процесса и наличием ретинопатии и структурными изменениями головного мозга, выявленными с помощью нейровизуализирующих методик [155, 188].

Прижизненная магнитно-резонансная спектроскопия позволяет неинвазивно количественно определять концентрации метаболитов клеток тканей.

В исследовании Mangia et al. с помощью метода магнитно-резонансной спектроскопии было показано снижение концентраций N-ацетиласпартата (NAA) и глутамата (Glu) в сером веществе затылочных долей у пациентов с СД 1 типа [143].

Исследование с использованием методики магнитно-резонансной спектроскопии показало, что плохой контроль гликемии ассоциирован с биомаркерами глиоза и изменениями целостности нейронов, а также с высокой концентрацией глюкозы в клетках головного мозга у пациентов с СД 1 типа и ретинопатией [144].

Таким образом, анализ литературы, посвященной ранней диагностике когнитивной дисфункции у пациентов с СД 1 типа, выявил ряд неизученных вопросов, разработка которых имеет значение для создания алгоритма диагностики когнитивной дисфункции у пациентов с СД 1 типа, для своевременной профилактики и лечения.

1.3. Влияние когнитивной дисфункции на качество жизни пациентов с сахарным диабетом 1 типа

Медицинскую и экономическую значимость проблемы нарушений когнитивной функции трудно переоценить, учитывая распространенность СД, частоту вызываемых им инвалидизирующих микрососудистых осложнений, которые включают и поражение нервной системы, снижая качество жизни (КЖ) и социальную адаптацию больных и приводя к колоссальным материаль-

ным затратам на лечение и социальное обеспечение таких пациентов. Частота поражений центральной нервной системы при СД 1 типа коррелирует с длительностью заболевания, степенью тяжести и возрастом больных [11]. Даже легкие или умеренные нарушения двигательной, эмоционально-волевой и когнитивной сферы приводят к бытовой дезадаптации, что снижает комплаенс больного по выполнению врачебных рекомендаций и КЖ больных и их семей, которое, как отмечают российские и зарубежные авторы, является более низким у людей с СД по сравнению с общей популяцией [58, 62, 134]. Так, в исследованиях В. Klein и Р. Trüef выявлена зависимость КЖ от компенсации СД 1 типа, наличия острых и хронических осложнений, психосоциальной адаптации и влияния внешних факторов [67, 138]. Параметры КЖ имеют социальную значимость, так как они могут стать определяющими факторами способности индивида управлять своим заболеванием и обеспечивать самоконтроль в дальнейшем. Важным является то, что многие аспекты поддаются модификации в процессе лечения, и это позволяет улучшить КЖ больных. Приоритетными становятся вопросы, связанные с вовлечением больных с СД 1 типа в активную трудовую деятельность, поэтому проблемы оптимального состояния церебральных функций выходят на первый план.

Используемые шкалы для оценки КЖ больных СД 1 типа – это общие и специфические опросники, разработанные экспертами ведущих мировых клинических центров в соответствии с принципами доказательной медицины и требованиям Надлежащей Клинической Практики (Good Clinical Practice, GCP). Данные опросники создали возможность количественной оценки субъективного понятия «КЖ», что позволяет расширить представление врача о состоянии больного в целом. Выделяют общие опросники, которые дают возможность представить общую картину оценки пациентами КЖ в целом. Данные, полученные с помощью опросников, можно использовать для сравнения с данными о КЖ здоровой популяции. Но использование опросников, оценивающих КЖ, ограничено вследствие меньшей чувствительности к изменениям в состоянии здоровья. Одним из наиболее популярных является апробированный в России опросник ВОЗ который оценивает различные сферы жизни, однако является до-

статочно длинным, так как содержит 100 вопросов. Существующий опросник КЖ и удовлетворенности описывает не уровень функционирования каких-либо сфер жизни, а удовлетворенность пациента этими сферами жизни [56, 175]. Кроме того широко используется опросник EuroQoL, который применяется преимущественно для фармакоэкономического анализа, в рамках расчета количества лет качественной жизни, сохраненных в результате лечения [35, 56, 106, 196]. В отличие от большинства других опросников для взрослых, где минимальным возрастным порогом является 17 лет, удобным в использовании является опросник MOS SF-36, который позволяет оценивать КЖ респондентов в возрасте от 14 лет. Обладая достаточно высокой чувствительностью, он отличается краткостью. Опросник содержит 36 вопросов, что делает его применение весьма удобным [209, 210, 211]. Данный опросник неоднократно использовался разными исследователями при оценке КЖ пациентов с СД 1 типа, как при сравнении с группой контроля, так и с СД 2 типа. Так, в исследованиях О. Г. Мотовилина и соавторов выявлено, что пациенты из группы СД 1 типа имели значимо более высокие показатели по сравнению с больными СД 2 типа по всем субшкалам, кроме психического здоровья. Наиболее выраженные различия были зарегистрированы в сфере физического состояния, что можно объяснить влиянием возраста. Также выявлены различия в сфере ролевого функционирования, связанного с эмоциональным состоянием, что может быть обусловлено различиями в отношении к своему заболеванию [37]. Опросник применялся у детей и подростков с СД 1 типа и контрольной группы, получены данные об ограничении во всех составляющих полноценной жизни человека (физической, психической, социальной) [47]. В работе Ю.Г. Самойловой для сравнения двух нозологических форм [48] используется опросник MOS SF-36 у пациентов с СД 1 типа и группы с ожирением.

Наиболее точными для оценки КЖ у пациентов с СД являются специфические опросники. Они описывают не просто различные сферы жизни пациентов с СД 1 типа (профиль здоровья при СД, шкала для оценки влияния СД, шкала для оценки проблем, связанных с СД), но и затрагивают связанные с данным заболеванием особенности: оценка КЖ с учетом инсулинотерапии,

профиль лечения СД. Выделяют также отдельные опросники, отражающие психоэмоциональные аспекты в отношении СД, например, опросник для оценки стресса у больных СД. Кроме того, используют опросники, оценивающие благополучие: опросник благополучия для больных СД, опросники общего и эмоционального благополучия [74, 98, 99, 117, 147, 175, 181, 209, 213].

Среди специальных опросников широко используется Аудит диабетзависимого качества жизни (Audit dependent Quality of life, AdDQoL). В обзоре А. М. Garratt и соавторы отмечают, что лишь пять специфичных для СД инструментов для определения КЖ являются надежными и валидными, включая AdDQoL [114]. Данный опросник неоднократно использовался у пациентов как с СД 1 типа, так и СД 2 типа по лицензии профессора С. Bradley [117, 176, 196, 197].

Несомненно, КЖ пациентов с СД 1 типа снижено по сравнению с общей популяцией, в особенности оно снижается с увеличением длительности заболевания [198].

Наибольшее влияние на КЖ при СД 1 типа в молодом возрасте оказывают: психоэмоциональные особенности больных, режимы инсулинотерапии, типы отношения к болезни и уровень HbA1c [14, 47]. Негативное влияние СД 1 типа отмечено в отношении таких аспектов КЖ, как свобода выбора пищи, активная трудовая деятельность, физические возможности и беспокойство о будущем. Среди факторов, снижающих КЖ у больных с СД 1 типа, выделяют гендерный фактор и клинические характеристики, такие как компенсация углеводного обмена, осложнения СД 1 типа, поведение пациента, связанное с заболеванием, частота самоконтроля гликемии [25].

Е. Nommel и соавторы., изучавшие КЖ пациентов с СД 1 типа проживающих в Саудовской Аравии, отметили, что наиболее сильно на КЖ влияют следующие факторы: женский пол, возраст, режим инсулинотерапии, HbA1c >7 % и диабетический кетоацидоз [123]. К такому же выводу пришли и российские ученые – более высокое КЖ было связано с наименьшим уровнем HbA1c [14]. По данным S. Harris важно, что не только гипергликемия, но и тяжелые эпизоды гипогликемии могут значительно снижать КЖ [198].

По данным А. А. Al-Науек и соавторов было установлено, что использование современных технологий, а именно применение систем постоянного мониторинга глюкозы (Continuous Glucose Monitoring System, CGMS), улучшало КЖ взрослых пациентов с СД 1 типа, но не детей [75]. Л. И. Ибрагимова и соавторы отмечают улучшение как психического, так и физического компонента КЖ [23] при специализированном обучении помповой инсулинотерапии. При исследовании связи когнитивной дисфункции и КЖ в детской популяции с СД 1 типа были выявлены более низкие показатели таких параметров КЖ, как уровень физической активности, отношения в семье и общий балл по опросникам [14].

Для повышения уровня знаний пациентов с СД 1 типа широко распространена Школа диабета, включенная в стандарт лечения данной категории больных. Имеются гипотезы о возможной связи уровня усвоения знаний от состояния центральной нервной системы, которая является достаточно чувствительной к колебаниям гликемии [43].

Таким образом, не вызывает сомнения влияние нарушения когнитивной функции на КЖ, однако такая оценка у взрослых, страдающих СД 1 типа, не проводилась. Кроме того, остается не вполне ясным, на какие сферы жизни влияет когнитивная дисфункция у пациентов с СД 1 типа, и есть ли связь со способностью к обучению в Школе диабета.

Глава 2

ИССЛЕДОВАНИЕ КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА В г. ТОМСКЕ И ТОМСКОЙ ОБЛАСТИ

Исследование когнитивной дисфункции у пациентов с сахарным диабетом 1 типа города Томска и Томской области проводили на клинических базах кафедры эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава РФ, план и проведение исследования полностью соответствовали принципам Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice, GCP) и Хельсинской декларации (включая поправки).

В исследование было включено 116 пациентов с СД 1 типа в возрасте $22,4 \pm 4,6$ лет, 58 мужчин и 58 женщин, длительность заболевания $6,6 \pm 3,9$ лет. По социальному признаку 56,9 % пациентов с СД 1 типа являлись школьниками старших классов или студентами, 43,1 % – работающими. Группу контроля составили 29 здоровых людей, в возрасте $22,4 \pm 4,8$ года, 14 мужчин и 15 женщин, без острых и хронических заболеваний.

Критерии включения:

- пациенты с СД 1 типа, в возрасте 16–30 лет;
- подписанное информированное согласие пациента для участия в исследовании.

Критерии исключения:

- гипогликемические и кетоацидотические комы в течение 1 года до исследования;
- наличие гематологических, онкологических, серьезных инфекционных заболеваний;
- состояния после тяжелых черепно-мозговых травм и операций;
- участие в других клинических исследованиях в последние 30 дней и в настоящее время;
- отказ от подписания информированного согласия пациента для участия в исследовании.

У всех пациентов ретроспективно анализировали медицинскую документацию (амбулаторные карты, истории болезней), а также проводили их объективное обследование и измерение артериального давления по методу С. Н. Короткова, в соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), 2009 г. и Ассоциации детских кардиологов России, 2009 г. [20, 21].

Диагноз СД 1 типа верифицировали с учетом диагностических критериев ВОЗ 1999–2006 гг., Международного общества по изучению диабета у детей и подростков (International Society Pediatric and Adolescents Diabetes, ISPAD) 2009 г., алгоритмов специализированной медицинской помощи больным СД 2011–2013 гг. [1, 50, 96].

В соответствии с алгоритмами специализированной медицинской помощи больным СД рекомендуется проведение оценки целевых значений показателей углеводного обмена, индивидуализированных по возрасту, с учетом наличия тяжелых осложнений и риска тяжелых гипогликемий [1]. В связи с этим пациентов разделили на 2 группы. Первую группу составили подростки – 24 человека в возрасте 16–18 лет, вторую – 92 человека в возрасте 19–30 лет.

Была проведена диагностика осложнений СД 1 типа. Так, диагноз диабетической нефропатии верифицировали на основании наличия микроальбуминурии / протеинурии, скорость клубочковой фильтрации, рассчитанной по формуле (Modification of Diet in Renal Disease Study, MDRD), уровня креатинина плазмы крови [1, 52]. Микроальбуминурию оценивали количественным иммунотурбо-диметрическим методом («НемоСue Albumin 201», НемоСue, Швеция). Диагностику диабетической ретинопатии проводили на основании консультации офтальмолога с осмотром глазного дна [166]. Для выявления дистальной диабетической нейропатии осуществлялась оценка тактильной, температурной и вибрационной чувствительности верхних и нижних конечностей с использованием монофиламента, диатерма и градуированного камертона [203].

Для выявления нарушений углеводного обмена определяли глюкозу глюкозооксидазным методом на биохимическом анализаторе «Hitachi 912» (Hoffmann-La Roche Ltd/Roche Diagnostics

GmbH, Германия). Содержание HbA1c в капиллярной крови – методом жидкостной хроматографии на анализаторе DS5 Glycomat (фирма Drew Scientific, Нидерланды). Для более точной диагностики колебаний гликемии проводили непрерывное мониторирование гликемии с использованием прибора iProTM2 (Medtronic, США) и программного обеспечения CareLinkiProTM.

Уровень общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов высокой и низкой плотности определяли при помощи ферментативного колориметрического теста на автоматическом клиническом химическом анализаторе «Olympus» серии AU (Германия) с помощью набора «Биохиммак. Beckman Coulter». Коэффициент атерогенности рассчитывали по стандартной формуле, предложенной А. Н. Климовым (1977). Коэффициент атерогенности вычисляли по формуле: ((холестерин-липопротеины низкой плотности) + (холестерин-липопротеины очень низкой плотности)) / холестерин-липопротеины высокой плотности [21].

Таким образом, использованные стандартные методы обследования позволили верифицировать диагноз СД 1 типа и его осложнения, а также охарактеризовать клинико-метаболическую характеристику пациентов с СД 1 типа.

При помощи специальных биохимических методов исследования провели определение содержания нейроспецифических белков в плазме. Для анализа количественного содержания протеина S100 (S100A1B + S100BB) использовали набор (FujirebioS100 EIA, ЗАО «БиоХимМак», Россия). Продемонстрировано, что динамические изменения уровня белка S100 могут указывать на повреждение тканей головного мозга. В инструкции по применению набора белка S100 содержится информация о том, что был проведен анализ этого протеина у добровольцев и получены референсные значения, равные $54 \pm 15,6$ нг/мл. Предел обнаружения для данного набора составил ≤ 10 нг/мл, хук-эффект не наблюдался для образцов с концентрациями 150000 нг/мл. Определение GFAP проводили с помощью иммуноферментного анализа по стандартному протоколу с использованием набора реактивов фирмы-производителя (Human GFAP ELISA, Bio Vendor Laboratory Medicine Inc., ЗАО «БиоХимМак», Россия). Диапазон измерения: 0,1–25 нг/мл. Чувствительность: 0,1 нг/мл. GFAP – мономерная молекула с молекулярной массой 40–53 кДа и изоэлектрической точ-

кой 5,7–5,8. GFAP высоко специфичен для мозга – он не обнаружен вне ЦНС [115, 147]. Уровень МВР изучали с применением набора «DSL-10-58200» (ЗАО «БиоХимМак», Россия). МВР человека представляет собой мономерный белок с молекулярной массой 18,5 кДа. Молекула белка может быть подразделена на три сегмента, соединенных фенилаланиновыми дуплетами: А (аминокислотные остатки 1–43), В (аминокислотные остатки 44–89) и С (аминокислотные остатки 90–170) [79, 210]. Сегменты А и С (N- и C-концевые участки молекулы, соответственно) обладают высокой степенью гомологии. Иммунореактивность миелина в ликворе обусловлена, в основном, сегментом В, в то время как А и С обычно присутствуют в низких или неопределяемых концентрациях. Значение чувствительности равно 0,03 нг/л [213, 215].

В комплекс обязательных методов диагностики входила магнитно-резонансная томография головного мозга на аппарате Harmony 1,0 Тл (фирмы Siemens, Германия) ООО ЛДЦ МИБС-Томск, которую проводили по стандартной методике в аксиальной, сагиттальной и корональной проекциях с использованием T2 (TR - timeofrepetition) 4932 ms, TE (Echotime) 90 ms, T1(TR 280 MS, te 6,1 MS), с применением программ с подавлением сигнала свободной воды Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR, TR 8000 ms, TE 105 ms, TI – timeinversion 2200 ms). При проведении магнитно-резонансной томографии определялось состояние суб- и супратенториальных структур, коры и белого вещества, желудочков, субарахноидальных пространств больших полушарий и мозжечка, конвекситальных борозд большого мозга и мозжечка, базальных цистерн, турецкого седла и гипофиза.

Оценку очагов глиоза вещества головного мозга осуществляли по размеру и количеству в лобных (субкортикально, паравентрикулярно), височных (белое вещество, область гипокампов), теменных (субкортикально, паравентрикулярно), затылочных (субкортикально, паравентрикулярно) областях.

С учетом классификации F. Fazekas, в модификации Н. Н. Яхно, проводили количественную градацию очаговых изменений белого вещества: 0 баллов – признаки повышенной интенсивности сигнала отсутствуют (на T2 изображениях); 1 балл – менее чем 5 мелких (до 5 мм) локальных и/или менее чем 2 крупных (5–10 мм); 2 балла – 5–12 мелких и/или 2–4 крупных локальных оча-

га; 3 балла – более чем 12 мелких и/или более чем 4 крупных локальных или несколько сливающихся очагов; 4 балла – преимущественно сливающиеся очаги [65, 152].

Выраженность лейкоареоза оценивали в баллах, предложенных С. Liu и соавт.: 0 баллов – лейкоареоза (норма), 1 балл – имеются «шапочки» около рогов боковых желудочков, 2 балла – тонкие линии вдоль желудочков, 3 балла – ровное «гало» около желудочков, 4 балла – нерегулярные зоны гиперинтенсивного сигнала, распространяющиеся на глубинные отдела белого вещества [138].

Для количественной оценки расширения периваскулярных пространств использовали оценочную шкалу А. М. J. MacLulich: 0 баллов – отсутствие очага, 1 балл – менее 10 очагов, 2 балла – от 10 до 20 очагов, 3 балла – от 21 до 40 очагов и 4 балла – более 40 очагов [105].

Скрининг легких и умеренных когнитивных нарушений проводили с помощью MoCA теста, оценивающего различные когнитивные функции: зрительно-пространственное восприятие (тест рисования часов и куба), исполнительные функции (задание по созданию альтернирующего пути и проверки способности к абстрактному мышлению), внимание, концентрацию и оперативную память (серийное вычитание по 7 и воспроизведение цифрового ряда в прямом и обратном порядке), речь (называние животных, повторение двух синтаксически сложных предложений и тест на «лексическую беглость речи»), ориентировку. Специфичность метода составляет 90 % [150].

Для того, чтобы исключить влияние аффективных расстройств на когнитивные функции, всем пациентам выполняли оценку тревоги и депрессии.

Для диагностики тревоги применяли тест Спилбергера в адаптации Ханина [24]. Данный тест представлен в виде опросника из 40 вопросов, состоящий из двух частей, отдельно оценивающих реактивную и личностную тревогу. Под личностной тревогой понимается устойчивая индивидуальная характеристика, отражающая предрасположенность субъекта к тревоге и предполагающая наличие у него тенденции воспринимать достаточно широкий спектр ситуаций как угрожающих, отвечая на каждую из них определенной реакцией. Личностная тревога активизиру-

ется при восприятии определенных стимулов, расцениваемых человеком как опасные для самооценки, самоуважения. Ситуативная или реактивная тревога как состояние характеризуется субъективно переживаемыми эмоциями: напряжением, беспокойством, озабоченностью, нервозностью. Это состояние возникает как эмоциональная реакция на стрессовую ситуацию и может быть разным по интенсивности и динамичности во времени [6].

Анализ депрессивного состояния оценивали с помощью шкалы депрессии Бека с отдельной регистрацией выраженности 21 категории симптомов и жалоб, наиболее значимых для клинической характеристики депрессии [29]. Каждый пункт опросника состоит из 4–5 утверждений, соответствующих специфическим проявлениям или симптомам депрессии. Эти утверждения ранжированы по мере увеличения удельного веса симптома в общей степени тяжести депрессии. Кроме верифицирующей депрессивные проявления опросник включал две субшкалы: когнитивно-аффективных и соматических проявлений депрессии. Преимущества этого опросника заключаются в возможности прицельной оценки степени тяжести как депрессивного синдрома в целом, так и отдельных симптомов, его составляющих. Шкала Бека считается одним из самых надежных и точных из скрининговых методов диагностики депрессии [2].

Нейропсихологическое тестирование занимало по времени не более 30 минут, так исключалась возможность допущения ошибок вследствие утомляемости пациентов и длительности заполнения опросников.

Таким образом, в качестве нейропсихологического тестирования использовали скрининговый метод диагностики когнитивной дисфункции МоСА тест, а для выявления аффективных изменений – оценку тревоги (тест Спилбергера–Ханина) и депрессии (шкала Бека).

Показатели качества жизни больных с СД 1 типа оценивали с помощью общего опросника качества жизни MOS SF-36 [35]. Субшкалы представлены следующими параметрами по «MOS SF-36» [4, 209, 210, 211]:

1. Физическая активность (PF). Субъективная оценка респондентом объема своей повседневной физической нагрузки, не ограниченной состоянием здоровья в настоящее время. Прямая

связь: чем выше показатель, тем большую физическую нагрузку, по мнению респондента, он может выполнить.

2. Роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности (RF). Субъективная оценка респондентом степени ограничения своей повседневной деятельности, обусловленной проблемами со здоровьем, за последнее время. Обратная связь: чем выше показатель, тем меньше, по мнению респондента, проблемы со здоровьем ограничивают его повседневную деятельность.

3. Боль (BP). Характеризует роль субъективных болевых ощущений респондента в ограничении его повседневной деятельности за последнее время. Обратная связь: чем выше показатель, тем меньше, по мнению респондента, болевые ощущения вмешиваются в его повседневную деятельность.

4. Общее здоровье (GH). Субъективная оценка респондентом общего состояния своего здоровья в настоящее время. Прямая связь: чем выше показатель, тем лучше воспринимает респондент свое здоровье в целом.

5. Жизнеспособность (VT). Субъективная оценка респондентом своего жизненного тонуса (бодрость, энергия и пр.) за последнее время. Прямая связь: чем выше показатель, тем выше респондент оценивает свой жизненный тонус, то есть больше времени за последнее время он ощущал себя бодрым и полным сил.

6. Социальная активность (SF). Субъективная оценка респондентом уровня своих взаимоотношений с друзьями, родственниками, коллегами по работе и с другими коллективами за последнее время. Прямая связь: чем выше показатель, тем выше респондент оценивает уровень своих социальных связей.

7. Роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности (RE). Субъективная оценка респондентом степени ограничения своей повседневной деятельности, обусловленной эмоциональными проблемами, за последнее время. Обратная связь: чем выше показатель, тем меньше, по мнению респондента, его эмоциональное состояние влияет на повседневную деятельность.

8. Психическое здоровье (MH). Субъективная оценка респондентом своего настроения (счастье, спокойствие, умиротворенность и пр.) за последнее время. Прямая связь: чем выше показатель, тем лучше настроение было у респондента, то есть он

больше времени за последнее время чувствовал себя спокойным и умиротворенным.

Шкалы группируются в два показателя: РН («физический компонент здоровья») и МН («психологический компонент здоровья»):

1. Физический компонент здоровья (РН). Составляющие шкалы: физическое функционирование, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, интенсивность боли, общее состояние здоровья.

2. Психологический компонент здоровья (МН). Составляющие шкалы: психическое здоровье, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, социальное функционирование, жизненная активность [209, 212].

Специфическую оценку КЖ проводили с помощью опросника AdDQo1, полученного у профессора С. Bradley с предоставлением «ключей» опросника по лицензии: 24.2.94., ref. HPR 1153. Данный опросник содержит 18 субшкал, описывающих влияние СД на определенные аспекты КЖ. Значения по каждой шкале варьируются от -9 (максимально негативное влияние) до +9 (максимально позитивное влияние); 0 – отсутствие влияния. Инструмент представляет собой перечень вопросов, относящихся к тем сферам жизни, на которые может влиять СД 1 типа: работа, карьера, общественная жизнь, семейные взаимоотношения, дружба, половая жизнь, возможность проведения досуга, свобода путешествий, беспокойство за свое будущее, мотивация достижения целей, физическая активность, возможность потенциальной потери независимости и удовольствие от еды.

Уровень знаний, полученных в Школе диабета, оценивали по специальной компьютерной программе, разработанной совместно сотрудниками кафедры эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО СибГМУ и кафедры высшей математики ФГАОУ ВО НИ «Томский политехнический университет».

Компьютерная программа была составлена на основе тем, которые пациенты с СД 1 типа изучали в Школе диабета. Она включала следующие разделы: СД 1 типа и его патогенез; острые (диабетический кетоацидоз и гипогликемия) и хронические осложнения (диабетическая ретинопатия, нефропатия и полинейропатия); методы проведения самоконтроля (ведение дневни-

ка и использование глюкометра); варианты и режимы инсулинотерапии (выбор инсулина, дозы в зависимости от гликемии и других факторов); СД 1 типа и физическая нагрузка, а также использование современных технологий в диагностике и лечении СД 1 типа.

Оценка результатов тестирования проводилась автоматически (с помощью математических подсчетов программы). Количество правильных ответов оценивалось по 100-бальной системе: 70 % – ответ неудовлетворительный, 71–80 % – удовлетворительный, более 80 % – хороший. Таким образом, проведение тестирования по итогам Школы диабета позволило выявить уровень знаний о своем заболевании у пациентов с СД 1 типа.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием прикладного программного пакета R-system. Проверка на нормальность распределения признака осуществлялась с помощью W-теста Шапиро-Уилка. Выполнялся описательный и сравнительный анализ. Описательный анализ включал определение среднего арифметического значения (\bar{X}), ошибки среднего значения (m), а также расчет квартилей (Me , $Q1$ - $Q3$) для ненормально и несимметрично 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. Качественные данные оценивали с помощью частотного анализа. Для определения достоверности различий использовался критерий χ^2 Пирсона, с поправкой Ейтса, если плечо выборки было меньше 5 – точный критерий Фишера. Для анализа зависимых данных применялся χ^2 МакНимара. Для оценки корреляционной зависимости показателей использовался поиск коэффициента Спирмена [13, 17, 59].

2.1. Клиническая характеристика пациентов с сахарным диабетом 1 типа

Первым этапом исследования была оценка клинической характеристики пациентов с СД 1 типа. Проведенный анализ позво-

лил сравнить метаболические показатели пациентов с СД 1 типа и контрольной группы.

При сравнении пациентов с СД 1 типа и группой контроля было выявлено отсутствие различий по полу, возрасту и в отношении показателей липидного профиля. Часть пациентов с СД 1 типа принимала гиполипидемическую терапию препаратами статинов, в связи с чем показатели липидного спектра были в рамках целевых значений: холестерин $< 4,5$ ммоль/л, липопротеины низкой плотности $< 2,6$ ммоль/л, липопротеины высокой плотности $> 1,0$ ммоль/л для мужчин и $> 1,2$ ммоль/л для женщин, триглицериды $< 1,7$ ммоль/л (табл. 2.1).

Измерение артериального давления показало, что зарегистрирован уровень в пределах нормальных значений с учетом возрастных групп. Для пациентов с СД 1 типа систолическое артериальное давление составило $105 \pm 7,2$ мм рт. ст, а диастолическое – $75 \pm 8,9$ мм.рт.ст. В контрольной группе получены следующие данные: систолическое артериальное давление $105 \pm 7,3$ мм.рт.ст., диастолическое – $77 \pm 9,0$ мм.рт.ст., соответственно. Следовательно, артериальная гипертензия была исключена как у пациентов с СД 1 типа, так и в контрольной группе (табл. 2.1).

Характеристика параметров углеводного обмена показала отличие показателей между основной группой и контрольной. Средний уровень HbA1c у больных с СД 1 типа был $8,8 \pm 1,8$ %, средний уровень гликемии натощак соответствовал $11,5 \pm 5,0$ ммоль/л. Это свидетельствовало о неудовлетворительном метаболическом контроле. Кроме того, выявлены различия в показателях углеводного обмена с учетом гендерных особенностей, так женщины имели лучшие значения гликемии натощак и HbA1c, чем мужчины (табл. 2.1).

С учетом разделения пациентов в зависимости от индивидуализированных значений HbA1c, показатели углеводного обмена пациентов с СД 1 типа не достигли целевых значений. В рамках классификации Международного общества по изучению диабета у детей и подростков (ISPAD, 2009), подростки были разделены на группы по уровню HbA1c – компенсация, субкомпенсация и декомпенсация. В результате выявлено, что 75 % не имели целевых показателей HbA1c, который для подростков составляет менее 7,5 %, (табл. 2.2).

Таблица 2.1
Клиническая характеристика пациентов с СД 1 типа
и группы контроля

Группы Показатели	СД 1 типа, n = 116		Контрольная группа, n = 29	
	Мужчины n(%)	Женщины n(%)	Мужчины n(%)	Женщины n(%)
Абс.(%)	58 (50 %)	58 (50 %)	14 (48,3)	15 (51,7 %)
Средний возраст, лет	22,4 ± 4,6	22,4 ± 4,7	22,4 ± 4,0	22,4 ± 4,6
Возраст, лет	22,0 ± 3,7	24,1 ± 3,70	21,9 ± 4,0	24,1 ± 2,6
Средний уровень гликемия натощак, ммоль/л	11,5 ± 5,0*		4,8 ± 0,7	
Гликемия натощак, ммоль/л	12,7 ± 5,8*	9,8 ± 2,7*	4,9 ± 0,7	4,5 ± 0,7
Средний HbA1c, %	8,8 ± 1,8*		4,9 ± 0,6	
HbA1c, %	9,3 ± 2,0*	8,3 ± 1,4*	4,9 ± 0,6	4,8 ± 0,6
Холестерин	4,2±0,5		4,1 ± 0,8	
Триглицериды	1,1 ± 0,4		1,1 ± 0,9	
Липопротеины высокой плотности	2,5 ± 0,3		2,4 ± 0,8	
Липопротеины низкой плотности	2,5 ± 0,3		2,4 ± 0,8	
Систолическое артериальное давление, мм.рт.ст.	105 ± 7,2		105 ± 7,3	
Диастолическое артериальное давление, мм.рт.ст.	75 ± 8,9		77 ± 9,0	

Примечание: значимость корреляции * $p < 0,05$.

Таблица 2.2

Характеристика целевых значений HbA1c, индивидуализированные по возрасту у подростков с СД 1 типа (ISPAD, 2009)

Выраженность компенсации углеводного обмена (HbA1c)	Возраст
	16–18 лет
Компенсация (HbA1c < 7,5 %), Абс.(%)	6 (25 %)
Субкомпенсация (HbA1c 7,5–9 %), Абс.(%)	6 (25 %)
Декомпенсация (HbA1c > 9 %), Абс.(%)	12 (50 %)

Взрослые пациенты с СД 1 типа были разделены на группы по классификации (ФГБУ ЭНЦ, 2013), учитывающей не только уровень HbA1c, но и наличие тяжелых осложнений и риска гипогликемий. Нами выявлено, что 77,2 % пациентов в возрасте 19–30 лет не достигли уровня HbA1c менее 6,5 % при отсутствии тяжелых осложнений или риска тяжелых гипогликемий. А при наличии осложнений показателей HbA1c менее 7 % (табл. 2.3).

Таблица 2.3

Характеристика целевых значений HbA1c, индивидуализированных по возрасту у лиц молодого возраста с СД 1 типа (ФГБУ ЭНЦ, 2013)

Степень HbA1c с учетом индивидуализированного выбора целей терапии	Возраст 19–30 лет (молодой)
Нет тяжелых осложнений / риска тяжелой гипогликемии HbA1c < 6,5 %	0
Есть тяжелые осложнения / риск тяжелой гипогликемии HbA1c < 7 %	8 (9 %)
Нет тяжелых осложнений / риска тяжелой гипогликемии HbA1c > 6,5 %	71 (77,2 %)
Есть тяжелые осложнения / риск тяжелой гипогликемии HbA1c > 7%	13 (17,4 %)

Проведенный анализ параметров углеводного обмена у пациентов с длительностью заболевания менее 5 лет показал, что у них значимо низкие показатели гликемии натощак, по сравнению с длительностью заболевания более 5 лет (табл. 2.4).

Таблица 2.4

Характеристика HbA1c и уровня гликемии натощак в зависимости от длительности заболевания

Параметры углеводного обмена	Длительность заболевания, лет		Коэффициент корреляции R	p
	≤ 5 (50 пациентов с СД 1 типа)	> 5 (66 пациентов с СД 1 типа)		
HbA1c, % m±SD	8,0 ± 1,9	9,0 ± 1,7	0,1	0,46
Гликемия натощак, ммоль/л m ± SD	8,0 ± 3,0*	12,0 ± 5,6	0,3	0,01

Примечание: значимость корреляции *p < 0,05

При оценке уровня HbA1c и гликемии натощак в зависимости от режима инсулинотерапии было выявлено, что пациенты с СД 1 типа, получающие инсулинотерапию, имели более высокие показатели HbA1c и гликемии натощак, однако значимость связи не подтвердилась (табл. 2.5). Данный факт также может быть связан с низким комплаенсом пациентов. Только 16,6 % пациентов на помповой инсулинотерапии проводили самоконтроль гликемии регулярно.

Таблица 2.5

Характеристика HbA1c и гликемии натощак в зависимости от режима инсулинотерапии

Режим инсулинотерапии	Множественные инъекции инсулина	Помповая инсулинотерапия	Коэффициент корреляции R	p
Пациенты с СД 1 типа, абс. (%)	92 (79,3)	24 (20,7)		
HbA1c, m ± SD	8,00 ± 1,8	9,00 ± 1,7	0,1	0,5
Гликемия натощак, m ± SD	9,5 ± 5,3	10,5 ± 2,9	0,1	0,6

Примечание: значимость корреляции *p < 0,05

Среди всех больных с СД 1 типа была проведена оценка осложнений, представленная на рисунке 2.1. Чаще всего встречалась диабетическая ретинопатия (82,8 %). Оценка степени тяжести выявила, что самой частой формой проявления диабетической

ретинопатии была непролиферативная (74,1 %), однако, также были выявлены препролиферативная (6,9 %) и пролиферативная (1,7 %) (рис. 2.1). При оценке связи с гендерными различиями в проявлениях диабетической ретинопатии и уровнями показателей углеводного обмена разницы выявлено не было. Однако наличие диабетической ретинопатии было связано с длительностью заболевания и найдена слабая корреляционная связь ($r = 0,2$, $p = 0,04$). Кроме того, тяжесть диабетической ретинопатии усиливалась с возрастом пациентов с СД 1 типа ($r = 0,3$, $p = 0,03$). При исследовании была найдена положительная корреляционная связь между наличием диабетической ретинопатии и уровнем гликемии натощак ($r = 0,5$, $p = 0,009$).

Второе место среди осложнений занимала диабетическая нейропатия (72,4 %) случаев, при этом чаще всего в виде сенсорных проявлений (55,2 %) у пациентов с СД 1 типа. Автономную нейропатию по типу бессимптомных гипогликемий выявили при проведении непрерывного мониторинга гликемии по данным iProTM 2 и CGMS в 17,2 %.

В настоящем исследовании не было выявлено взаимосвязи диабетической полинейропатии с гендерными различиями, длительностью заболевания и уровнем показателей углеводного обмена. Но чаще полинейропатия диагностировалась в старшем возрасте, так как найдена умеренной силы связь с возрастом пациентов ($r=0,3$, $p=0,01$).

Диабетическая нефропатия была верифицирована у 37,9 % пациентов, причем стадия микроальбуминурии встречалась в 34,5 %, протеинурии 3,4 % (рис. 2.1). По полу, уровню HbA1c и гликемии натощак различий выявлено не было. В то же время, была выявлена зависимость развития диабетической нефропатии от возраста пациентов и длительности СД 1 типа ($r = 0,3$, $p = 0,04$; $r=0,4$, $p = 0,03$).

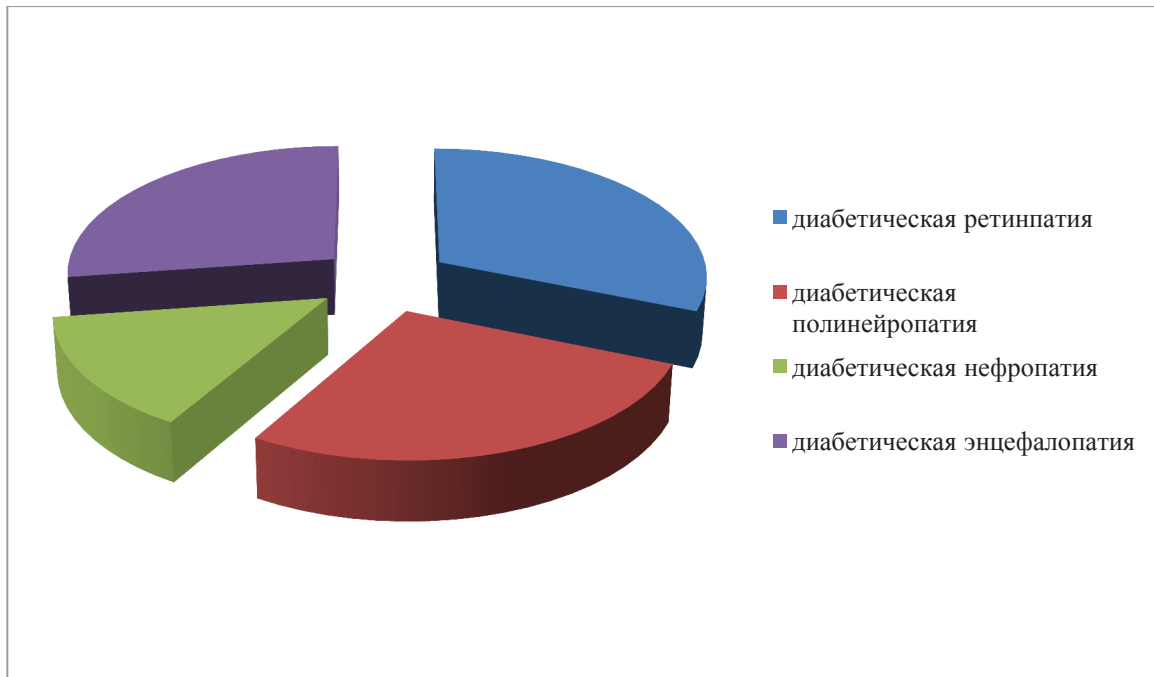


Рис. 2.1. Частота осложнений среди пациентов с СД 1 типа

Анализ жалоб среди пациентов с СД 1 типа и контрольной группы показал наличие таковых в обеих группах.

В группе контроля здоровые добровольцы предъявляли жалобы на астенический синдром (37,9 %), проявлениями которого были утомляемость (13,3 %), головокружение (6,7 %) и головная боль (16,9 %). У пациентов с СД 1 типа также встречались данные жалобы, но в более выраженной форме.

Следующим по частоте регистрировался цефалгический синдром, встречающийся у 25,9 % пациентов. Среди локализации самой частой областью была затылочная (60 %) и височная (2,6 %), с одинаковой частотой головная боль носила диффузный характер и встречалась в лобной области. Самой распространенной причиной головной боли было перенапряжение вследствие физических нагрузок и стресса. Кроме того, были выявлены жалобы со стороны периферической нервной системы на парестезии (37,9 %), боли (22,4 %), онемения (12,1 %), судорог в нижних конечностях (6,9 %) (рис. 2.2).

Часто пациенты с СД 1 типа жаловались на снижение памяти. Это проявлялось трудностью при сосредоточении, запоминании новой информации, решении кратковременных задач.

Не было выявлено зависимости от уровня показателей углеводного обмена, гендерных различий, длительности заболевания, возраста пациентов с СД 1 типа.

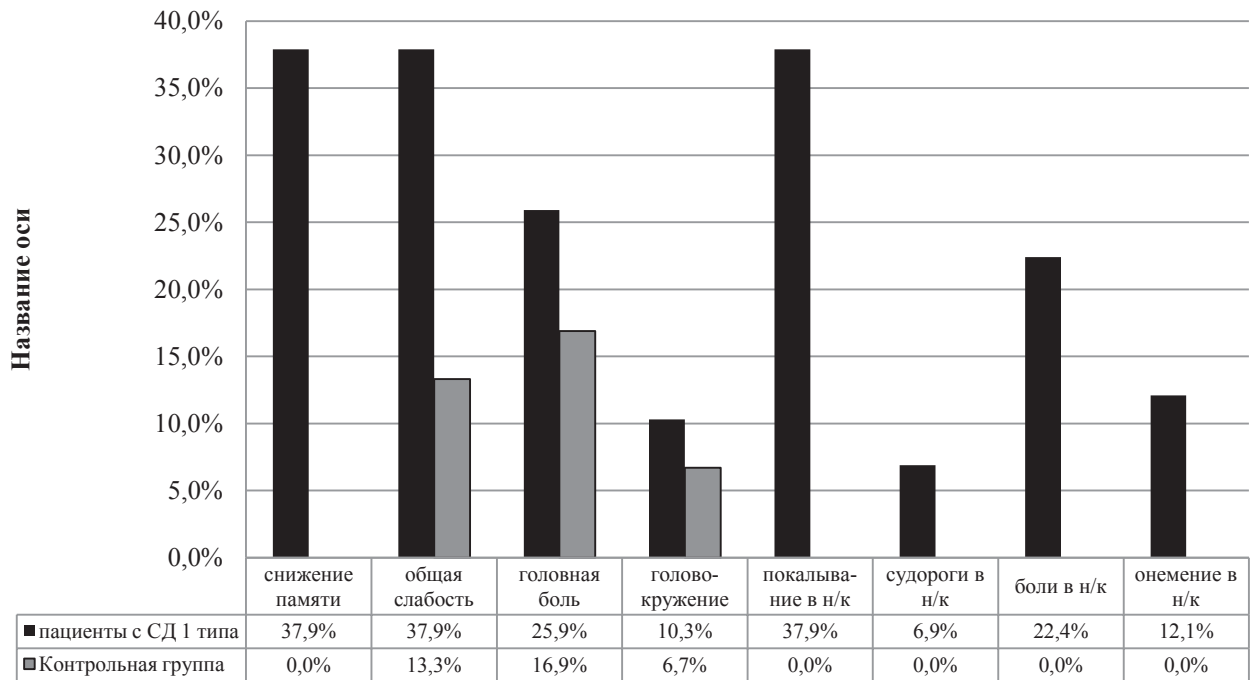


Рис. 2.2. Частота встречаемости жалоб пациентов с СД 1 типа и контрольной группы

Объективный статус пациентов характеризовался вегетативными симптомами, проявляясь в виде тревожности. Эти проявления усиливались при начале осмотра пациентов и уменьшались к концу приема.

Неврологическая симптоматика обследованных больных была представлена преимущественно нарушениями со стороны вегетативной нервной системы, а именно дистальным и диффузным гипергидрозом (у 43,1 % больных), стойким красным разлитым дермографизмом (у 22,4 % больных) в области лица, шеи и декольте.

Проявления поражений периферической нервной системы были в виде диабетической полинейропатии. Сенсорные нарушения отмечались со стороны нижних конечностей в 62 % случаев и верхних – 27,5 %. Клиническое исследование произвольных движений в конечностях с оценкой тонуса выявило гипотонию верхних конечностей в 51,7 % и нижних – 34,5 % случаев.

Таким образом, на основании полученных результатов выявлено, что клинико-метаболическая характеристика пациентов с СД 1 типа имеет ряд особенностей. Оценка артериального давления позволила исключить артериальную гипертензию у пациентов с СД 1 типа, что отрицает возможный сосудистый компонент когнитивной дисфункции. Исследование параметров липидного профиля выявило достижения целевых значений в группе пациентов с СД 1 типа. Анализ углеводного обмена показал наличие метаболических нарушений и отсутствие достижения целевых значений HbA_{1c} у пациентов с СД 1 типа. Более высокие значения HbA_{1c} были зарегистрированы у пациентов мужского пола с длительностью заболевания более пяти лет. Кроме того, более высокий HbA_{1c} был связан с использованием помпового режима инсулинотерапии, что объясняется низким комплаенсом этих пациентов в связи с нерегулярным проведением самоконтроля. Анализ выявленных осложнений показал, что самыми частыми были диабетическая ретинопатия и полинейропатия, которые были связаны с длительностью заболевания и возрастом, имели тенденцию к повышению тяжести. При анализе жалоб пациентов с СД 1 типа выявлено, что наиболее частыми были астенический, цефалгический синдромы, а также жалобы на сенсомоторные расстройства. Кроме того, была зарегистрирована жалоба на снижение памяти только у пациентов с СД 1 типа. Объективный статус пациентов с СД 1 типа показал преимущественные поражения вегетативной и периферической нервной системы.

2.2. Характеристика нейропсихологического статуса пациентов с сахарным диабетом 1 типа и контрольной группы

Следующим этапом после клинических методов исследования пациентов с СД 1 типа было проведение нейропсихологического тестирования, которое включало оценку тревоги и депрессии как возможных факторов, ухудшающих когнитивную функцию.

Оценка результатов опросника депрессии Бека не выявила достоверно значимой разницы между основной и контрольной группами (табл. 2.6).

Таблица 2.6

Характеристика депрессии у пациентов с СД 1 типа и контрольной группы по данным опросника Бека

Степень депрессии	Отсутствие (0–9 баллов)	Легкая степень (10–15 баллов)	Средняя степень (16–19 баллов)	Выраженная степень (20–29 баллов)	Тяжелая степень (30–69 баллов)
СД 1 типа Абс.(%)	50 (58,6)	32 (27,6)	10 (8,6)	2 (1,7)	4 (3,5)
Контрольная группа Абс.(%)	21 (73,3)	6 (23,3)	2 (3,3)	0	0

Однако было отмечено, что у больных с СД 1 типа, по сравнению с группой контроля, чаще встречались легкая и средняя степени депрессии. Кроме того, у пациентов с СД 1 типа были зарегистрированы случаи выраженной и тяжелой степени депрессии. Однако достоверных различий выявлено не было.

Исследование тревоги по результатам теста Спилбергера–Ханина показало, что по шкале ситуативной тревоги между группами различий не было, хотя чаще высокая степень тревоги отмечалась у пациентов с СД 1 типа (табл. 2.7).

Таблица 2.7

Характеристика ситуативной тревоги у пациентов с СД 1 типа и контрольной группы по данным теста Спилбергера–Ханина

Ситуативная тревога	СД 1 типа Абс.(%)	Контрольная группа Абс.(%)
Низкая степень (менее 30 баллов)	54 (46,5)	16 (55,2)
Средняя степень (31–45 баллов)	34 (29,3)	12 (41,4)
Высокая степень (46 и более баллов)	28 (24,13)	2 (6,9)
$M \pm SD$	$31,1 \pm 16,3$	$29,5 \pm 8,6$

Примечание: значимость различий между контрольной группой и пациентами с СД 1 типа на уровне: * $p < 0,05$; m -медиана, SD – стандартное отклонение.

Личностная тревога была более выражена у пациентов с СД 1 типа, в основном за счет значимого повышения уровня средней степени тревоги (табл. 2.8). В отношении гендерных различий, длительности заболевания, возраста и пола значимых изменений по шкале Бека и результатам теста Спилбергера–Ханина выявлено не было.

В связи с полученными результатами, принято решение исключить пациентов с тяжелой степенью личностной тревоги (18 человек) из исследования на когнитивную дисфункцию.

Таблица 2.8

Характеристика личностной тревоги у пациентов с СД 1 типа и контрольной группы по данным теста Спилбергера–Ханина

Личностная тревога	СД 1 типа Абс. (%)	Контрольная группа Абс. (%)
Низкая степень (менее 30 баллов)	30 (25,8)	15 (51,7)
Средняя степень (31–45 баллов)	68 (58,6)	10 (34,5)
Высокая степень (46 и более баллов)	18 (15,5)	5 (17,2)
$m \pm SD$	$38,0 \pm 13,2^*$	$30,4 \pm 11,7^*$

Примечание: значимость различий между контрольной группой и пациентами с СД 1 типа на уровне: $*p < 0,05$; m – медиана, SD – стандартное отклонение.

Настоящее исследование по результатам скринингового МоСА теста показало, что СД 1 типа может проявляться когнитивной дисфункцией в 72,4 % случаев. Таким образом, у одной трети пациентов с СД 1 типа была выявлена когнитивная дисфункция в сравнении с группой контроля (табл. 2.9).

При оценке отдельных заданий МоСА теста зарегистрировано статистически значимое снижение параметров, оценивающих кратковременную память. Упражнение включало запоминание 5 слов и повторение их после последующих заданий примерно через 5 минут. Пациенты с СД 1 типа имели сложности в воспроизведении слов, путали и придумывали новые слова. При этом данное задание выполняли неудовлетворительно как мужчины, так и женщины. Функция внимания оценивалась с помощью

двух заданий. Первое – числовой ряд, то есть повторение названных чисел. С этим заданием хуже справлялись мужчины. Второе – серийное вычитание 7, которое давалось одинаково трудно.

Таблица 2.9

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

	СД 1 типа (n = 98)		Женщины (n = 49)		Мужчины (n = 49)		Контроль (n = 29)	
	m	SD	m	SD	m	SD	m	SD
Альтернирующий путь (рисование)	1,00	0,5	1,0	0,5	1,0	0,5	1,0	0,1
Куб (рисование)	1,0	0,4	1,0	0,6	1,0	0,4	1,0	0,2
Часы (рисование)	3,0	0,4	3,0	0,3	3,0	0,5	3,0	0,1
Название	3,0	0,8	3,0	0,0	3,0	0,2	3,0	0,1
Память	3,0*	1,3	3,0*	1,3	3,0*	1,4	5,0*	0,2
Числовой ряд	2,0*	0,6	1,0**	0,6	2,0*	0,6	2,0*	0,1
Реакция выбора	1,0	0,9	1,0	0,2	1,0	0,2	1,0	0,1
Серийное вычитание 7	2,0*	0,8	2,0*	0,8	2,0*	0,8	3,0*	0,1
Повторение предложений	2,0	0,4	2,0	0,3	2,0	0,5	1,8	0,4
Беглость речи	1,0	0,8	1,0	0,8	1,0	0,8	0,8	0,3
Абстракция	2,0	0,4	2,0	0,5	2,0	0,4	2,0	0,1
Ориентация	6,0	0,2	6,0	0,0	6,0	0,3	6,0	0,1
Сумма баллов	25,0*	0,8	25,0*	1,8	25,0*	2,3	30*	0,4

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.

При анализе возможных взаимосвязей когнитивной дисфункции с полом, возрастом, длительностью заболевания таковых выявлено не было.

Таким образом, оценка аффективной сферы не показала наличия значимых различий в выраженности депрессии между анализируемыми группами, однако у пациентов с СД 1 типа личностная тревога была достоверно выше по сравнению со здоровыми добровольцами группы контроля. Это потребовало исключить 18 пациентов из исследования.

2.3. Оценка уровня знаний пациентов с сахарным диабетом 1 типа и контрольной группы

Помимо нейропсихологического тестирования было проведено анкетирование пациентов в области знаний материала Школы диабета для выявления возможных проблем жизнедеятельности и решения о необходимости их коррекции.

Результаты оценки знаний с помощью интерактивной анкеты показали, что высокий балл был выявлен у 7,4 % пациентов с СД 1 типа, средний – у 22,6 % и низкий – у 70 % пациентов с СД 1 типа. То есть в основном пациенты с СД 1 типа имели неудовлетворительный и неустойчивый уровень знаний, что непременно требует обязательного повторения уроков. При этом мужчины выполняли большинство задания хуже, чем женщины.

Среди разделов анкеты, которые оказались наиболее трудными для пациентов, как женщин, так и мужчин, были темы, связанные с вариантами и режимами инсулинотерапии. Хотя именно этим вопросам уделяется достаточное количество часов в рамках теоретических занятий и практики. Следующим по сложности были пункты о современных методах диагностики, контроля и лечения СД 1 типа.

Анализ взаимосвязи качества знаний не зависел от возраста пациентов и длительности заболевания.

Таким образом, пациенты с СД 1 типа характеризовались низким уровнем знаний в отношении своего заболевания, особенно мужчины.

2.4. Оценка качества жизни пациентов с сахарным диабетом 1 типа и контрольной группы

Следующим пунктом работы было исследование КЖ пациентов с СД 1 типа с помощью двух опросников: общего MOSSF-36 и специального AdDQol.

При исследовании КЖ по общему опроснику MOS SF-36 было выявлено нарушение всех сфер жизнедеятельности. Так, отмечены изменения в физическом компоненте здоровья, а именно достоверно значимое снижение по шкалам, оценивающим физическое и ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, и общее состояние здоровья. При оценке психического компонента здоровья было зарегистрировано снижение по шкалам, оценивающим психическое здоровье и психологический компонент здоровья у пациентов с СД 1 типа по сравнению с группой контроля (рис. 2.3).

Взаимосвязи с полом, возрастом пациентов, длительностью заболевания и режимом инсулинотерапии по опроснику MOSSF-36 у пациентов с СД 1 типа выявлено не было.

Для оценки влияния СД 1 типа как нозологической формы на КЖ пациентов с данным заболеванием использовался специфический опросник КЖ AdDQol. По результатам тестирования выявлено отрицательное влияние заболевания на все анализируемые сферы. В наибольшей степени КЖ страдало вследствие ограничения свободы выбора пищи и напитков, зависимости от окружающих, снижения уверенности в будущем, невозможности проведения полноценного отпуска и досуга.

Данный опросник оценивает также общее КЖ и влияние СД 1 типа на КЖ. С учетом данных показателей общее КЖ пациентов с СД 1 типа было нормальным, однако СД 1 типа значимо влиял на КЖ пациентов (рис. 2.4).

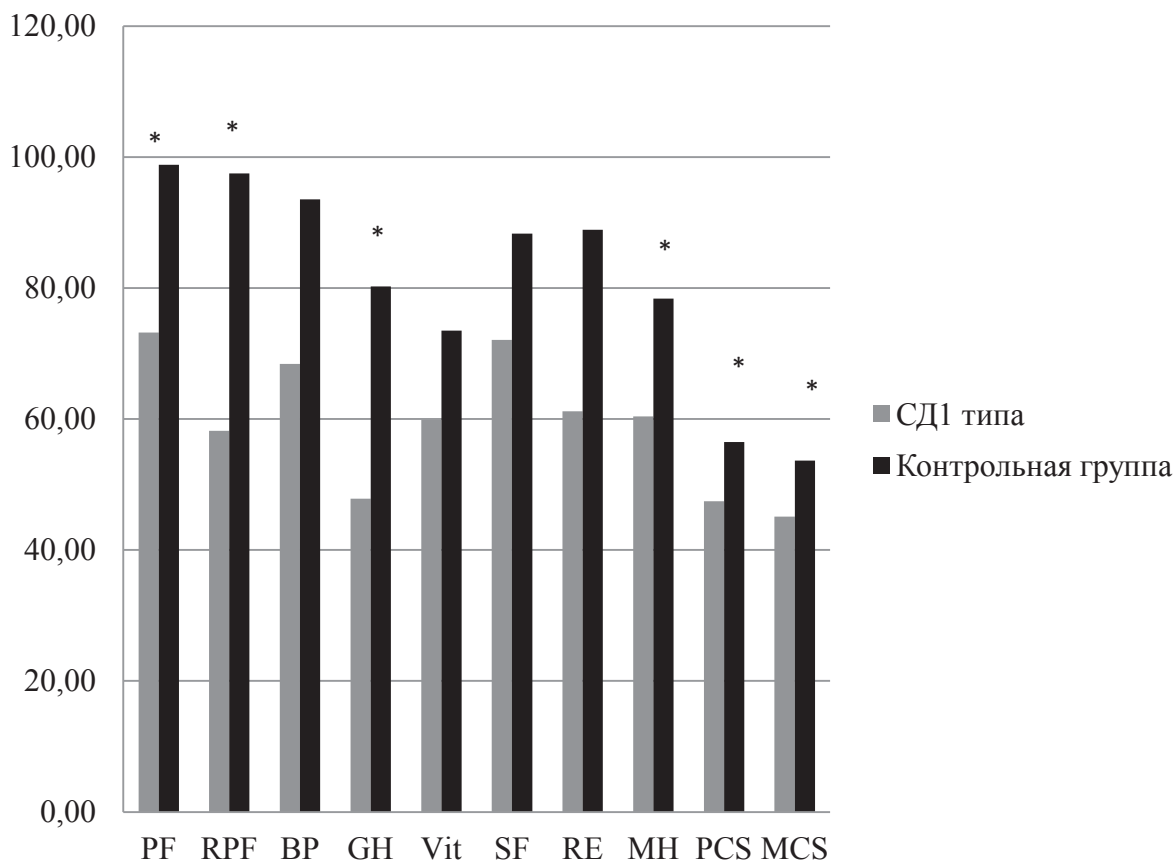


Рис. 2.3. Оценка параметров КЖ опросника MOS SF-36 у пациентов с СД 1 типа и контрольной группы

*Примечание: значимость различий между контрольной группой и пациентами с СД 1 типа на уровне: ** $p < 0,01$.*

PF – физическое функционирование, RPF – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; BP – интенсивность боли; GH – общее состояние здоровья; VT – жизненная активность; SF – социальное функционирование; RE – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; MH – психическое здоровье; PHS – физический компонент здоровья; MHS – психологический компонент здоровья

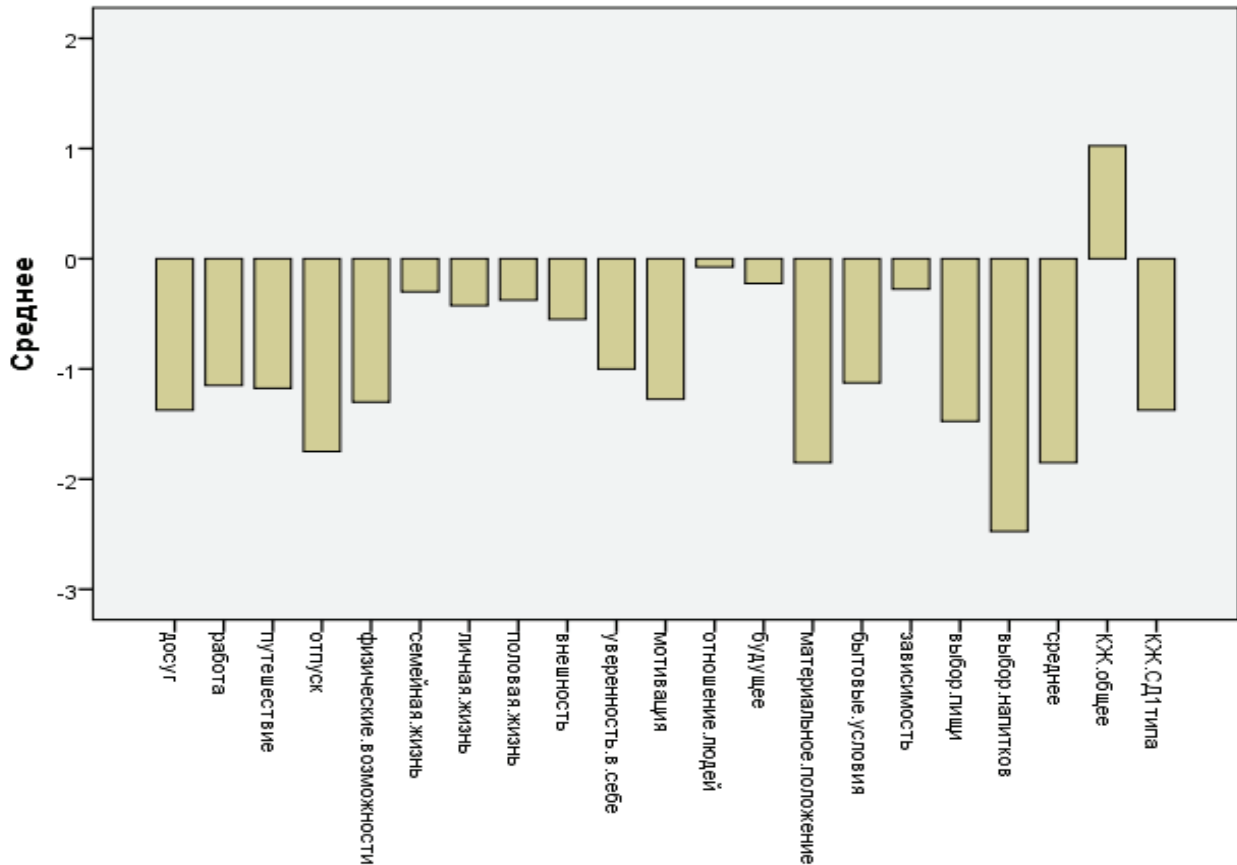


Рис. 2.4. Результаты опросника AdDQoI пациентов с СД 1 типа

Необходимо отметить, что по результатам анкетирования, в целом, отрицательное влияние СД 1 типа достоверно выше было выражено у женщин. Так, у них наиболее отягощенными вследствие заболевания сферами жизни являлись выбор напитков и пищи, материальное положение, мотивационная способность, а также снижение уверенности в себе, возможность проведения полноценного досуга и отпуска. В наименьшей же степени были затронуты такие сферы, как полноценная личная, семейная и половая жизнь, зависимость от окружающих, отношение людей к пациентам с СД 1 типа (рис. 2.5).

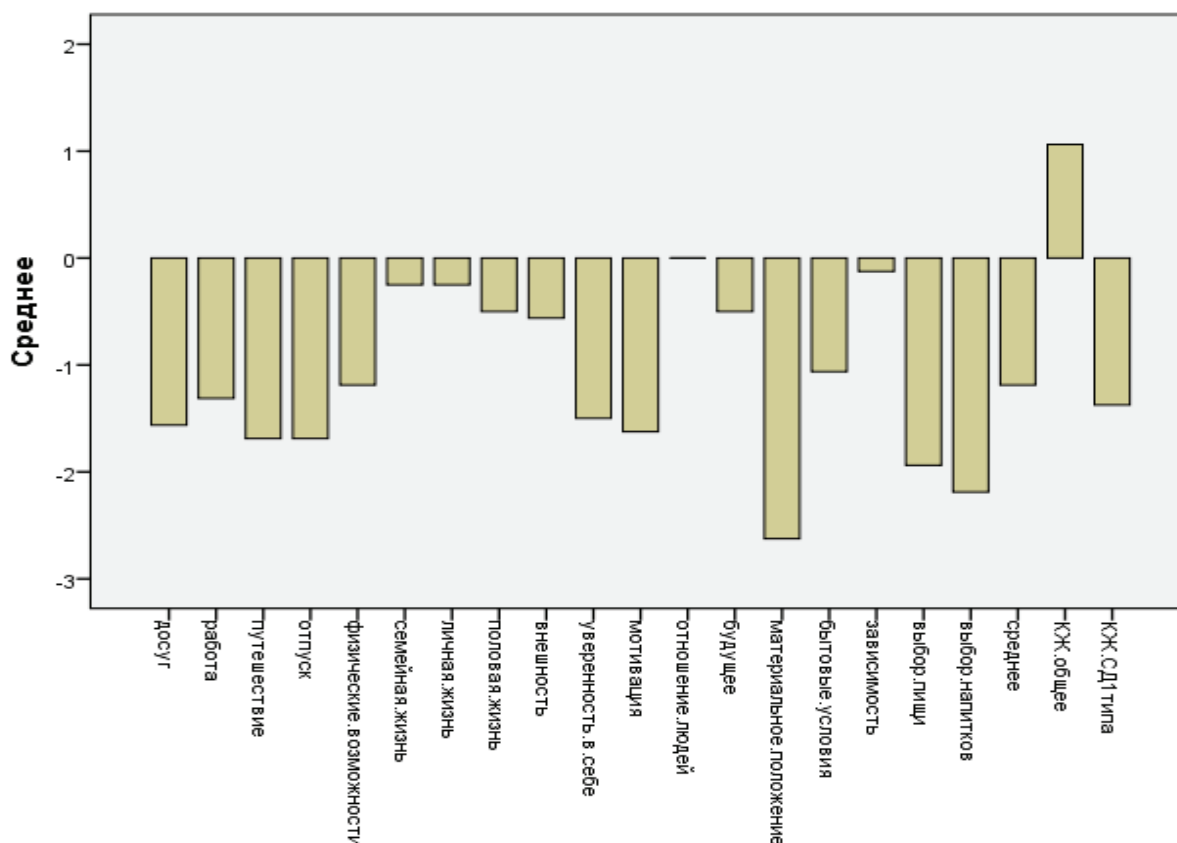


Рис. 2.5. Результаты опросника AdDQol у женщин с СД 1 типа

В отношении мужчин наибольшее негативное влияние на КЖ оказывало ограничение следующих сфер жизни: свобода выбора напитков, возможность «полноценного» отпуска, физические возможности. Менее всего мужчины беспокоились о будущем. В остальном, подобно женщинам, мужчин мало беспокоила сфера отношения людей к больному СД, зависимость от окружающих, а также сферы семейной и личной жизни (рис. 2.6).

При анализе влияния длительности заболевания на показатели КЖ пациентов с СД 1 типа связи выявлено не было. А вот оценка взаимосвязи возраста показателей КЖ выявила, что при повышении возраста происходило снижение КЖ по параметрам, оценивающим физические возможности, внешность, материальное положение, а также отношение людей к пациентам с СД 1 типа ($r = -0,3, p = 0,05$; $r = -0,2, p = 0,04$; $r = -0,3, p = 0,4$; $r = -0,3, p = 0,01$).

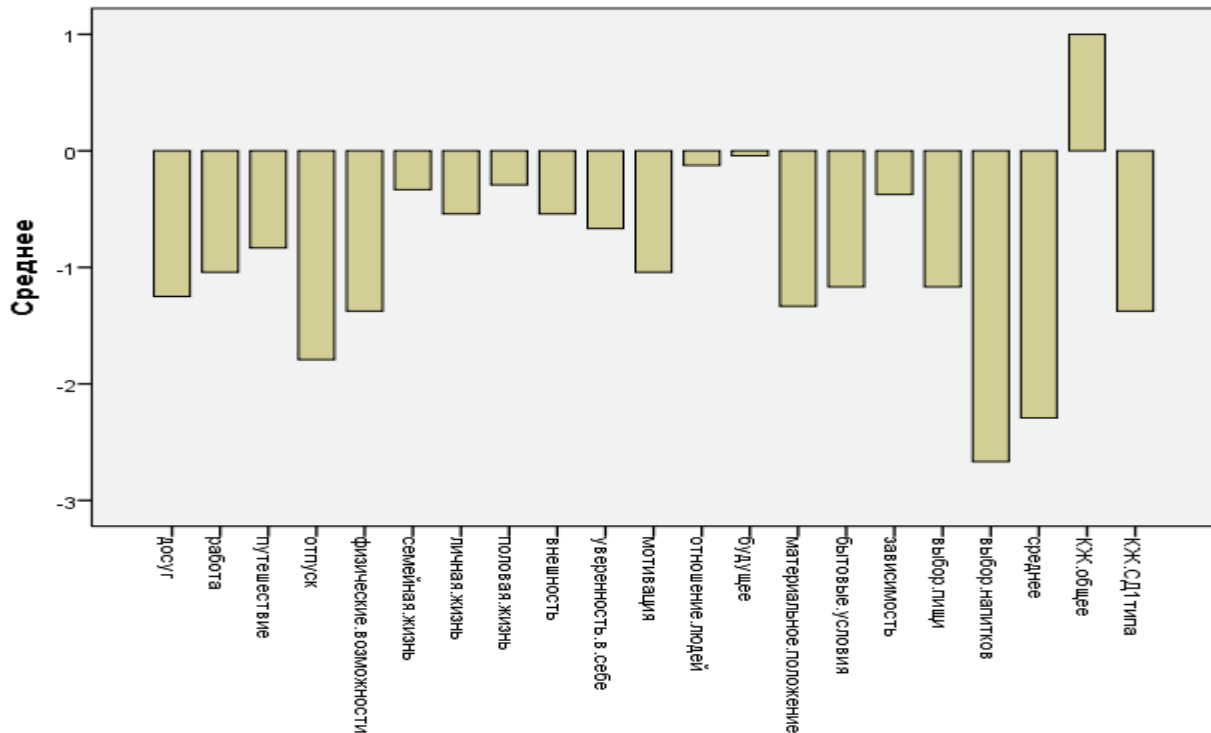


Рис. 2.6. Результаты опросника AdDQo1 у мужчин с СД 1 типа

Таким образом, при оценке КЖ у пациентов с СД 1 типа было отмечено снижение показателей КЖ по двум опросникам. При этом более низкие показатели были зарегистрированы у женщин, для которых наиболее важными критериями, влияющими на КЖ, были свобода выбора пищи и напитков, возможность проведения полноценного отпуска и досуга, зависимости от окружающих и уверенности в будущем.

2.5. Анализ показателей нейроспецифических белков у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и контрольной группы

Следующим этапом исследования пациентов с СД 1 типа было проведение определения уровней нейроспецифических белков.

В результате анализа было выявлено значимое повышение всех исследуемых протеинов у пациентов с СД 1 типа: S100, MBP и GFAP, по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$) (табл. 2.10).

Таблица 2.10

Характеристика уровней нейроспецифических белков у пациентов с СД 1 типа и контрольной группы

Нейроспецифические белки	СД 1 типа (n = 98)		Контрольная группа (n = 29)	
	m	SD	m	SD
Основной белок миелина (МВР), нг/мл	0,13	0,05*	0,10*	0,036
Глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP), нг/мл	0,12	0,04*	0,08*	0,033
S100, нг/л	125,65	66,97*	62,85*	19,66

Примечание: значимость различий между контрольной группой и пациентами с СД 1 типа на уровне: * $p < 0,01$

Уровни нейроспецифических белков в зависимости от длительности заболевания имели колебания. Так, протеин S100 был выше у пациентов с небольшой длительностью заболевания (1–4 года) и наименьшим при длительности заболевания более 15 лет. Тогда как МВР имел одинаково стабильный уровень у пациентов с разной длительностью СД 1 типа. Колебания уровня GFAP также были незначительны и имели тенденцию к снижению при увеличении длительности заболевания (табл. 2.11).

По данным нашего исследования, у женщин уровень GFAP был значительно ниже, чем у мужчин ($U = 643,0$, $z = -2,4$, $p < 0,05$). Значимых гендерных отличий в уровне белков S100 и МВР выявлено не было. Связи белков с возрастом выявлено не было.

Таблица 2.11

Характеристика пациентов в зависимости от длительности заболевания, HbA1c и нейроспецифических белков

Стаж, лет	n	S100, нг/л	МВР нг/мл	GFAP нг/мл
1–4 года	40	142,9 ± 77,7	0,14 ± 0,1	0,12 ± 0,1
5–9 лет	40	126,5 ± 48,4	0,13 ± 0,1*	0,13 ± 0,1
10–14 лет	14	169,4 ± 80,3	0,15 ± 0,1*	0,13 ± 0,1
Более 15 лет	4	93,4 ± 7,9	0,15 ± 0,1	0,11 ± 0,1

Примечание: * $< 0,001$, ** $p < 0,01$; m – медиана, SD – стандартное отклонение.

Таким образом, в исследовании было показано, что все нейроспецифические белки были значимо повышены у пациентов с СД 1 типа по сравнению с контрольной группой. Были выявлены незначимые колебания белков в зависимости от длительности заболевания.

2.6. Характеристика магнитно-резонансной томографии головного мозга у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и контрольной группы

Для выявления морфологических признаков, характерных для когнитивной дисфункции, была проведена магнитно-резонансная томография головного мозга пациентов с СД 1 типа.

Анализ данных магнитно-резонансной томографии головного мозга выявил косвенные признаки атрофии серого вещества лобных и частично теменных долей. Так, у пациентов с СД 1 типа достоверно чаще встречались арахноидальные изменения ликворокистозного характера (93,1 %) и расширение конвекситальных ликворных пространств (72,4 %). В контрольной группе изменения ликворокистозного характера были выявлены в 67 % (табл. 2.12). На рисунке 2.7 в коронарной проекции (режим T2) представлено расширение конвекситальных ликворных пространств.

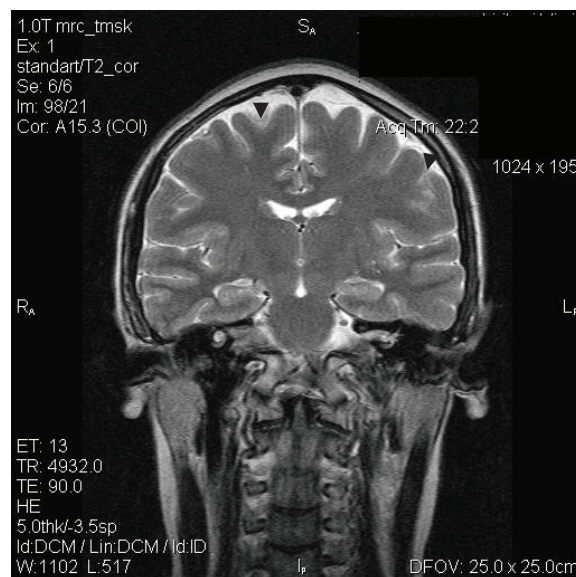


Рис. 2.7. Снимок головного мозга в коронарной проекции в режиме T2 определяется расширение конвекситальных ликворных пространств (фото Матвеева М.В., 2015)

Магнитно-резонансная томография головного мозга показала наличие участков глиоза в 15,5 % случаев и очагов лейкоареоза в 18,3 % случаев у пациентов с СД 1 типа, тогда как в контрольной группе данных изменений выявлено не было (табл. 2.12). На рисунке 2.8 в аксиальной проекции (режиме FLAIR) в белом веществе лобных и теменных долей определяются мелкие очаги дистрофического характера.

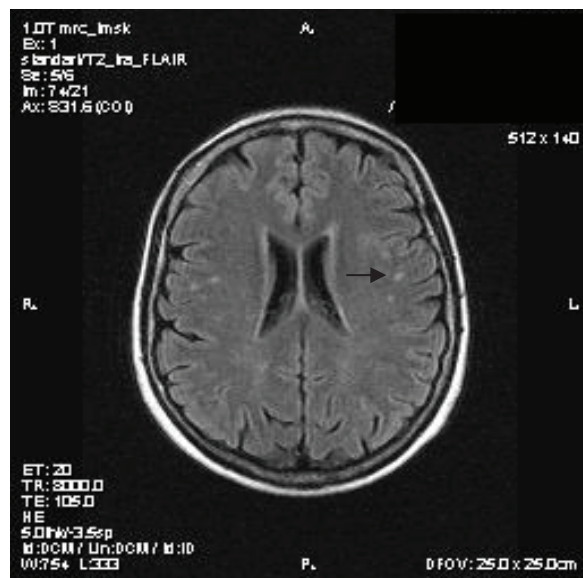


Рис. 2.8. Снимок головного мозга в аксиальной проекции в режиме FLAIR в белом веществе лобных и теменных долей определяются мелкие очаги повышенного по T2 и FLAIR сигнала, без признаков перифокального отека, дистрофического характера (фото Матвеева М.В., 2015)

На рисунке 2.9 в коронарной проекции определяются очаги. По классификации, предложенной С. Луи, выраженность лейкоареоза составляет 2 балла.

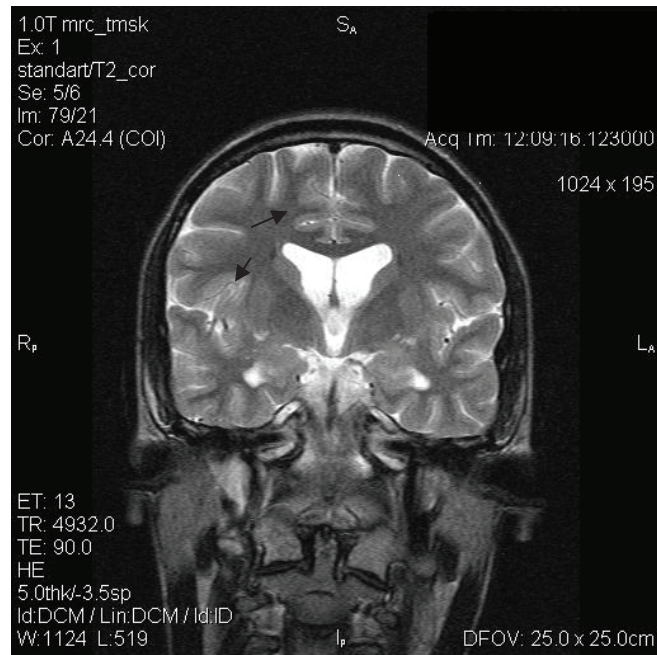


Рис. 2.9. Снимок головного мозга в корональной проекции в режиме T2 в белом веществе лобных и теменных долей определяются очаги лейкоареоза, выраженность 2 балла (Lui C., 1992 г.) (фото Матвеева М.В., 2015)

Периваскулярные пространства Вирхова–Робина являются морфофункциональной структурой центральной нервной системы, поэтому различные варианты их дилатации могут являться косвенным отражением изменений вещества головного мозга и указывают на атрофию. В проведенном исследовании расширение пространств Вирхова–Робина встречалось в 80,6 % случаев у пациентов с СД 1 типа, что было достоверно выше, чем в группе контроля, 6,7 % соответственно (табл. 2.12). Данные изменения представлены на рисунке 2.10, где в корональной проекции в области таламуса с обеих сторон определяются неравномерно расширенные пространства Вирхова–Робина. С учетом классификации MacLulich, оцениваются в 2 балла.

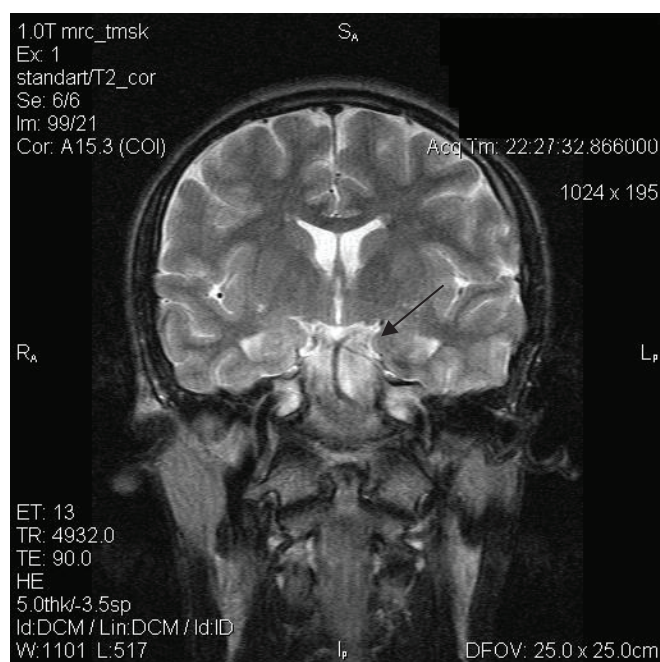


Рис. 2.10. Снимок головного мозга в корональной проекции в режиме T2 в области таламуса с обеих сторон определяются неравномерно расширенные пространства Вирхова–Робина (2 балла по MacLulich, 2003). (фото Матвеева М.В., 2015)

Таблица 2.12

Характеристика магнитно-резонансной картины головного мозга пациентов с СД 1 типа по сравнению с группой контроля

Показатели	СД 1 типа (n=98)	Контрольная группа(n=29)	χ^2
Арахноидальные изменения ликворокистозного характера	108 (93,1 %)	2 (6,7 %)	63,84*
Расширение конвекситальных ликворных пространств	71 (72,4 %)	0(0 %)	43,4*
Расширение пространств Вирхова-Робина	79 (80,6 %)	2 (6,7 %)	4,32*
Глиоз	15 (15,3 %)	0 (0%)	5,19*
Лейкоареоз	18 (18,3 %)	0 (0%)	6,50*

Примечание: значимость различий между контрольной группой и пациентами с СД 1 типа на уровне: * $p < 0,001$

В результате обследования у одного пациента был выявлен синдром Дэнди–Уокера. С учетом сочетания синдрома Дэнди–Уокера и выраженных когнитивных изменений, пациент был исключен из исследования.

Таким образом, по данным магнитно-резонансной томографии, морфологические изменения головного мозга у пациентов с СД 1 типа представлены арахноидальными изменениями ликворокистозного характера, расширением конвекситальных и пространств Вирхова–Робина головного мозга.

2.7. Клиническое наблюдение. Сочетание синдрома Дэнди–Уокера и сахарного диабета 1 типа

Частота синдрома Дэнди–Уокера в популяции колеблется от 3,5 % до 12 % пороков развития нервной системы, сопровождающихся гидроцефалией [53]. Синдром Дэнди–Уокера характеризуется следующими признаками: гипоплазией червя мозжечка (и полушарий); расширением IV желудочка до формирования кисты задней черепной ямки из-за ее увеличения, связанного со смещением вверх латеральных синусов и мозжечкового намета; внутренней гидроцефалией [119]. Большинство случаев синдрома Дэнди–Уокера диагностируется в раннем детстве (обычно до 1 года), но может протекать бессимптомно и проявляться в старшем возрасте, сопровождаясь развитием когнитивных нарушений [68].

Возникающие при этом хроническое повышение внутричерепного давления, длительная ишемия ткани головного мозга, нарушение проводимости ассоциативных волокон больших полушарий на фоне непосредственного влияния фактора, вызывающего гидроцефалию, в сумме определяют развитие интеллектуально-мнестических расстройств.

Наличие когнитивного дефицита у пациентов с синдромом Дэнди–Уокера, описанное в литературе, противоречиво. Так, ряд исследований показал наличие тяжелых нарушений когнитивной функции [173]. С другой стороны, имеются данные о том, что нормальное когнитивное развитие было зарегистрировано у 50 % детей с синдромом Дэнди–Уокера [99]. Несмотря на совершенствование пренатальной ультразвуковой диагностики, которая позволяет выявлять синдром Дэнди–Уокера уже с 15–16 недели

гестации, в ряде случаев отмечаются объективные сложности визуализации тонких структур головного мозга в ранние сроки беременности. Поэтому случаи обнаружения данной патологии при проведении магнитно-резонансная томографии головного мозга в более поздние периоды жизни являются случайными находками.

Пациент К., мужского пола, 16 лет; с диагнозом СД 1 типа, длительность заболевания 4 года. HbA1c 9 %, целевые значения не достигнуты ($< 7,5\%$). При исследовании гликемии натощак средний уровень был 10,1 ммоль/л.

При осмотре контакт затруднен, отмечается отсутствие желания отвечать на задаваемые вопросы. Пациент активно жалоб не предъявлял. Мать отмечала снижение работоспособности, неуспеваемость в школе, апатичность, быструю утомляемость при выполнении заданий.

Неврологический осмотр выявил ослабление конвергенции, нистагмоидную реакцию в крайних отведениях. Со стороны вегетативной системы отмечался дистальный гипергидроз, стойкий красный дермографизм. Консультация окулиста: косвенные признаки умеренной внутричерепной гипертензии.

При исследовании когнитивной функции с использованием MoCA теста было выявлено снижение количества баллов (16) по большинству шкал от среднего балла в контрольной группе ($30 \pm 0,43$): память, внимание, беглость речи, абстракция, отсроченное воспроизведение ($p < 0,05$). С учетом полученных данных, у пациента был зарегистрирован выраженный когнитивный дефицит (MoCA тест менее 26 баллов), снижение КЖ по общему опроснику MOS SF-36 по субшкалам физической активности, боли, общего здоровья, жизненного тонуса, социальной активности, ролевого функционирования и ментальной сфере.

Сочетание двух патологических состояний обусловило значительное снижение КЖ пациента, которое определяло общий статус пациента. Анализ нейропсихологических результатов показал, что пациент имел наиболее низкие значения по представленным шкалам не только по сравнению с группой контроля (здоровые молодые люди), но и с пациентами с СД 1 типа ($p < 0,05$).

В результате оценки нейроспецифических белков было показано значительное повышение их количества у пациента: MBR, GFAP и S100 по сравнению со средними значениями пациентов

контрольной группы ($p < 0,05$). Кроме того, у пациента было зарегистрировано достоверно значимое увеличение количественного содержания МВР и протеина S100, по сравнению с пациентами с СД 1 типа (табл. 2.13).

Магнитно-резонансное исследование головного мозга выявило широкое сообщение IV желудочка с расширенной большой цистерной мозга, гипоплазию червя мозжечка. Кроме того, определялось асимметричное ($D > S$) расширение боковых желудочков мозга (ширина на уровне тел справа 3,8 см, слева 3,1 см). III желудочек также был расширен до 2,5 см. Сильвиев водопровод визуализировался отчетливо. Мозолистое тело истончено (гипопластично). Субарахноидальные конвекситальные пространства локально неравномерно расширены, преимущественно в области лобных и теменных долей. В белом веществе головного мозга определялись единичные мелкие очаги повышенного по T2 и FLAIR сигнала, расположенные перивентрикулярно, без признаков перифокального отека, вероятно, дистрофического характера. В целом, магнитно-резонансная картина головного мозга сочетала в себе признаки наличия аномалии Денди–Уокера в сочетании с внутренней открытой гидроцефалией и проявлениями дисциркуляторной энцефалопатии белого вещества (рис. 2.11, 2.12).

Таблица 2.13

Характеристика уровней нейроспецифических белков

Нейроспецифические белки	Пациент с синдромом Денди–Уокера и сахарным диабетом 1 типа	Пациенты с СД 1 типа (n = 98)		Контрольная группа (n = 29)	
		SD	m	m	SD
	значение				
МВР, нг/мл	0,109 *	0,13	0,05	0,10*	0,04
GFAP, нг/мл	0,079*	0,12	0,04	0,08*	0,03
S100, нг/л	184,5 *	121,65*	66,97	62,85*	19,6 6

Примечание: * – значимость различий между контрольной группой и пациентами с СД 1 типа ($p < 0,05$)

Таким образом, когнитивный дефицит, психоневрологические изменения и снижение КЖ пациента определялись не только наличием СД 1 типа, но в большей степени синдромом Денди–Уокера. Рассмотренный клинический случай является примером

междисциплинарного подхода. В данном случае магнитно-резонансная томография головного мозга явилась ключевым методом для понимания причины возникновения выраженной когнитивной дисфункции и уточнения диагноза. Пациент исключен из выборки.

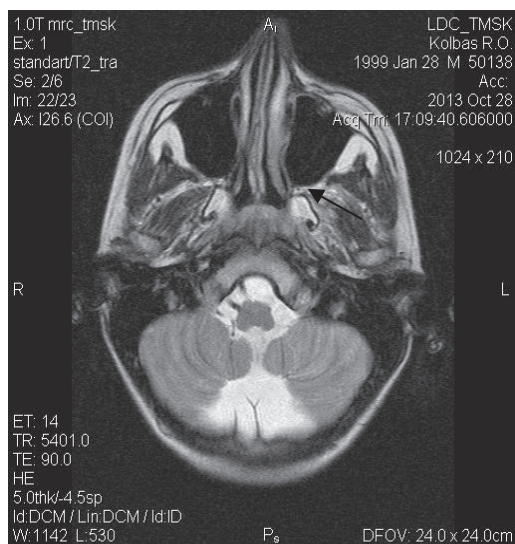


Рис. 2.11. Снимок головного мозга в T2 аксиальное изображение, на котором визуализируется широкое сообщение IV желудочка с расширенной большой цистерной (фото Матвеева М.В., 2015)

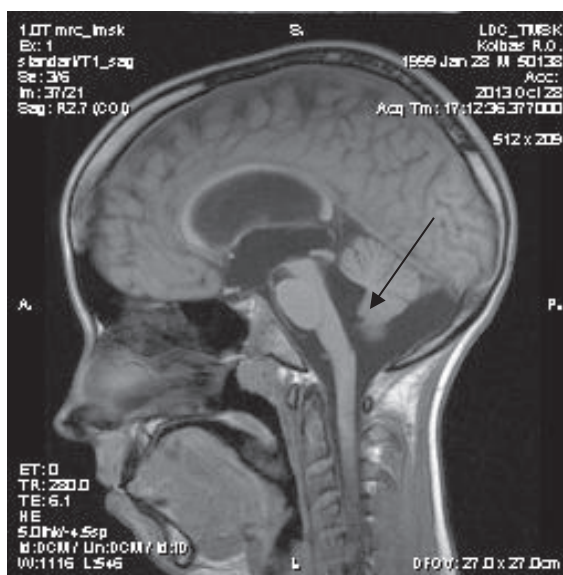


Рис. 2.12. Снимок головного мозга в саггитальное T1 ВИ, определяется гипоплазия червя мозжечка в сочетании с расширением IV желудочка, сообщающегося с большой цистерной мозга. (фото Матвеева М.В., 2015)

Глава 3

ВЗАИМОСВЯЗИ КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКИХ, НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ И МАРКЕРОВ КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА

3.1. Зависимость когнитивной дисфункции у больных с сахарным диабетом 1 типа от параметров углеводного обмена

Полученные в ходе исследования данные о когнитивной дисфункции позволили более подробно изучить возможное влияние на нее показателей углеводного обмена. Для выявления степени взаимосвязи когнитивной дисфункции у пациентов с СД 1 типа и метаболических показателей был проведен корреляционный анализ. При оценке результатов была выявлена отрицательная корреляционная взаимосвязь уровня гликемии натощак и HbA1c с параметрами теста, отвечающими за память и внимание (задание на числовой ряд и серийное вычитание). То есть чем выше были уровни показателей углеводного обмена, тем хуже была память и внимание (табл. 3.1). Со стороны других показателей MoCA теста связи найдено не было.

Таблица 3.1

Взаимосвязь параметров MoCA теста с HbA1c и гликемии натощак

Параметры	Память	Числовой ряд	Серийное вычитание
HbA1c	- 0,69*	- 0,30*	- 0,35*
гликемия	- 0,45*	- 0,36*	- 0,31*

Примечание: значимость корреляции $*p < 0,05$

Нами был проведен детальный анализ зависимости уровня параметров углеводного обмена и теста MoCa по рангам у пациентов с СД 1 типа. Оценивали каждый возможный балл по тестам

на память и внимание (по которым и была найдена связь) в связи с уровнями HbA1c гликемии.

Пациенты, набравшие меньшее количество баллов в задании на память (тест MoCA5), имели более высокие уровни HbA1c. Так, 1 балл соответствовал HbA1c равному $10,0 \pm 1,7 \%$, 2 балла – $10,0 \pm 1,4 \%$, 3 балла – $8,0 \pm 1,1 \%$, 4 балла – $8,0 \pm 0,9 \%$, 5 баллов – $7,0 \pm 1,3 \%$ (рис. 3.1 а). Такой же анализ проводили и по ранжированию гликемии натощак у пациентов с СД 1 типа при выполнении задания на память. В целом, наблюдалась тенденция ухудшения выполнения задания на память при повышении гликемии натощак. Так пациенты, выполнившие задания на 1 балл, имели значения уровня гликемии $12,0 \pm 3,2$ ммоль/л, а выполнившие задания на 5 баллов – $7,0 \pm 3,5$ ммоль/л (рис. 3.1 б.)

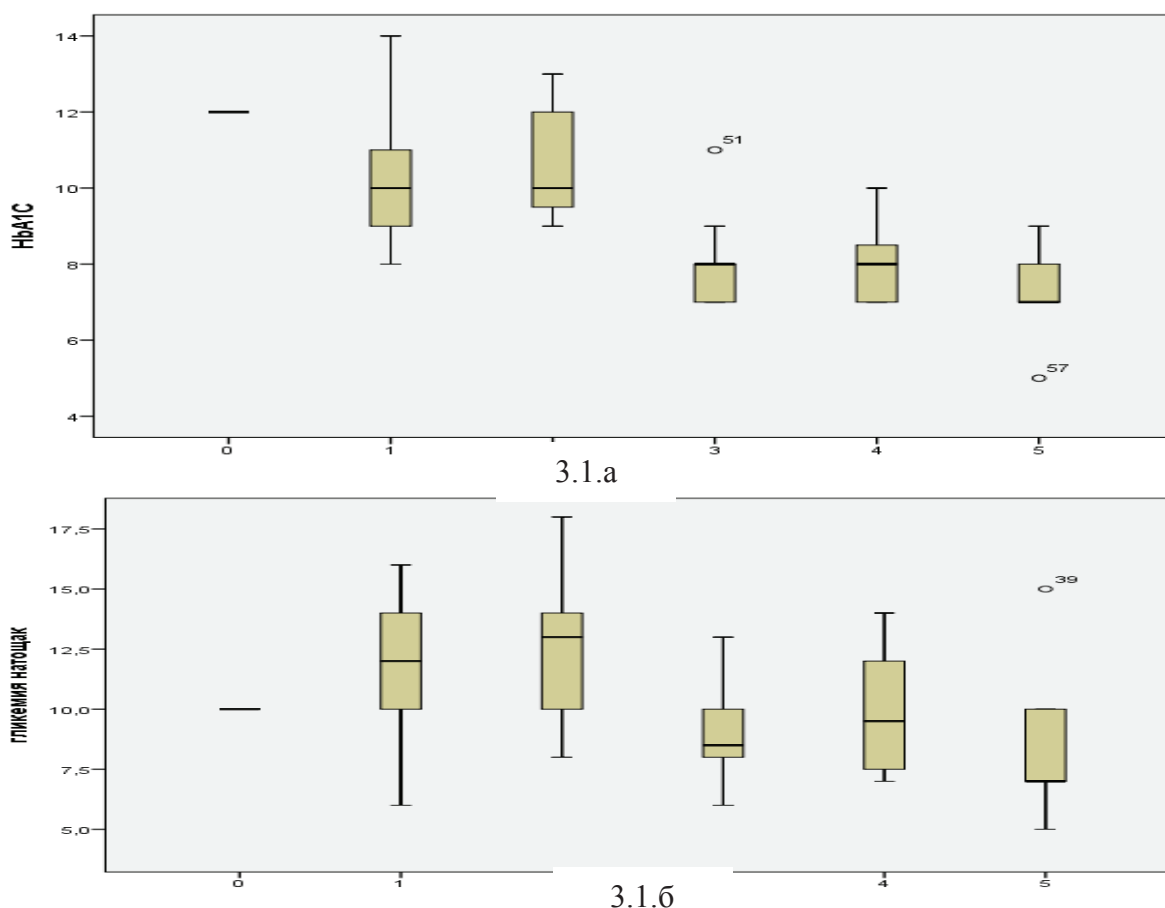


Рис. 3.1. а – ранжирование HbA1C в зависимости от баллов в задании на память MoCA теста; б – ранжирование гликемии натощак в зависимости от баллов в задании на память MoCA теста

Было проведено ранжирование HbA1c и гликемии натощак в зависимости от баллов в задании «числовой ряд». Зарегистрировано, что низкий уровень показателей углеводного обмена встре-

чался у пациентов с высоким количеством баллов по этому заданию. Так, при количестве 0 баллов HbA1c составлял $12,0 \pm 2,0$ %, а гликемия натощак – $13,0 \pm 2,8$ ммоль/л, при количестве 1 балл – $9,0 \pm 1,6$ % и $10,0 \pm 2,9$ ммоль/л, при количестве 2 балла – $8,0 \pm 1,3$ % и $8,5 \pm 2,9$ ммоль/л (рис. 3.2 а, б).

Таким образом, пациенты с неудовлетворительными показателями углеводного обмена выполняли задание на память хуже, чем пациенты с целевыми уровнями.

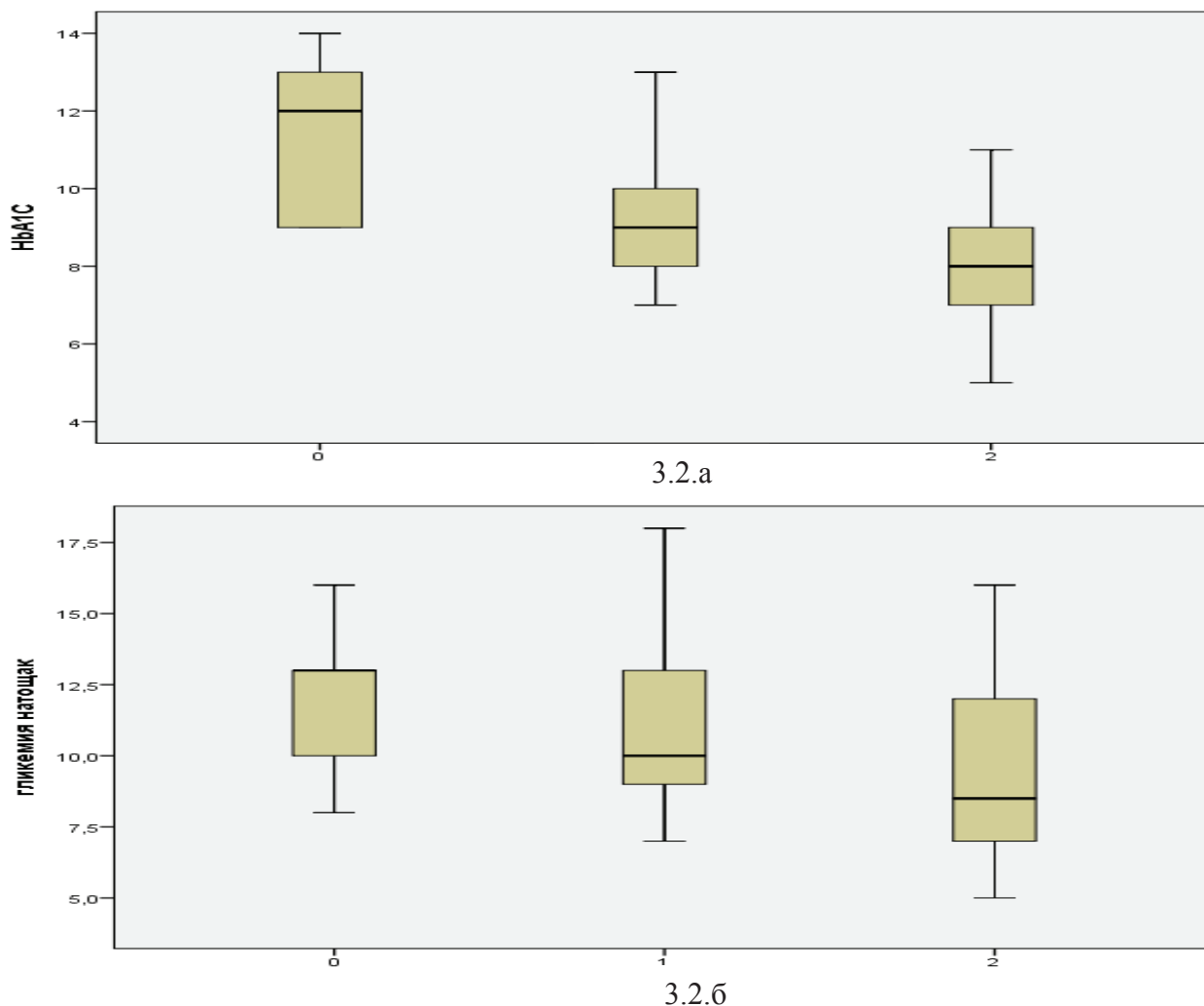


Рис. 3.2. а – ранжирование HbA1C в зависимости от баллов в задании на память (числовой ряд) MoCA теста; б – ранжирование гликемии натощак в зависимости от баллов в задании на память MoCA теста

Следующим заданием, оценивающим функцию внимания, было серийное вычитание. По результатам выполнения задания распределение по уровню HbA1c и гликемии натощак показало более высокие баллы при достижении целевых значений показателей углеводного обмена. Так, при максимальном выполнении

задания, уровень HbA1c был $8,0 \pm 1,4 \%$, а гликемии натощак $8,0 \pm 3,0$ ммоль/л. Тогда как при минимальном наборе баллов уровень HbA1c был $9,5 \pm 3,5 \%$ и гликемии натощак $10,0 \pm 4,2$ ммоль/л (рис. 3.3 а, б).

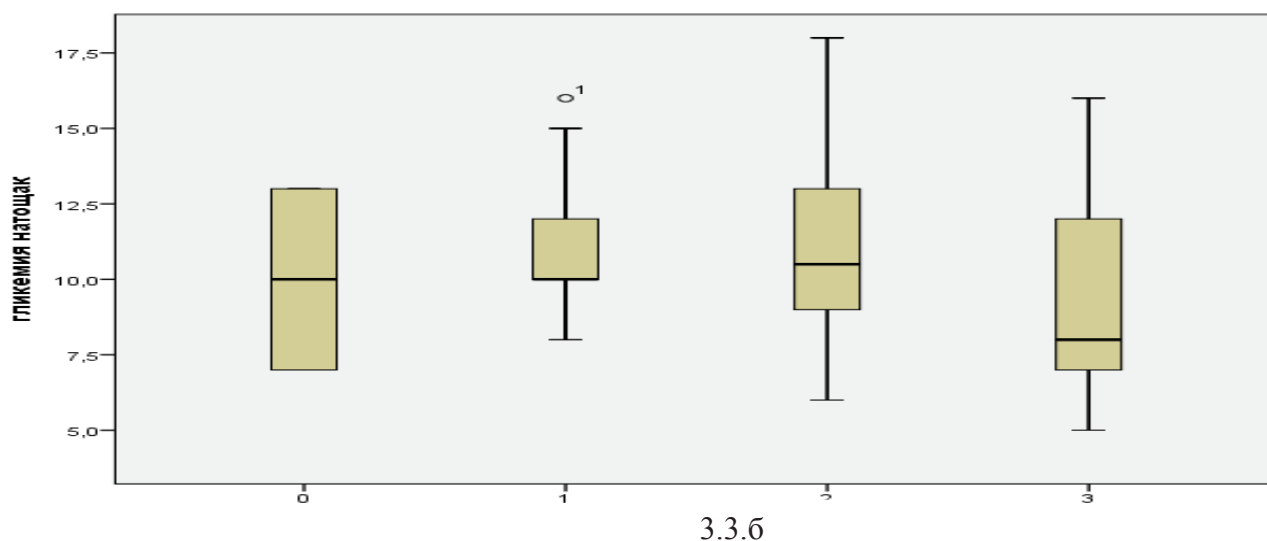
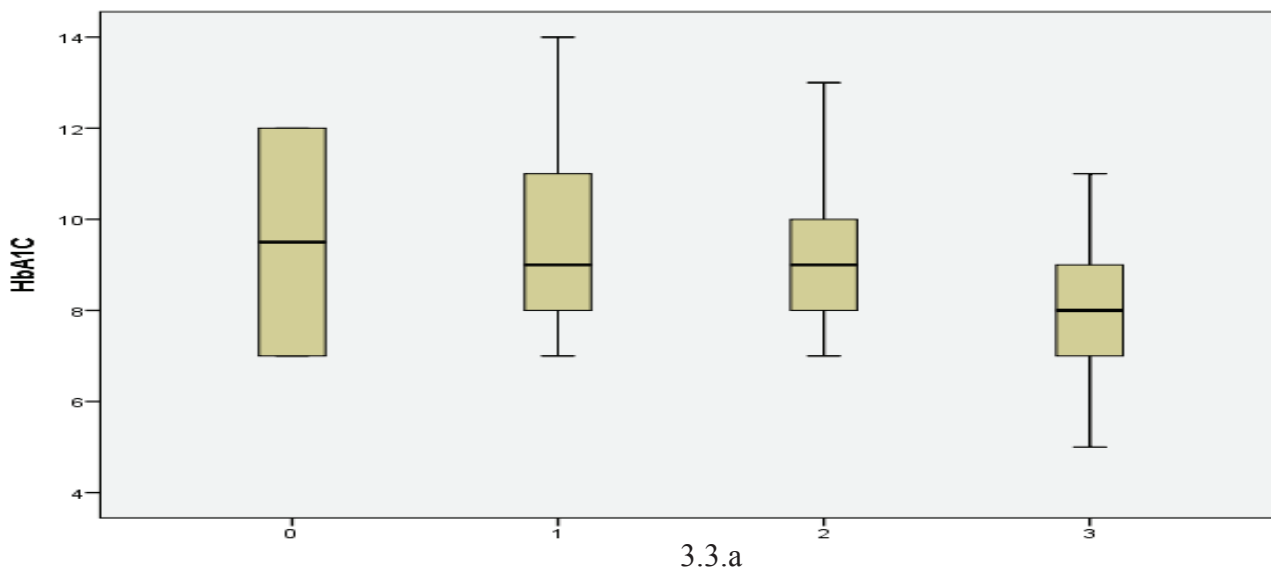


Рис. 3.3. а – ранжирование HbA1C в зависимости от баллов в задании на память (серийное вычитание) MoCA теста; б – ранжирование гликемии натощак в зависимости от баллов в задании на память MoCA теста

Таким образом, в настоящем исследовании с использованием MoCA теста отмечено влияние гипергликемии на выполнение заданий на память и внимание. Выявлено, что худшее выполнение заданий связано с более высокими цифрами показателей углеводного обмена.

3.2. Взаимосвязи нейроспецифических белков с параметрами углеводного обмена и когнитивной дисфункцией

При анализе влияния клинико-метаболических показателей на уровень содержания нейроспецифических белков в плазме была выявлена положительная корреляционная взаимосвязь всех изучаемых белков с HbA1c и гликемией натощак (табл. 3.2). Так, высокие уровни протеинов были зарегистрированы у пациентов с неудовлетворительным углеводным обменом и не достигшими целевых значений HbA1c.

Таблица 3.2

Взаимосвязи уровня нейроспецифических белков, HbA1C и гликемии натощак

	S100	MBP	GFAP
HbA1c	0,6*	0,4*	0,3*
Гликемия натощак	0,3*	0,3*	0,2*

Примечание: значимость корреляции $*p < 0,05$

В заданиях на внимание была найдена отрицательная корреляционная связь только с протеином S100 ($r = -0,3$, $p = 0,02$; $r = -0,3$, $p = 0,004$).

Наиболее важным наблюдением явилась обнаруженная взаимосвязь между снижением функций памяти и повышением уровня явилось снижение функций памяти, при одновременном повышении уровня исследуемых нейроспецифических белков, то есть наличие отрицательной корреляционной связи с белком S100 ($r = -0,4$, $p = 0,001$), GFAP ($r = -0,4$, $p = 0,02$), MBP ($r = -0,5$, $p = 0,001$) (табл. 3.3).

Таблица 3.3
Взаимосвязь нейроспецифических белков и МоСа теста

Нейроспецифические белки Параметры шкалы МоСа теста	MBP	GFAP	S100
Альтернирующий путь (рисование)	-0,2*	-0,2*	-0,3*
Куб (рисование)	-0,2	-0,3*	-0,2
Часы(рисование)	-0,4*	-0,1	-0,4*
Называние	0,1	-0,2	0,1
Память	-0,3*	-0,2*	-0,6*
Числовой ряд	-0,4*	-0,1	-0,3*
Реакция выбора	0,1	0,1	0,1
Серийное вычитание 7	-0,4*	-0,1	-0,3*
Повторение предложений	-0,2	-0,1	-0,3*
Беглость речи	-0,1	-0,3*	-0,5*
Абстракция	-0,4*	-0,2	-0,3*
Ориентация	-0,1	-0,1	-0,2
Сумма баллов	-0,4*	-0,3*	-0,6*

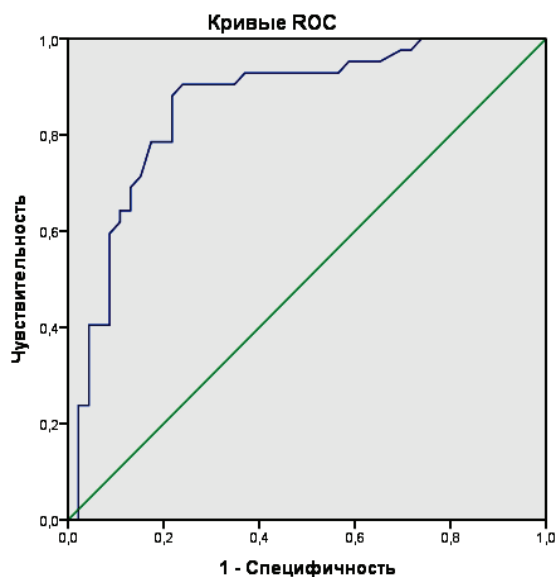
Примечание: значимость корреляции $*p < 0,05$

Для оценки значимости для диагностики белков была проведена оценка чувствительности и специфичности. Было показано, что они являются высокоспецифичными и обладают средней чувствительностью (табл. 3.4).

Таблица 3.4
Характеристика специфичности и чувствительности нейроспецифических белков как маркеров когнитивной дисфункции

	Значение	Чувствительность, %	Специфичность, %
MBP нг/мл	0,1025	45,7	81
GFAP нг/мл	0,106	41,3	76,2
S100 нг/л	65,15	58,7	95,2

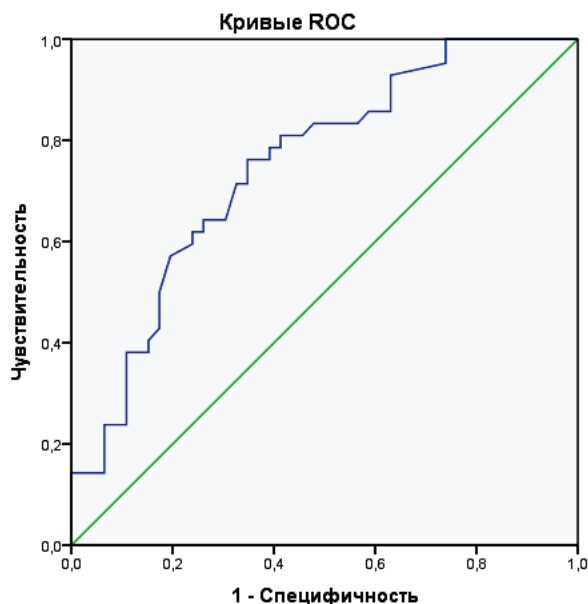
Так, протеин S100 имел высокую специфичность 95,2 %, а показатель AUC(Area Under Curve) составил 0,86, что говорит об очень хорошем качестве показателя (0,8–0,9) (рис. 3.4, табл. 3.4).



Диагональные сегменты формируются совпадениями.

Рис. 3.4. Характеристика специфичности и чувствительности S100 как маркера когнитивной дисфункции

При оценке МВР было выявлено, что параметр AUC составил 0,75, что показывает хорошее качество показателя (0,7–0,8), и также имеет достаточно высокие значения по шкале специфичности – 81 % (рис. 3.5, табл. 3.4).



Диагональные сегменты формируются совпадениями.

Рис. 3.5. Характеристика специфичности и чувствительности МВР как маркера когнитивной дисфункции

Хорошей значимостью для диагностики обладает протеин GFAP, при анализе которого AUC составил – 0,7, кроме того уровень специфичности составил 76,2 % (рис. 3.6, табл. 3.4).

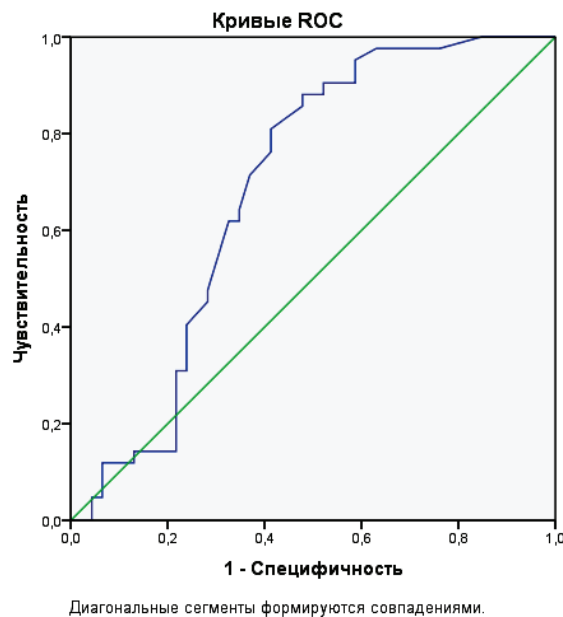


Рис. 3.6. Характеристика специфичности и чувствительности GFAP как маркера когнитивной дисфункции

Таким образом, у пациентов с СД 1 типа и выявленной когнитивной дисфункцией характерно повышение содержания всех нейроспецифических белков на фоне гипергликемии. На основании оценки специфичности и чувствительности показан высокий уровень диагностической значимости нейроспецифических белков, что дает возможность использовать их в общемедицинской практике.

3.3. Взаимосвязи результатов магнитно-резонансной томографии головного мозга с когнитивной дисфункцией и показателями углеводного обмена

При оценке влияния параметров углеводного обмена на изменение результатов магнитно-резонансной томографии головного мозга у пациентов с СД 1 типа зарегистрированы положительные корреляционные связи. Так, выявлены связи умеренной силы между расширением ликворокистозных пространств и уровнем HbA1c ($r = 0,6$, $p = 0,001$), и гликемией натощак ($r = 0,5$, $p = 0,001$). Кроме того, найдены связи и с расширениями пространств Вирхова-Робина ($r = 0,6$, $p = 0,001$, $r = 0,5$, $p = 0,001$) и

конвекситальных пространств ($r = 0,5$, $p = 0,004$, $r = 0,3$, $p = 0,003$) с показателями углеводного обмена.

Анализ влияния когнитивной дисфункции на результаты магнитно-резонансную томографию головного мозга показал наличие связи. Выявлена корреляция между снижением памяти у пациентов с СД 1 типа и расширением арахноидальных ($r = -0,3$, $p = 0,02$) и пространств Вирхова-Робина ($r = -0,3$, $p = 0,007$). Также найдена связь между снижением внимания и атрофией серого вещества головного мозга у пациентов с СД 1 типа. Хуже выполняли задания на внимание («числовой ряд» и «серийное вычитание 7») пациенты с расширением арахноидальных ($r = -0,3$, $p = 0,007$), конвекситальных ($r = -0,3$, $p = 0,007$) и пространств Вирхова–Робина ($r = -0,3$, $p = 0,007$).

Для оценки значимости изменений, отраженных на магнитно-резонансной томографии головного мозга у пациентов с СД 1 типа была проведена оценка чувствительности и специфичности. Морфологические признаки атрофии серого вещества головного мозга, а именно арахноидальные изменения ликворокистозного характера, расширение конвекситальных и пространств Вирхова–Робина имеют высокую чувствительность, однако не являются специфичными (табл. 3.5).

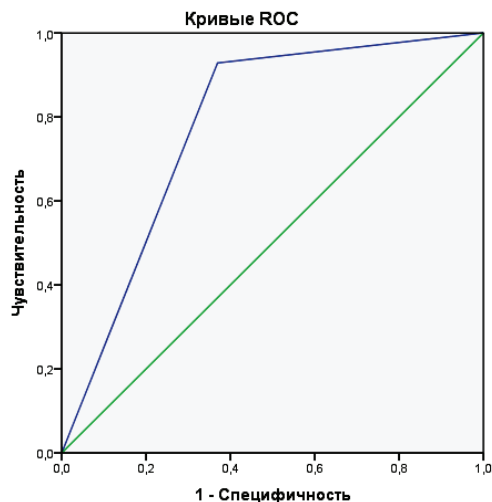
Таблица 3.5

Характеристика специфичности и чувствительности признаков магнитно-резонансной томографии

Параметры	Чувствительность,%	Специфичность,%
Арахноидальные изменения ликворокистозного характера	92	37
Расширение конвекситальных пространств	73	26
Расширение пространств Вирхова-Робина	78	34
Глиоз	11	17
Повреждение белого вещества	21	43

Оценка полученных данных показала, что арахноидальные изменения ликворокистозного характера имеют высокую чувстви-

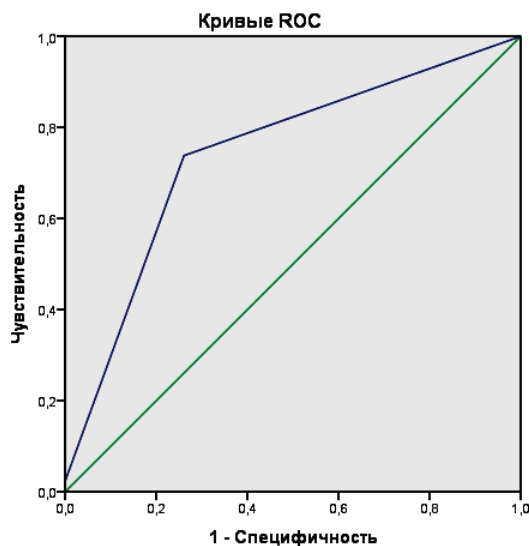
тельность, однако низкую специфичность, параметр AUC составил 0,78, (табл. 3.5, рис. 3.6).



Диагональные сегменты формируются совпадениями.

Рис. 3.6. Характеристика специфичности и чувствительности расширения арахноидальных изменений как маркера когнитивной дисфункции

Следующий морфологический признак – расширение конвекситальных пространств, выявлен как качественный в связи с показателем AUC 0,72; при этом чувствительность его также была высока – 73 %, но специфичность вновь низкая (табл. 3.5, рис. 3.7).



Диагональные сегменты формируются совпадениями.

Рис. 3.7. Характеристика специфичности и чувствительности расширения конвекситальных пространств как маркера когнитивной дисфункции

Частым признаком у пациентов с СД 1 типа было расширение пространств Вирхова–Робина. Этот признак также показал

низкую специфичность, однако чувствительность была на уровне 78 %, показателем хорошего качества (AUC 0,7) (табл. 3.5, рис. 3.8).

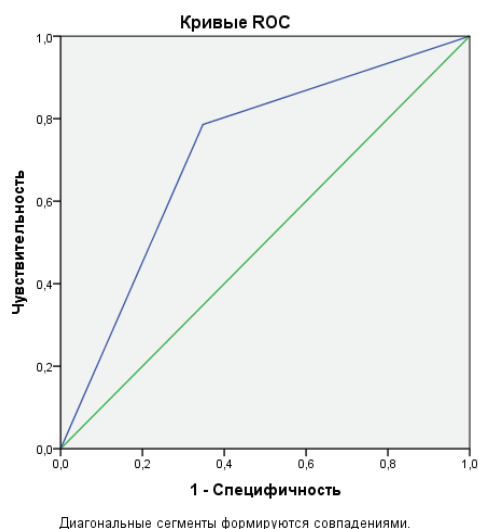


Рис. 3.8. Характеристика специфичности и чувствительности расширения пространств Вирхова-Робина как маркера когнитивной дисфункции

Изменения белого вещества головного мозга в виде очагов глиоза и лейкоареоз не показали диагностической значимости с учетом параметра AUC (0,51) и (0,58) соответственно, как и уровней чувствительности и специфичности (табл. 3.5).

Таким образом, полученные данные показали связь атрофии серого вещества головного мозга магнитно-резонансной томографии у пациентов с СД 1 типа с хронической гипергликемией и нарушением когнитивной функции. Кроме того, была выявлена неспецифичность выявленных изменений у пациентов с СД 1 типа по сравнению с группой контроля.

3.4. Факторы, влияющие на качество жизни пациентов с сахарным диабетом 1 типа

Общеизвестно, что КЖ пациентов с СД 1 типа зависит от многих факторов. В ходе исследования была выявлена связь параметров КЖ и показателей углеводного обмена. При изучении влияния уровня гликемии и HbA1c на КЖ пациентов выявлена взаимосвязь как по общему, так и по специфическому опроснику.

Оценивая связь показателей углеводного обмена и КЖ по результатам общего опросника MOSSF-36, зарегистрировано

влияние по большинству показателей, за исключением шкал физического и функционального функционирования (табл. 3.6).

Таблица 3.6

Взаимосвязь КЖ по шкале SF-36 и показателей углеводного обмена

Опросник MOS SF-36	PF	RPF	BP	GH	VT	SF	RE	MH	PHS	MHS
НbA1c,%	-0,2	-0,3*	-0,3*	-0,4*	-0,2*	-0,2	-0,2	-0,3*	-0,3*	-0,3*
Гликемия натощак, ммоль/л	0,1 2	0,1*	0,3*	-0,4*	-0,2*	-0,2	0,2*	-0,3*	-0,3*	-0,2

Примечание: значимость корреляции $*p < 0,05$.

PF – физическое функционирование, *RPF* – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; *BP* – интенсивность боли; *GH* – общее состояние здоровья; *VT* – жизненная активность; *SF* – социальное функционирование; *RE* – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; *MH* – психическое здоровье; *PHS* – физический компонент здоровья; *MHS* – психологический компонент здоровья.

Показатель НbA1c имел связь с единственным индикатором КЖ – «выбор напитков» ($r = -0,3$, $p = 0,01$).

При изучении влияния нейроспецифических белков на КЖ пациентов с СД 1 типа по опроснику MOSSF 36 отмечено, что S100 имел отрицательную корреляционную связь с показателем ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием и показателем интенсивности боли по опроснику SF-36 ($r = -0,2$, $p = 0,04$, $r = -0,3$, $p = 0,04$). В настоящем исследовании у пациентов СД 1 типа выявлена отрицательная корреляционная связь уровня белка GFAP с показателями оценки семейной и общественной жизни по опроснику качества жизни AdDQol ($r = -0,3$, $p = 0,03$; $r = -0,3$, $p = 0,05$; $r = -0,3$, $p = 0,04$).

Можно предположить, что не только наличие СД 1 типа, но и наличие поражения нервной системы обусловило снижение КЖ больных. С помощью математического анализа было выявлено влияние морфологических изменений головного мозга на различные сферы жизни. Так, у пациентов с арахноидальными изменениями ликворокистозного характера было снижено КЖ по опрос-

нику AdDQol. Были получены следующие значения по субшкалам: – «уверенность в себе» ($r = -0,2$, $p = 0,001$), «уверенность в будущем» ($r = -0,6$, $p = 0,01$), «финансовое положение» ($r = -0,5$, $p = 0,02$). Расширение конвекситальных пространств было более выражено у пациентов со снижением КЖ по AdDQol по субшкалам «мотивация» ($r = -0,2$, $p = 0,03$), «уверенность в себе» ($r = -0,4$, $p = 0,03$).

В процессе исследования было выявлено, что когнитивная дисфункция негативно влияет на КЖ пациентов с СД 1 типа как по общему опроснику, так и по специфическому.

Исследование взаимосвязей когнитивных функций по MoCA тесту и КЖ по опроснику MOSSF-36 выявило, что функции памяти и внимания влияют на КЖ пациентов с СД 1 типа. (табл. 3.7).

Таблица 3.7

Взаимосвязь качества жизни по шкале SF-36 и когнитивной функции по данным MoCA теста

MoCA Тест													
Параметры SF-36	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
	PF	-0,1	-0,12	0,2*	0,1	0,4*	0,2	0,1	0,4*	0,2*	0,2*	0,3*	-0,1
RPF	-0,1	-0,1	0,3	0,1	0,4*	0,3*	0,1	0,4*	0,2*	0,3*	0,3*	0,1	0,5*
BP	-0,1	-0,1	0,2*	0,1	0,4*	0,2*	0,1	0,3*	0,2*	0,3*	0,3*	-0,1	0,1*
GH	0,1	0,2	0,5*	0,1	0,5*	0,4*	0,1	0,4*	0,2*	0,3*	0,4*	0,1	0,1*
Vit	-0,1	-0,1	0,3*	0,1	0,3*	0,2*	0,1	0,4*	0,1	0,1	0,3*	-0,1	0,1*
SF	-0,2	-0,1	0,2*	-0,1	0,3*	0,3*	0,1	0,3*	0,2	0,1	0,3*	-0,1	0,1*
RE	-0,1	-0,1	0,3*	-0,1	0,3*	0,3*	0,1	0,4*	0,2*	0,2	0,2*	-0,1	0,1*
MH	-0,1	-0,1	0,3*	0,003	0,3*	0,3*	0,1	0,4*	0,2	0,2	0,3*	-0,1	0,1*
PHS	-0,1	0,1	0,3*	0,084	0,3*	0,2	0,4*	0,1	0,2	0,4*	0,1	-0,1	0,1*
MHS	-0,1	-0,1	0,3*	-0,014	0,2*	0,3*	0,1	0,3*	0,1	0,1	0,2*	-0,1	0,1*

Примечание: значимость корреляции $*p < 0,05$

MoCa: 1 – альтернирующий путь, 2 – куб, 3 – часы, 4 – название, 5 – память, 6 – числовой ряд, 7 – буква А, 8 – серийное вычитание 7, 9 – повторение предложений, 10 – беглость речи, 11 – абстракция, 12 – ориентация. PF – физическое функционирование, RP – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; BP – интенсивность боли; GH – общее состояние здоровья; VT – жизненная активность; SF – социальное функционирование; RE – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; MH – психическое здоровье; PHS – физический компонент здоровья; MHS – психологический компонент здоровья.

При анализе влияния нарушения когнитивной функции на КЖ по данным теста AdDQoI и MoCA теста было выявлено, что на оценку пациентом КЖ в большей степени оказывают влияние функции памяти, внимания и в меньшей степени – функции ориентации во времени и пространстве. А также на следующие сферы жизни: семейная и личная жизнь, половая жизнь, отношение людей к больному с СД, материальное положение, зависимость, выбор пищи и напитков (табл. 3.8)

Таблица 3.8

Взаимосвязь КЖ по шкале AdDQoI и когнитивной функции по данным MoCa теста

		MoCA											
AdDQoI		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1		0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	-0,1	0,2	0,2	-0,1	-0,1	0,2	0,1
2		-0,1	0,3	-0,1	0,2	0,1	-0,1	0,2	0,1	0,1	-0,2	0,1	-0,1
3		-0,1	-0,2	-0,1	-0,1	-0,1	-0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	-0,1	-0,1
4		0,1	-0,1	-0,2	0,2	0,1	-0,2	0,1	-0,1	0,1	0,1	-0,1	-0,1
5		0,1	-0,1	-0,1	-0,1	0,1	-0,2	0,1	0,1	-0,1	0,1	-0,1	0,1
6		-0,1	0,1	-0,1	0,4*	0,4*	-0,1	0,1	0,1	-0,1	0,1	0,1	-0,1
7		0,1	0,1	-0,1	0,2	0,1	-0,1	0,1	-0,1	-0,1	0,1	0,1	-0,1
8		-0,1	0,2	-0,1	0,5*	0,3*	-0,1	0,1	0,1	-0,1	0,1	0,1	-0,1
9		0,1	0,1	-0,1	0,4*	0,4*	-0,2	0,1	-0,1	-0,1	0,1	-0,1	-0,1
10		0,1	-0,1	0,1	0,1	0,3	-0,1	0,2	0,2	0,2	-0,1	0,1	-0,1
11		0,1	0,1	0,1	-0,1	-0,1	-0,2	0,1	-0,1	-0,2	0,1	0,1	-0,1
12		-0,1	-0,1	0,1	0,1	0,2	-0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1
13		-0,2	0,1	-0,1	0,4*	0,3*	-0,2	0,1	-0,1	-0,1	0,2	0,1	0,2
14		0,1	-0,1	-0,2	0,1	-0,1	-0,1	0,1	-0,2	0,1	0,2	-0,1	-0,1

Окончание таблицы 3.8

15	-0,1	-0,1	0,1	0,1	0,2	-0,1	0,3*	0,3*	0,1	0,1	0,1	0,3*
16	-0,2	-0,2	0,1	-0,1	0,1	-0,2	0,1	-0,1	-0,1	0,1	-0,1	0,1
17	-0,1	-0,1	-0,1	0,1	0,3*	-0,1	-0,2	0,1	0,1	-0,1	0,2	0,1
18	0,1	-0,1	0,1	0,2	0,3*	-0,1	0,2	0,1	-0,1	0,1	-0,1	0,1
19	-0,1	-0,1	-0,1	0,1	0,3*	-0,1	0,1	0,1	-0,2	0,1	-0,1	0,1
20	-0,1	-0,1	-0,1	0,2	0,3	-0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1

Примечание: значимость корреляции * $p < 0,05$

MoSA: 1 – альтернирующий путь, 2 – куб, 3 – часы, 4 – название, 5 – память, 6 – числовой ряд, 7 – буква А, 8 – серийное вычитание 7, 9 – повторение предложений, 10 – беглость речи, 11 – абстракция, 12 – ориентация
 AdDQoL: 1 – досуг, 2 – работа, 3 – путешествие, 4 – отпуск, 5 – физические возможности, 6 – семейная жизнь, 7 – общественная жизнь, 8 – личная жизнь, 9 – половая жизнь, 10 – внешность, 11 – уверенность в себе, 12 – мотивация, 13 – отношение людей, 14 – будущее, 15 – материальное положение, 16 – бытовые условия, 17 – зависимость, 18 – выбор пищи, 19 – выбор напитков, 20 – среднее взвешенное

Те пациенты, которые были исключены из исследования с учетом наличия тревожности, были выделены в отдельную группу, в рамках которой проводился математический анализ связей. В исследовании выявлено влияние психоэмоциональной сферы на КЖ. Так, наличие личностной тревоги отражено в следующих параметрах теста: «путешествие», «общественная жизнь», «внешность», «отношение людей» ($r = -0,1$, $r = -0,4$, $r = -0,4$, $r = -0,3$, $p < 0,05$). Ситуативная тревога имела отрицательные корреляционные связи с параметрами «путешествие» и «внешность» ($r = -0,3$, $r = -0,4$, $p < 0,05$). Психологические аспекты, такие как ситуативная и личностная тревога, также оказывают влияние на КЖ по значительному количеству шкал, кроме ролевого функционирования и психического здоровья. Депрессия же в меньшей степени проявляет свою связь с параметрами КЖ, в основном со шкалой общего здоровья, жизненной активностью и физическим компонентом здоровья (табл. 3.9).

Таким образом, корреляционный анализ клинико-метаболических, нейропсихологических связей и маркеров когнитивных нарушений показал, что содержания уровня нейроспецифических белков в плазме связано с более высокими уровнями углеводного обмена, а также когнитивной дисфункцией. Определена связь магнитно-резонансных изменений головного

мозга и HbA1c, нарушений когнитивной функции. Выделены факторы, влияющие на КЖ пациентов с СД 1 типа. Параметрами снижения КЖ являются показатели углеводного обмена по общему опроснику и выбор напитков по специфическому, нейроспецифические белки S100 и GFAP, когнитивная дисфункция, ситуативная и личностная тревожность, в меньшей степени депрессия.

Таблица 3.9

Взаимосвязь качества жизни по шкале SF-36 и аффективных расстройств

Показатели Парметры MOS SF36	Ситуативная тревожность	Персональная тре- вожность	Депрессия
PF	-0,2*	-0,2	-0,1
RPF	-0,2*	-0,3*	-0,1
BP	-0,3*	-0,3*	-0,1
GH	-0,2*	-0,2	-0,2*
Vit	-0,2*	-0,2*	-0,3*
SF	-0,3*	-0,2*	-0,1
RE	-0,2	-0,2	-0,1
MH	-0,3*	-0,2*	-0,2
PHS	-0,2*	-0,2*	-0,2*
MHS	-0,2*	-0,2	-0,2

Примечание: значимость корреляции $*p < 0,05$

PF – физическое функционирование, RP – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; BP – интенсивность боли; GH – общее состояние здоровья; VT – жизненная активность; SF – социальное функционирование; RE – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; MH – психическое здоровье; PHS – физический компонент здоровья; MHS – психологический компонент здоровья.

Глава 4

СОПОСТАВЛЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ И ДАННЫХ ЛИТЕРАТУРЫ

В качестве методов для нахождения маркеров когнитивной дисфункции в литературе описываются нейрофизиологические и биохимические методы, обладающие определенными ограничениями. [12, 22, 205]. Нами было проведено комплексное исследование, включающее в качестве нейропсихологической методики скрининговый MoCA тест, оценку нейроспецифических белков и данных магнитно-резонансной картины у пациентов с СД 1 типа. Немаловажную роль играет КЖ, поэтому было изучено влияние когнитивной дисфункции на различные сферы жизни пациентов с СД 1 типа.

В исследовании ретроспективно была проведена оценка показателей углеводного обмена. Необходимо отметить, что самоконтроль из всех пациентов с СД 1 типа, включенных в регистр, проводили лишь 60 % пациентов. Поэтому только 47,2 % достигли уровня целевого HbA1c ($\leq 6,5$ %). Однако уровень HbA1c у пациентов, проживающих в г.Томске и Томской области был ниже, чем по России [64].

В исследовании были также найдены гендерные различия. У женщин регистрировались более низкие значения гликемии натощак и HbA1c, чем у мужчин. Однако такая связь не всегда определяется в исследованиях больных с СД 1 типа. Мнение исследователя Ю. А. Шишковой (2012) относительно углеводного обмена в отношении гендерных особенностей имело обратную тенденцию, что, возможно, было связано с худшей адаптацией к СД 1 типа у женщин и развитие у них неврастенического отношения к болезни, что и могло обусловить нарушение контроля углеводного обмена [62]. В нашем исследовании не было выявлено влияния аффективной сферы на показатели углеводного обмена, однако оценка отношения к болезни пациентов с СД 1 типа не проводилась.

Анализ влияния режимов инсулинотерапии и уровня HbA1c показал более высокие уровни параметров углеводного обмена у пациентов с СД 1 типа, получающих инсулинотерапию в помповом режиме, однако незначимые. Мы связываем это с более редким контролем гликемии (16,6 %) у пациентов на помповой инсулинотерапии и, соответственно, с низким комплаенсом. Так, Л.И. Ибрагимова и соавторы отмечают, что кроме положительного эффекта, помповая инсулинотерапия может стать причиной неправильных действий, связанных с либерализацией образа жизни, что в итоге может негативно отразиться на HbA1c и развитии осложнений, в том числе и со стороны нервной системы [23].

В настоящем исследовании при изучении осложнений СД 1 типа наиболее частыми были диабетическая ретинопатия (82,8 %) и нейропатия (72,4 %). Данные осложнения положительно коррелировали с длительностью заболевания и возрастом, имели тенденцию к повышению тяжести. Гендерных различий выявлено не было. В исследовании была найдена положительная корреляционная связь между наличием диабетической ретинопатии и уровнем гликемии натощак ($r = 0,5$, $p = 0,009$). Что соответствует последним данным, полученным в эпидемиологическом исследовании 2014 г. под руководством Д. В. Липатова, которые показали, что риск развития диабетической нефропатии увеличивается в 1,8–3,5 раза вне зависимости от пола и типа СД у пациентов с HbA1c более 7,5 % [63].

Особое значение имеет влияние артериальной гипертензии на развитие когнитивной дисфункции у пациентов с СД 1 типа. Нами была произведена оценка артериального давления, так как известно, что в рамках Фрамингемского исследования артериальная гипертензия была фактором риска когнитивных нарушений [160]. У пациентов основной группы артериальное давление было в пределах целевых значений, что позволило исключить когнитивную дисфункцию сосудистого генеза. Вторым фактором риска может быть дислипидемия. Исследование липидного профиля пациентов с СД 1 типа показало, что параметры находятся в рамках целевого диапазона.

Следующим этапом исследования было нейропсихологическое тестирование, которое включало анализ аффективной сферы

и когнитивной функции. Изменение психологического статуса пациентов с СД 1 типа, а именно наличие у них тревоги и депрессии, неоднократно описывалось в литературе, как и возможность влияния психологических характеристик на развитие когнитивной дисфункции и снижение КЖ [37, 168, 169]. В связи с этим была проведена оценка депрессии, которая показала отсутствие значимых изменений в группах по шкале депрессии Бека у пациентов с СД 1 типа. Однако были выявлены значимые отклонения в уровне личностной тревоги у 18 пациентов с СД 1 типа, которые были исключены из исследования. При оценке зависимости гликемии и аффективных расстройств связи найдено не было, но некоторые авторы отмечали наличие корреляции. В одном из исследований было выявлено 22 % пациентов с депрессией, у которых был повышен уровень HbA1c [90]. Обзор J.M. Perez–Ozorio показал, что депрессия при СД 1 типе была связана с неудовлетворительным метаболическим контролем и низкой приверженностью к лечению [163]. Следовательно, не исключено влияние показателей углеводного обмена на выраженность и проявление аффективного компонента, но в настоящем исследовании никакой зависимости между аффективным компонентом и клинικο-метаболическими показателями выявлено не было. Однако оценка личностных характеристик пациентов не проводилась, в связи с чем затруднительно интерпретировать отсутствие такой связи.

В нашем исследовании скрининг когнитивной дисфункции с помощью теста MoCA показал снижение только функции памяти и внимания у пациентов с СД 1 типа, тогда как другие функции не были нарушены. Анализ взаимосвязей когнитивной дисфункции с полом, возрастом, длительностью заболевания таковых не выявил. Полученные результаты подтверждают метанализ, проведенный в 2005 году A. M. A. Brands и G. J. Bissels, где было доказано наличие умеренных нарушений когнитивной функции, которые не проявлялись в повседневной жизни, но влияли на профессиональную сферу, где требуется высокая концентрация, внимание и память [198]. Вопрос о метаболической составляющей как причине развития когнитивной дисфункции долгое время являлся дискуссионным. Полученные в настоящем исследовании данные о когнитивной дисфункции позволили провести математический анализ влияния на нее показателей углеводного обмена, показано

влияние гипергликемии на развитие когнитивной дисфункции у пациентов с СД 1 типа. У пациентов СД 1 типа российские ученые также отмечали снижение функции памяти, которая ухудшалась при хронической гипергликемии [39]. В эндокринологическом сообществе считается авторитетным широкомасштабное исследование по контролю и осложнениям СД (DCCT/EDIC) [109], которое подтвердило отсутствие влияния гипогликемии на развитие когнитивной дисфункции.

Анализ дополнительных маркеров когнитивной дисфункции проводили с помощью биохимических методов, позволяющих оценить нейроспецифические белки. У пациентов с СД 1 типа протеины S100, GFAP, MBP оказались повышены, что может указывать на микроскопическое повреждение головного мозга.

Одним из исследованных протеинов был S100, в результате было выявлено, что пациенты с неудовлетворительным контролем углеводного обмена имели более высокие уровни белка S100. Так, была найдена положительная корреляционная связь протеина S100 с уровнем HbA1c и гликемии натощак, что может доказывать роль хронической гипергликемии в дисметаболических процессах головного мозга. Исследование данного белка у пациентов с СД 1 типа проводилось и научной группой M.W. Strachan (1999), однако значимых изменений в группах с СД 1 типа и без найдено не было [107]. Сравнение показателей MBP с уровнем HbA1c и гликемии натощак показал наличие положительной корреляционной связи. Скорее всего, колебания гликемии вызвали повреждение олигодендроцитов головного мозга с высвобождением большего количества MBP. В литературе подобных данных найдено не было. Третьим, но не менее важным, протеином являлся GFAP-маркер повреждения астроцитов. В нашем исследовании выявлена положительная корреляционная связь параметров углеводного обмена с уровнем GFAP, что свидетельствует о влиянии гипергликемии на механизмы апоптоза астроцитов. Полученные результаты подтверждают исследования F.E. Saravia и соавторов, которые показали влияние гипергликемии на повышение количества GFAP именно в период манифестации СД 1 типа, когда отмечается некомпенсированная гипергликемия, то есть наибольшее влияние на повреждение головного мозга оказывает именно гипергликемия [127].

В качестве дополнительного метода оценки когнитивной дисфункции была предложена магнитно-резонансная томография головного мозга, которая проводилась по стандартной методике, то есть как скрининг без дополнительных функциональных возможных опций. В результате исследования были найдены признаки атрофии головного мозга, а именно арахноидальные изменения ликворокистозного характера и расширение конвекситальных ликворных пространств, что соотносится с данными специальной литературы [39, 78, 88, 93, 118, 141, 152]. Полученные в ходе исследования данные подтверждают наличие косвенных признаков атрофии вещества головного мозга у пациентов с СД 1 типа неспецифического характера.

Кроме того, в литературе рассматриваются вопросы длительности СД 1 типа и возможного утяжеления морфологических изменения. В нашем исследовании связи с возрастом и длительностью заболевания выявлено не было. Однако А.В. Трофимова (2011) обнаружила, что степень выраженности структурных изменений вещества головного мозга связана с прогрессированием СД 1 типа и с увеличением возраста больных [39].

В проведенном исследовании оценка влияния гликемии на морфологическую структуру головного мозга показала связь гипергликемии с расширением ликворокистозных, конвекситальных и пространств Вирхова–Робина.

В литературе описаны случаи атрофии серого вещества головного мозга, которые выявлялись преимущественно в лобных долях и центральных областях теменных долей [39, 171], как в острых случаях при кетоацидозе, так и при длительном повышении HbA_{1c}.

Помимо взаимосвязи с параметрами углеводного обмена, в ходе анализа было выявлено связь когнитивной дисфункцией с атрофией головного мозга, что также было отмечено в публикациях R.P. Hoogma. [112]. В нашем исследовании выявлена взаимосвязь снижения памяти у пациентов с СД 1 типа с расширением арахноидальных и пространств Вирхова–Робина ($r = -0,3$, $p = 0,007$). Также найдена связь плохого выполнения заданий на внимание (числовой ряд и серийное вычитание 7) пациентами с расширением арахноидальных, конвекситальных и пространств Вирхова–Робина ($r = -0,3$, $p = 0,007$).

Когнитивная дисфункция может оказывать значимое влияние на КЖ. В проведенном исследовании КЖ было снижено у всех пациентов с СД 1 типа по всем шкалам, оценивающим не только психологическое, но и в большей степени физическое здоровье, если это касается общего опросника MOS SF-36, что совпадает с данными специальной литературы [39, 47]. Однако опросник является общим, и объяснять полученные данные связи когнитивной дисфункции и КЖ наличием СД 1 типа неприемлемо. Трактовка же результатов с помощью специального опросника КЖ AdDQoI в плане влияния СД 1 типа на КЖ является оправданной. Так, были получены данные о снижении всех показателей КЖ у пациентов с СД 1 типа, что согласуется с данными российской и зарубежной специальной литературы [35, 74].

Данные о взаимоотношении уровня показателей углеводного обмена и КЖ в литературе противоречивы и обсуждаются давно [23, 180]. В настоящем исследовании такая связь была найдена по общему опроснику MOSSF-36 по большинству из показателей. По результатам специального опросника AdDQoI выявлен низкий балл по параметру «выбор напитков» у пациентов с высоким HbA1c, это еще раз указывает на зависимость от диетических рекомендаций, относящихся к СД 1 типу.

Поражение нервной системы, по данным С.П. Маркина (2012), является одной из ведущих причин снижения КЖ [31]. По данным литературы нет четкого описания влияния когнитивных нарушений на КЖ пациентов с СД 1 типа. В проведенном нами исследовании такая связь была найдена как по общему опроснику, так и по специфическому. Данные результаты доказывают необходимость раннего выявления когнитивной дисфункции для превентивных действий в рамках улучшения КЖ.

Заключение

Таким образом, в ходе настоящего исследования была изучена частота когнитивной дисфункции у больных с СД 1 типа. Предложена комплексная диагностика когнитивной дисфункции с помощью изучения нейропсихологического статуса пациентов. Исследованы дополнительные маркеры когнитивной дисфункции – нейроспецифические белки и результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга.

Исследуемые маркеры были связаны с неудовлетворительным метаболическим контролем, а именно с хронической гипергликемией.

В связи с этим мы приходим к выводу, что именно метаболические нарушения в виде длительной гипергликемии имеют решающее влияние на развитие когнитивной дисфункции.

Практические рекомендации

В практической работе врачам: эндокринологам, неврологам, терапевтам предлагается включить нейропсихологическое тестирование (MoCA тест) в алгоритм диспансерного наблюдения пациентов с сахарным диабетом 1 типа, имеющих неудовлетворительную компенсацию углеводного обмена. MoCA тест является скрининговым, его выполнение занимает не более десяти минут, и он позволяет качественно и быстро выявить когнитивную дисфункцию. Дальнейшее использование дополнительных маркеров диагностики когнитивной дисфункции дисметаболического генеза нейроспецифических белков и результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга помогут точно поставить диагноз.

Дополнительно для пациентов с СД 1 типа и выявленной когнитивной дисфункцией рекомендуется индивидуальное обучение в Школе диабета с целью повышения уровня знаний и улучшения усвоения материала.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Алгоритм диагностики когнитивной дисфункции у пациентов с сахарным диабетом 1 типа

Пациентам с СД 1 типа, достигшим целевых значений углеводного обмена, требуется обучение в Школе диабета по стандартной методике. Если пациенты с СД 1 типа не достигли целевых значений HbA_{1c}, то они должны проходить скрининг на когнитивную дисфункцию. Первым шагом является исключение аффективных расстройств, которые могут повлиять на выполнение нейропсихологического тестирования. Для этого производится оценка тревоги (тест Спилбергера–Ханина) и депрессии (шкала Бека). При наличии признаков поведенческих изменений пациенты направляются к психоневрологу для коррекции психологических нарушений, только после этого они могут проходить дальнейшую диагностику. При отсутствии у пациентов с СД 1 типа признаков тревоги и депрессии рекомендована диагностика когнитивной дисфункции, которая проводится с помощью MoCA теста. При подтверждении наличия когнитивной дисфункции пациентам с СД 1 типа необходимо дополнительное исследование магнитно-резонансной картины головного мозга и исследование уровня нейроспецифических белков. При обнаружении морфологических признаков на магнитно-резонансной томограмме головного мозга (арахноидальные изменения ликворокистозного характера, расширение конвекситальных пространств и пространства Вирхова–Робина), а также уровня нейроспецифических белков в плазме: S100 = 65,15 нг/л, GFAP = 0,085 нг/мл, MBR = 0,1025 нг/мл, подтверждается когнитивная дисфункция. После чего необходимо обязательное повторное обучение в Школе диабета по индивидуальной программе и консультация психоневролога. При отсутствии изменений на магнитно-резонансной томограмме головного мозга и повышения нейроспецифических белков рекомендовано расширенное нейропсихологическое обследование, после которого пациент, при отсутствии когнитивной дисфункции, направляется на стандартное обучение в Школу диабета, либо, при ее подтверждении, на индивидуальное обучение.

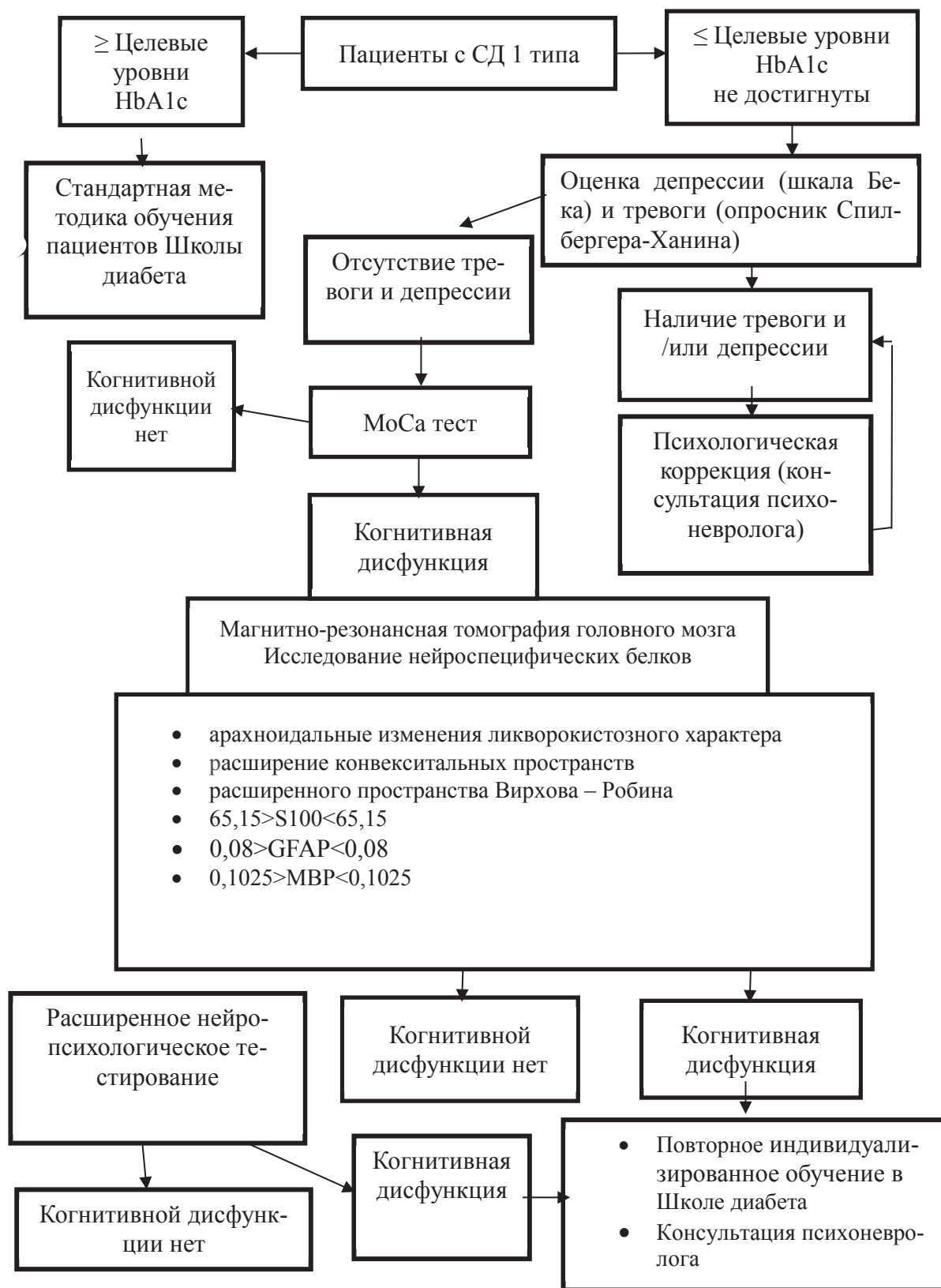


Схема. Алгоритм диагностики когнитивной дисфункции у пациентов с СД 1 типа

Литература

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (6-й выпуск) / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.А. Александров и др. ; под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой // Сахарный диабет . – 2013. – Прил. 1. – С. 1–121.
2. Андриющенко, А.В. Сравнительная оценка шкал CES–D, BDI и HADS(d) в диагностике депрессий в общемедицинской практике / А.В. Андриющенко, М.Ю. Дробижев, А.В. Добровольский // Журнал неврологии и психиатрии. – 2003. – № 5. – С. 34–39.
3. Аутоантитела к нейроспецифическим белкам S100, GFAP, MBP и NGF в сыворотке крыс с диабетом, индуцированным введением стрептозоцина / Н.Ю. Лотош, Е.К. Савельева, А.А. Седалищева, С.В. Савельев // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – № 1. – С. 55–58.
4. Афанасьева, Е.В. Оценка качества жизни, связанного со здоровьем / Е.В. Афанасьева // Качественная клиническая практика. – 2010. – № 1. – С. 36–38.
5. Балаболкин, М.И. Диабетология / М.И. Балаболкин. – М.: Медицина, 2000. – 672 с.
6. Батаршев, А.В. Базовые психологические свойства и самоопределение личности: Практическое руководство по психологической диагностике / А.В. Батаршев. – СПб.: Речь, 2005. – С. 44–49.
7. Бахтадзе, Т.Р. Психоэмоциональные расстройства при некоторых эндокринных заболеваниях и сахарном диабете / Т.Р.Бахтадзе, О.М. Смирнова, А.О. Жуков // Сахарный диабет. – 2004. – № 2. – С. 54–57.
8. Белок S100 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://humbio.ru/humbio/ishemia/000d3ac2.htm>
9. Бокербаев, Т.Т. Диабетическая энцефалопатия: вопросы диагностики и патогенеза [Электронный ресурс] / Т.Т. Бокербаев // Вестник КАЗНМУ. – 2011. – № 1–2. – URL: <http://kaznmu.kz/press/2011/10/06/>
10. Верещагин, Н.В. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии / Н.В. Верещагин, В.А. Моргунов, Т.С. Гулевская. – М. : Медицина, 1997. – 287 с.

11. Влияние психологических факторов на достижение компенсации сахарного диабета 1 типа в детском и подростковом возрастах / Ю.Г. Самойлова, В.Я. Семке, М. Ф. Белокрылова и др. // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2010. – № 1. – С. 35–40.
12. Волчегорский, И.А. Предикторы диабетической энцефалопатии / И.А. Волчегорский, Н. В. Местер, О.Г. Зотова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2006. – №9. – С. 12–16.
13. Гланц, С. Медико-биологическая статистика : пер. с англ. / С. Гланц. – М. : Практика, 1998. – 459 с.
14. Гликемический контроль, качество жизни и психологические характеристики больных сахарным диабетом 1 типа / Ю.А. Шишкова, О.Г. Мотовилин, Е.В. Суркова, А.Ю. Майоров // Сахарный диабет. – 2013. – № 4. – С. 58–65.
15. Гришанова, Т.Г. Повреждение головного мозга при тяжелой травме: значимость клинических шкал и нейрональных маркеров / Т.Г. Гришанова, А.В. Будаев, Е.В. Григорьев // Медицина неотложных состояний. – 2011. – № 1-2. – С. 32–33.
16. Грудень, М.А. Регуляторные антитела к нейротрофическим факторам: клиничко-экспериментальное исследование / М.А. Грудень, З.И. Сторожева, В.В. Шерстнев // Нейроиммунопатология. – М., 1999. – С. 19–20.
17. Гублер, Е.В. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях / Е.В. Гублер, А.А. Генкин. – Л.: Медицина, 1973. – 144 с.
18. Дамулин, И.В. Сосудистая деменция / И.В. Дамулин // Неврологический журнал. – 1999. – № 4. – С. 4–11.
19. Дедов, И.И. Сахарный диабет / И.И. Дедов, М.В. Шестакова. – М. : Универсум Паблишинг, 2003. – 456 с.
20. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов) / И.Е. Чазова, Л.Г. Ратова, С.А. Бойцов Д.В. Небиеридзе // Кардиология. Системные гипертензии. – 2010. – № 3. – С. 5–26.
21. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков / А.А. Александров, О.А. Кисляк,

- И.В. Леонтьева, В.Б. Розанов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Т. 8, № 4. – Прил. 1. – С. 253–288.
22. Захаров, В.В. Нейропсихологические тесты. Необходимость и возможность применения / В.В. Захаров // Consilium Medicum. – 2012. – Т. 13, № 2. – С. 82–90.
23. Ибрагимова, Л.И. Эффективность обучения и качество жизни у больных сахарным диабетом 1 типа на помповой инсулинотерапии / Л.И. Ибрагимова, Ю.И. Филиппов, А.Ю. Майоров // Сахарный диабет. – 2012. – № 1. – С. 35–40.
24. Исследование тревожности / Ч.Д. Спилбергер, адаптация Ю.Л. Ханин // Диагностика эмоционально-нравственного развития / ред. и сост. И.Б. Дерманова. – СПб., 2002. – С. 124–126.
25. Качество жизни больных сахарным диабетом 1 типа молодого возраста / Ю.А. Шишкова, О.Г. Мотовилин, С.И. Дивисенко и др. // Сахарный диабет. – 2010. – № 4. – С. 43–47.
26. Ковалев, Ю.В. Сахарный диабет и тревожные расстройства [Электронный ресурс] / Ю.В. Ковалев, К.А. Зеленин // Медицинская психология в России. – 2011. – № 5. – URL: http://www.medpsy.ru/mprj/archiv_global/2011_5_10/nomer/nomer10.php
27. 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.
28. Корабаева, Г.Т. Клинико-нейропсихологическая и компьютерно-томографическая характеристика церебральных проявлений сахарного диабета: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.13 / Корабаевз Гульнара Токтасыповна. – Алматы, 1999. – 23 с.
29. Малкина-Пых, И.Г. Экстремальные ситуации / И.Г. Малкина-Пых. – М. : Эксмо, 2005. – 960 с.
30. Маркин, С.П. Неврологические проявления сахарного диабета / С.П. Маркин // Consilium Medicum. Неврология / ревматология. – 2011. – № 1. – С. 60–63.
31. Маркин, С.П. Поражение нервной системы у пациентов с сахарным диабетом / С.П. Маркин // Журнал неврологии и психиатрии. – 2012. – № 5. – С. 77–80.

32. Мищенко, Т.С. Сахарный диабет и хронические нарушения мозгового кровообращения [Электронный ресурс] / Т.С. Мищенко, Т.Г. Перцева // Международный неврологический журнал. – 2009. – № 3. – Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/8951>
33. Моноклональные анти-GFAP антитела: получение характеристика и иммуноферментный анализ / В.П.Чехонин, О.И. Гуркина, Т.Е. Дмитриева и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2001. – № 8. – С. 188–191.
34. Нечунаева, Е.В. Иммуно-биохимические показатели в ранней диагностике хронической ишемии головного мозга : автореф. дис. ... канд. мед.наук: 14.01.11/ Нечунаева Екатерина Владимировна. – Екатеринбург, 2010. – 25 с.
35. Новик, А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т.И. Ионова. – М. : ОЛМА Медиа Групп, 2007. – 320 с.
36. Опыт использования помповой инсулинотерапии у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа // Н.В. Болотова, О.В. Компаниец, Н.Ю. Филина, В.К. Поляков // Сахарный диабет. – 2010. – № 4. – С. 93–96.
37. Отношение к болезни пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа / О.Г. Мотовилин, О.В. Лунякина, Е.В. Суркова и др. Сахарный диабет. – 2012. – № 4. – С. 51–58.
38. Оценка качества жизни как составляющая мониторинга детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа / Н.В. Болотова, О.В. Компаниец, Н.Ю. Филина, Н.В. Николаева // Сахарный диабет. – 2009. – № 3. – С. 57–59.
39. Патоморфология головного мозга при диабетической микроангиоэнцефалопатии / В.Н. Казаков, В.Г. Шлопов, Т.Е. Михайличенко, Л.И. Волос // Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти. – 2007. – Т. 3, N 1–2. – С. 3–14
40. Периваскулярные пространства: морфология, нейровизуализации, атипичные варианты / А.В. Трофимова, О. Н. Гайкова, Н. И. Ананьева и др. // Лучевая диагностика и терапия. – 2011. – Вып. 2, № 2. – С. 37–44.
41. Пузикова, О.З. Клинико-диагностическое значение исследования функции памяти при сахарном диабете у детей и под-

- ростков / О.З. Пузикова, А.А. Афонин // Сахарный диабет. – 2005. – № 4. – С. 46–50.
42. Пузикова, О.З. Клинико-патогенетические аспекты формирования церебральных нарушений при сахарном диабете 1-го типа у детей и подростков [Электронный ресурс] / О.З. Пузикова // Международный эндокринологический журнал. – 2010. – № 8. – Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/15332>
43. Разработка иммуноферментного анализа GFAP на основе рекомбинантного антигена / К.А. Павлов, О.И. Гурина, Т.Б. Дмитриева и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2008. – № 11. – С. 535–539.
44. Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007-2012 годы» / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, В.А. Петеркова и др. // Сахарный диабет. – 2013. – Прил. 2. – С. 2–48.
45. Ресненко, А. Патогенетическое лечение осложнений сахарного диабета / А. Ресненко, М. Дзидзария // Врач. – 2011. – № 8. – С. 27–30.
46. Рудакова, И.Г. Неврологические расстройства при основных клинических формах нарушения углеводного обмена : дис. ... д-ра мед.наук : 14.00.13 / И. Г. Рудакова – М., 2003. – 271 с.
47. Самойлова, Ю.Г. Анализ заболеваемости и распространенности сахарного диабета типа 1 среди детей и подростков Томской области / Ю.Г. Самойлова, А.В. Энерт // Бюллетень сибирской медицины. – 2010. – № 6. – С. 148–155.
48. Самойлова, Ю.Г. Анализ заболеваемости и распространенности сахарного диабета типа 1 среди детей и подростков Томской области / Ю.Г. Самойлова, А.В. Энерт // Бюллетень сибирской медицины. – 2010. – № 6. – С. 148–155.
49. Самойлова, Ю.Г. Клинико-метаболические, психосоциальные закономерности формирования психосоматических соотношений при сахарном диабете 1 типа и ожирения : дис. ... д-ра мед. наук.: 14.01.02 / Самойлова Юлия Геннадьевна. – Новосибирск, 2010. – 309 с.

50. Сахарный диабет: от ребенка до взрослого / А.С. Сенаторов, Ю.И. Карпченцев, Н.А. Кравчун и др. – Харьков : ХНМУ, 2009. – 290 с.
51. Сахарный диабет у детей и подростков. Консенсус ISPAD по клинической практике 2009 год [Электронный ресурс] / Р. Ханас, К. С. Донахью, Д. Клингенсмит, П. Д.Ф.Свифт ; пер. с англ. Т.О. Черновой ; под ред. В.А. Петерковой. – Режим доступа:
http://www.ispad.org/sites/default/files/resources/files/ispad_russian.pdf -99
52. Седлецкий, Ю.И. Современные методы лечения ожирения. Руководство для врачей / Ю.И. Седлецкий. – СПб. : Элби, 2007. – 416 с.
53. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции: Национальные рекомендации / Ж.Д. Кобалава, И.Н. Бобкова, С.В. Виллевальде и др. – М., 2013. – 55 с.
54. Синдром Денди–Уокера у новорожденных / Л.А. Петрова, А.В. Розанов, Ю.И. Барашнев, В.О. Панов //Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2010. – № 1. – С. 25–29.
55. Собчик, Л.Н. Стандартизированный многофакторный метод исследования личности СМИЛ (ММРІ) Практическое руководство / Л.Н. Собчик. – СПб. : Речь, 2007. – 224 с.
56. Создание русской версии инструмента Всемирной организации здравоохранения для измерения качества жизни / Г.В. Бурковский, А.П. Коцюбинский, Е.В. Левченко, А.С. Ломаченков // Проблемы оптимизации образа жизни и здоровья человека. – СПб., 1995. – С. 27–28.
57. Способ ранней диагностики диабетической энцефалопатии у детей : пат. 2389027 Рос. Федерация : МПК G01N 33/68 / Михайличенко Л.С., Афонин А.А., Афолина Т.А., Пузикова, О.З.; заявитель и патентообладатель ФГУ Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи (RU). – № 2008128340 ; заявл. 11.07.2008 ; опубл. 20.01.2010, Бюл. № 13. – 9 с.
58. Старостина, Е.Г. Биомедицинские и психосоциальные аспекты сахарного диабета и ожирения: взаимодействие врача и

- пациента и пути его оптимизации: автореф. дис. ... д-ра мед.наук: 14.00.03 / Е.Г. Старостина. – М., 2003. – 44 с.
59. Флетчер, Р. Клиническая эпидемиология: Основы доказательной медицины / Р. Флэтчер, С. Флетчер, М.Э. Вагнер. – М.: Медиа Сфера, 1998. – 352 с.
60. Чугунова, Л.А. Ранняя диагностика хронической ишемии мозга с применением современных иммуновоспалительных маркеров и инструментальных методов у больных с сахарным диабетом: пособие для врачей; ФГУ ЭНЦ Росмедтехнологий Минздравсоцразвития РФ / Л.А. Чугунова, И.В.Семенова, М.В Шестакова. – М., 2007. – 24 с.
61. 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 им. С.С. Корсакова. – 2010. – № 5. – С. 4–8.
62. Ширяева, Т.Ю. Динамика заболеваемости и распространенности сахарного диабета 1 типа у детей в Российской Федерации в 2001–2007 гг. / Т.Ю. Ширяева, Е.А. Андрианова, Ю.И. Сунцов // Сахарный диабет. – 2006. – № 3. – С. 6–11.
63. Шишкова, Ю.А. Клинические, психологические и социально-демографические аспекты качества жизни у больных сахарным диабетом I типа молодого возраста : дис. ... канд. мед.наук: 14.01.02 / Шишкова Юлия Андреевна. – М., 2012. – 28 с.
64. Эпидемиология и регистр диабетической ретинопатии в Российской Федерации / Д.В. Липатов, В.К. Александрова, Д.С. Атарщиков и др. // Сахарный диабет. – 2014. – № 1. – С. 4–7.
65. 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.
66. Яхно, Н.Н. Сопоставление клинических и МРТ данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение второе: когнитивные нарушения / Н.Н. Яхно, О.С. Левин, И.В. Дамулин // Неврологический журнал. – 2001. – Т. 6, № 3. – С. 10–19.
67. A comparison of health-related quality of life of elderly and younger insulin-treated adults with diabetes / P.M. Trief, M.J.

- Wade, D. Pine, R.S. Weinstock // *Age and Ageing*. – 2003. – Vol. 32. – P. 613–618.
68. An ELISA for glial fibrillary acidic protein / A. Petzold, G. Keir, A.J.E. Green et al. // *J. Immunol. Methods*. – 2004. – Vol. 287. – P. 169–177.
69. Adult diagnosed Dandy Walker malformation presenting as an acute brainstem event. A case report and review of the literature / C.T. Warwick, B.J. Reyes, M.R. Ayoob, M. Subit // *W. V. Med. J.* – 2008. – Vol. 104, № 1. – P. 25–37.
70. Affective and anxiety disorders in a German sample of diabetic patients: prevalence, comorbidity and risk factors / N. Hermanns, B. Kulzer, M. Krichbaum et al. // *Diabet Med*. – 2005. – Vol. 22, N 3. – P. 293–300.
71. Afsari, Z.H. Alteration of glial fibrillary acidic proteins immunoreactivity in astrocytes of the spinal cord diabetic rats / Z.H. Afsari, W.M. Renno, E. Abd-El-Basset // *Anat. Rec. (Hoboken)*. – 2008. – Vol. 291, N 4. – P. 390–399.
72. An ELISA for glial fibrillary acidic protein / A. Petzold, G. Keir, A.J.E. Green et al. // *J. Immunol. Methods*. – 2004. – Vol. 287. – P. 169–177.
73. Arbelaez, A.M. Glycemic extremes in youth with T1DM: the structural and functional integrity of the developing brain / A.M. Arbelaez, K. Semenkovich, T. Hershey // *Pediatr Diabetes*. – 2013. – Vol. 14, N 8. – P. 541–553.
74. Assessment of diabetes-specific distress / W.H. Polonsky, B.J. Anderson, P.A. Lohrer et al. // *Diabetes Care*. – 1995. – Vol. 18. – P. 754–760.
75. Assessment of health-related quality of life among adolescents with type 1 diabetes mellitus in Saudi Arabia / A.A. Al-Hayek, A.A. Robert, H.M. Abbas et al. // *Saudi Med. J.* – 2014. – Vol. 35, N 7. – P. 712–717.
76. Astrocytic and neuronal biochemical markers in the sera of subjects with diabetes mellitus / M.R. Hovsepyan, M.J. Haas, A.S. Boyajyan et al. // *Neurosci Lett*. – 2004. – Vol. 369, N 3. – P. 224–227.
77. Atkinson, M.A. Type 1 diabetes / M.A. Atkinson, G.S. Eisenbarth, A.W. Michels // *Lancet*. – 2014. – Vol. 383, N 9911. – P. 69–82.

78. Basic A1 p of the myelin membrane / E.H. Eylar, S. Brostoff, G. Hashim et al. // *J. Biol. Chem.* – 1971. – Vol. 246. – P. 5770–5784.
79. Biessels, G.J. Brain MRI in children with type 1 diabetes: snapshot or road map of development changes? / G.J. Biessels, Y.D. Reijmer // *Diabetes.* – 2014. – Vol. 63. – P. 62–64.
80. Biessels, G.J. Pathobiology of Diabetic Encephalopathy in Animal Models. *Diabetes and the Brain Contemporary Diabetes* / G.J. Biessels, J.A. Luchsinger. – New York: Springer, LLC, 2010. – P. 409–431.
81. Blennow, M. Glial fibrillary acidic protein in the cerebrospinal fluid: a possible indicator of prognosis in full-term asphyxiated newborn infants? / M. Blennow, H. Hagberg, L. Rosengren // *Pediatr. Res.* – 1995. – Vol. 37. – P. 260–264.
82. Borchers, A.T. The geoepidemiology of type 1 diabetes / A.T. Borchers, R. Uibo, M. E. Gershwin // *Autoimmun. Rev.* – 2010. – Vol. 9, N 5. – P. A355–A365.
83. Brain abnormalities demonstrated by magnetic resonance imaging in adult IDDM patients with and without a history of recurrent severe hypoglycemia / P. Perros, I.J. Deary, R.J. Sellar et al. // *Diabetes Care.* – 1997. – Vol. 20. – P. 1013–1018.
84. Brain Magnetic Resonance Imaging of Structural Abnormalities in Bipolar Disorder / S.M. Strakowski, M.P. DelBello, K.W. Sax et al // *ArchGenPsychiatry.* – 1999. – Vol. 56. – P. 254–260.
85. Brands, I. *Diabetes and the brain: Cognitive performance in type 1 and type 2 diabetes mellitus* / I. Brands. – Netherlands: Gildeprint Drukkerijen B.V., 2007. – 223 p.
86. Calcium and S100B regulation of p53-dependent cell growth arrest and apoptosis / C. Scotto, J.C. Deloulme, D. Rousseau et al. // *Mol. Cell Biol.* – 1998. – Vol. 18, N 7. – P. 4272–4281.
87. Cell-specific expression of high levels in human S100 β transgenic mouse brain is dependent of gene dosage / W.C. Frieden, S. Clapoff, C. Landry et al. // *J. Neurosci.* – 1992. – Vol. 12. – P. 4337–4346.
88. Central nervous system function in youth with type 1 diabetes 12 years after disease onset / E.A. Northam, D. Rankins, A. Lin et al. // *Diabetes Care.* – 2009. – Vol. 32. – P. 445–450.
89. Changes in cognitive function in patients with diabetes mellitus / Szémán B, Nagy G, Varga T, Veres-Székely A, Sasvári M,

- Fitala D, Szollosi A, Katonai R, Kotyuk E, Somogyi A // *Orv Hetil.* – 2012. – Vol.153. – №9. – P 323–9.
90. Chromium modulates expressions of neuronal plasticity markers and glial fibrillary acidic proteins in hypoglycemia-induced brain injury / K.Sahin, M. Tuzcu, C. Orhan et al. // *Life Sciences.* – 2013. – Vol. 93. – P. 1039–1048.
91. Clinical depression versus distress among patients with type 2 diabetes: not just a question of semantics / L. Fisher, M.M. Skaf, J.T. Mullan et al. // *Diabetes Care.* – 2007. –Vol. 30. – P. 542–548.
92. Cognitive function in children with type 1 diabetes: A meta-analysis / P.A. Gaudieri, R. Chen, T.F. Greer, C.S. Holmes // *Diabetes Care.* – 2008. – Vol. 3. –P. 1892–1897.
93. Cognitive functioning and brain MRI in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus: a comparative study / A.M. Brands, G.J. Biessels., L.J. Kappelle et al. // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* – 2007. – Vol. 23, N 5. – P. 343–350.
94. Cognitive Performance in type 1 Diabetes Patients is associated with Cerebral White Matter / A.M. Wessels, S.A. Rombouts, P.L. Remijnse et al. // *Diabetologia.* – 2007. – Vol. 50, N 8. – P. 1763–1769.
95. Cognitive performance, psychological well-being, and brain magnetic resonance imaging in older patients with type 1 diabetes / A.M.A. Brands, R.P.S. Kessels, R.P.L.M. Hoogma et al. // *Diabetes.* – 2006. – Vol. 55. – P. 1800–1806.
96. Craft, S. The Role of Metabolic Disorders in Alzheimer Disease and Vascular Dementia / S. Craft // *Arch. Neurol.* – 2009. – Vol. 66. – P. 300–305.
97. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia : Report of WHO/IDF Consultation / WHO ; International Diabetes Federation. – 2006. – 46 p.
98. Development of a type 2 diabetes symptom checklist: a measure of symptom severity / P.A. Grootenhuys, F.J. Snoek, R.J. Heine, L.M. Bouter // *Diabetic Med.* – 1994. – Vol. 11. – P. 253–261.
99. Diabetes Health Profile (DHP-1 and DHP-18) [Electronic resource] / K. Meadows, N. Steen, E. McColl et al. – 1996. – URL: http://academicdepartments.musc.edu/family_medicine/rcmar/dhp.htm

100. Diagnosis, treatment, and long-term outcomes of fetal hydrocephalus / M. Yamasaki, M. Nonaka, Y. Bamba et al. // *Semin. Fetal Neonatal Med.* – 2012. – Vol. 17. – P. 330–335.
101. Differential impact of diabetes and hypertension in the brain: adverse effects in white matter / C. Yang, A. DeVisser, J.A. Martinez et al. // *Neurobiol Dis.* – 2011. – Vol. 42, N 3. – P. 446–458.
102. Dihydroprogesterone increases the gene expression of myelin basic protein in spinal cord of diabetic rats / M. Pesaresi, S. Giatti, D. Calabrese et al. // *J. Mol. Neurosci.* – 2010. – Vol. 42, N 2. – P. 135–139.
103. Effects of diabetes mellitus on astrocyte GFAP and glutamate transporters in the CNS / E. Coleman, R. Judd, L. Hoe et al. // *Glia.* – 2004. – Vol. 48, N 2. – P. 166–178.
104. Elliott, J. Hypoglycemic brain damage / J. Elliot, S. Heller, R. N. Auer // *Metabolic Brain Disease.* – 2004. – Vol. 19, N 3-4. – P. 169–175.
105. Eng, L.F. Glial fibrillary acidic protein: GFAP – Thirty – One Years (1969–2000) / L.F. Eng, R.S. Ghirnikar, Y.L. Lee // *Neurochemical Research.* – 2000. – Vol. 25. – P. 1439–1451.
106. Enlarged perivascular spaces are associated with cognitive function in healthy elderly men / A. MacLulich, J. Wardlaw, K. Ferguson et al. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2004. – Vol. 75. – P. 1519–1523.
107. EQ-5D health questionnaire [Electronic resource]. – URL: http://www.euroqol.org/fileadmin/user_upload/Documenten/PDF/Products/Sample_UK__English__EQ-5D-5L.pdf.
108. Evaluation of serum markers of neuronal damage following severe hypoglycemia in adults with insulin-treated diabetes mellitus / M.W.Strachan,H.D. Abraha, R.A. Sherwood // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 1999. – Vol. 15, N 1. –P. 5–12.
109. Folstein, M.F. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician / M.F. Folstein, S.E. Folstein, P.R. McHugh // *J. Psychiatr. Res.* – 1975. – Vol. 12, N 3. – P. 189–198.
110. 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, – N 18. – P. 1842–1852.
111. Frese, T. The Epidemiology of Type 1 Diabetes Mellitus [Электронный ресурс] / T. Frese, H. Sandholzer // *Type 2 Diabetes* / eds. A.P. Escher, A. Li. – 2013. – URL: <http://www.intechopen.com/books/type-1-diabetes/the-epidemiology-of-type-1-diabetes-mellitus>
112. Frontal gray matter atrophy in middle aged adults with type 1 diabetes is independent of cardiovascular risk factors and diabetes complications / T.M. Hughes, C.M. Ryan, H.J. Aizenstein et al. // *Diabetes Complications.* – 2013. – Vol. 27. – P. 558–564.
113. 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 et al. // *Diabetes.* – 2009. – Vol. 58. – P. 2335–2343.
114. Garratt, A.M. Patient-assessed health outcome measures for diabetes: a structured review *Diabetes UK* / A.M. Garratt, L. Schmidt, R. Fitzpatrick // *Diabetic Medicine.* – 2002. – Vol. 19. – P. 1–11.
115. Gerlai, R. Abnormal exploratory behavior in transgenic mice carrying multiple copies of the human gene for S100 β / R. Gerlai, J. Roder J // *Psychiatr. Neurosci.* – 1995. – Vol. 20. – P. 105–112.
116. Glial fibrillary acidic protein in serum after traumatic brain injury and multiple trauma / L.E. Pelinka, A. Kroepfl, R. Schmidhammer et al. // *J. Trauma.* – 2004. – Vol. 57. – P. 1006–1012.
117. Hammond, G.S. Diabetes Impact Measurement Scale [Electronic resource] / G.S. Hammond, T.T. Aoki. – 1992. – URL: http://academicdepartments.musc.edu/family_medicine/rcmar/dims.htm
118. Heizmann, C.W. S100 proteins: structure, functions and pathology / C.W. Heizmann, G. Fritz, B.W. Schafer // *Front Biosci.* – 2002. – Vol.7. –P. 1356–1368.
119. High connectivity between reduced cortical thickness and disrupted white matter tracts in long-standing type 1 diabetes / D.T. Franc, C.T. Kodl, B.A. Mueller et al. // *Diabetes.* – 2011. – Vol. 60. – P. 315–319.
120. Hydrocephalus in Dandy-Walker malformation / G. Mirone, A. Nastro et al. // *Childs Nerv. Syst.* – 2011. – Vol. 27, N 10. – P. 1665–1681.

121. IDF Diabetes Atlas [Electronic resource] / International Diabetes Federation. – 2013. – URL: <http://www.idf.org/diabetesatlas>
122. Immunohistochemical study on the distribution of Alpha and Beta subunits of S-100 protein in human neoplasm and normal tissues / K. Takahashi, T. Isobe, Y. Ohtsuki et al. // *Virchows Arch.* – 1984. – Vol. 43. – P. 385–396.
123. Impact of continuous glucose monitoring on quality of life, treatment satisfaction, and use of medical care resources: analyses from the SWITCH study [Electronic resource] / E. Hommel, B. Olsen, T. Battelino et al. ; The SWITCH Study Group // *Acta Diabetol.* – 2014. – URL: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00592-014-0598-7>
124. Impairment of cerebrovascular reactivity in long-term type 1 diabetes / B. Flusedi, M. Limburg, D. Bereczki et al. // *Diabetes.* – 1997. – Vol. 46, N 11. – P. 1840–1845.
125. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes in Croatia from 1995 to 2003 / G. Stipancic, L. la Grasta Sabolic, M. Malenica et al. // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2008. – Vol. 80, N 1. – P. 122–127.
126. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide / M. Karvonen, M. Viik-Kajander, E. Moltchanova et al. // Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. *Diabetes Care.* – 2000. – Vol. 23, N 10. – P. 1516–1526.
127. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study / C.C. Patterson, G.G. Dahlquist, G.G. Dahlquist et al. ; EURODIAB Study Group // *Lancet.* – 2009. – Vol. 373, N 9680. – P. 2027–2033.
128. Increased astrocyte reactivity in the hippocampus of murine models of type 1 diabetes: the nonobese diabetic (NOD) and streptozotocin-treated mice / F.E. Saravia, Y. Revsin, M.C. Gonzalez Deniselle, S.L. Gonzalez, P. Roig, A. Lima, F. Homo-Delarche, A.F. De Nicola // *Brain Res.* – 2002. – Vol. 957, N 2. – P. 345–353.
129. Increasing incidence of childhood-onset type 1 diabetes mellitus among Estonian children in 1999-2006. Time trend analysis 1983-2006 / T. Teeaar, N. Liivak, K. Heilman et al. // *Pediatr. Diabetes.* – 2010. – Vol. 11, N 2. – P. 107–110.

130. Increasing incidence of childhood type 1 diabetes in Montenegro from 1997 to 2006 / M. Samardzic, J. Marinkovic, N. Kocev et al. // *Pediatr Diabetes*. – 2010. – Vol. 11, N 6. – P. 412–416.
131. Increasing incidence of type 1 diabetes in 0- to 17-year-old Colorado youth / K. Vehik, R. F. Hamman, D. Lezotte et al. // *Diabetes Care*. – 2007. – Vol. 30, N 3. – P. 503–509.
132. Investigation of Cortical Thickness Abnormalities in Lithium-Free Adults With Bipolar I Disorder Using Cortical Pattern Matching / S.L.C. Foland-Ross, P.M. Thompson, C. A. Sugar et al. // *J. Psychiatry*. – 2011. – Vol. 168. – P. 530–539.
133. Isolation of a YAC clone covering a cluster of nine S100 genes on human chromosome 1q21: rationale for a new nomenclature of the S100 calcium-binding protein family / B.W. Schafer, R. Wicki, D. Engelkamp et al. // *Genomics*. – 1995. – Vol. 25. – P. 638–643.
134. Jacobsonde, A.M. The evaluation of two measures of quality of life in patients with type I and type II diabetes / A.M.Jacobsonde, M. Groot, J.A. Samson // *Diabetes Care*. – 1994. – Vol. 17, N 4. – P. 267–274.
135. Jones, T.W. Hypoglycemia in children with type 1 diabetes: current issues and controversies / T.W. Jones, E.A. Davis // *Pediatr Diabetes*. – 2003. – Vol. 4. – P. 143–150.
136. Jong, R.N. de The nervous system complications in diabetes mellitus with special reference to cerebrovascular changes/ R.N. de Jong // *J. Nerv Ment Dis*. – 1950. – Vol. 111. – P. 181–206.
137. Kalaria, R.N. Diabetes, microvascular pathology and Alzheimer disease / R.N.Klaria // *Nature Rev. Neurology*. – 2009. – Vol. 5. – P. 305–306.
138. Klein, B.E. Self-rated health and diabetes of long duration. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy / B.E. Klein, R. Klein, S.E. Moss // *Diabetes Care*. – 1998. – Vol. 21. – P. 236–240.
139. Liu, C. A quantitative study of vascular dementia / C. Liu, B. Miller // *Neurology*. – 1992. – Vol. 42. – P. 138–143.
140. Lloyd, C.E. Prevalence of symptoms of depression and anxiety in a diabetes clinic population / C.E. Lloyd, P.H. Dyert, A.H. Barnett // *Diabet. Med*. – 2000. – Vol. 17. – P. 198–202.

141. Long-term trends in the incidence of type 1 diabetes in Denmark: the seasonal variation changes over time / J. Svensson, A. Lyngaae-Jorgensen, B. Carstensen et al. // *Pediatr Diabetes*. – 2009. – Vol. 10, N 4. – P. 248–254.
142. Macrostructural brain changes in patients with longstanding type 1 diabetes mellitus - a cortical thickness analysis study / J.B. Frokjaer, C. Brock, E. Sifteland et al. // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. – 2013. – Vol. 121, N 6. – P. 354–360.
143. Mangia S., Kumar A.F., Moheet A.A. et al. Neurochemical profile of patients with type 1 diabetes measured by H-1-MRS at 4 T. *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.* 2013. V. 33. P. 754–759.
144. Mäkimattila S., Malmberg-Cèder K., Häkkinen A-M., et al. Brain metabolic alterations in patients with type 1 diabetes-hyperglycemia induced injury. // *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.* 2004. V. 24. P. 1393–99.
145. McCall, A.L. The impact of diabetes on the CNS / A.L. McCall // *Diabetes*. – 1992. – Vol. 41, N 5. – P. 557–570.
146. McIntyre, E.A. Serum S-100beta protein as a biochemical marker for cerebral oedema complicating severe diabetic ketoacidosis / E.A. McIntyre, P. Perros // *Diabet Med*. – 2001. – Vol. 18, N 12. – P. 1008R.
147. Measurement of emotional adjustment in diabetic patients: validity and reliability of ATT39 / S.M. Dunn, H. Smartt, L. Beeney, J. Turtle // *Diabetes Care*. – 1986. – Vol. 9. – P. 480–489.
148. Measurement of glial fibrillary acidic protein in human blood: analytical method and preliminary clinical results / U. Missler, M. Wiesmann, G. Wittmann et al. // *Clin. Chem*. – 1999. – Vol. 45, N 1. – P. 138–141.
149. Mental health problems among adolescents with early-onset and long-duration type 1 diabetes and their association with quality of life: a population-based survey [Electronic resource] / A. Stahl-Pehe, K. Lange, C. Bächle et al. // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, N 3. – URL: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0092473>
150. Miles, W.R. Psychologic tests applies in diabetic patients / W.R. Miles, H.F. Root // *Arch. Int. Med*. – 1922. – Vol. 30. – P. 767–770.

151. MoCA test [Electronic resource]. – URL: <http://www.mocatest.org/default.asp>
152. Moore, B.W. A soluble protein characteristic of the nervous system / B.W. Moore // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1965. – Vol. 19. – P. 739–744.
153. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging / F. Fazekas, J.B. Chawluk, A. Alavi et al. // *Am. J. Rentgenol.* – 1987. – Vol. 149. – P. 351–356.
154. Musen, G. Effects of type 1 diabetes on gray matter density as measured by voxel-based morphometry / G. Musen, I.K. Lyoo, C.R. Sparks // *Diabetes.* – 2006. – Vol. 55. – P. 326–333.
155. Network-level structural abnormalities of cerebral cortex in type 1 diabetes mellitus [Electronic resource] / I.K. Lyoo, S. Yoon, P.F. Renshaw et al. // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, N 8. – URL: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0071304>
156. Neuroanatomical correlates of dysglycemia in young children with type 1 diabetes / M.J. Marzelli, P.K. Mazaika, N. Barnea-Goraly et al. ; Diabetes Research in Children Network (DirecNet) // *Diabetes.* – 2014. – Vol. 63, N 1. – P. 343–353.
157. 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, N 6. – P. 424–430.
158. Neuro-cognitive performance in children with type 1 diabetes: A meta-analysis / J.M. Naguib, E. Kulinskaya, C.L. Lomax, M.E. Garralda // *J. Pediatr. Psychol.* – 2009. – Vol. 34. – P. 271–282.
159. Neurological consequences of diabetic ketoacidosis at initial presentation of type 1 diabetes in a prospective cohort study of children / F.J. Cameron, S.E. Scratch, C. Nadebaum et al. ; DKA Brain Injury Study Group // *Diabetes Care.* – 2014. – Vol. 37, N 6. – P. 1554–1562.
160. Neurotrophic factor S100beta in major depression / H.J. Grabe, N. Ahrens, H.J. Rose et al. // *Neuropsychobiology.* – 2001. – Vol. 44. – P. 88–90.
161. NIDDM and blood pressure as risk factors for poor cognitive performance. The Framingham Study / P.K. Elias, M.F. Elias, R.B.

- D'Agostino et al. // *Diabetes Care.* – 1997. – Vol. 20, N 9. – P. 1388–1395.
162. Nitric oxide synthase inhibition in humans reduces cerebral blood flow but not the hyperemic response to hypercapnia / R.P. White, C. Deane, P. Vallance, H.S. Markus // *Stroke.* – 1998. – Vol. 29, N 2. – P. 467–472.
163. Over expression of a calcium-binding protein, S100L, in astrocytes alters synaptic plasticity and impairs spatial learning in transgenic mice / R. Gerlai, J.M. Wojtowicz, A.Marks, J. Roder // *Learn. Mem.* – 1995. – Vol. 2. – P. 26–39.
164. Palo, J. Enzyme and protein studies of demyelination in diabetes / J. Palo, E. Reske-Nielsen, P. Riekkinen // *J. Neurol. Sci.* – 1977. – Vol. 33, N 1–2. – P. 171–178.
165. White matter microstructural integrity in youth with type 1 diabetes / J.A. Antenor-Dorsey, E. Meyer, J. Rutlin et al. // *Diabetes.* – 2013. – Vol. 62, N 2. – P. 581–589.
166. Pérez-Osorio, J.M. Depression and diabetes: from epidemiology to neurobiology / J.M. Pérez-Osorio, F.J. Álvarez-Cervera // *Rev Neurol.* – 2010. – Vol. 51. – P. 347–359.
167. Porta, M. Screening for diabetic retinopathy in Europe / M. Porta, E.M. Kohner // *Diabetic Medicine.* – 1991. – Vol. 8. – P. 197–198.
168. Prefrontal Cortical Deficits in Type 1 Diabetes Mellitus: Brain Correlates of Comorbid Depression / I.K.Lyoo, Y. Sujung, A.M. Jacobson et al. // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2012. – Vol. 69, N 12. – P. 1267–1276.
169. Prevalence of anxiety and depressive symptoms in patients with type 1 and 2 diabetes / I. Jalenques, I. Tauveron, E. Albuissou et al. // *Rev. Med. Suisse Romande.* – 1993. – Vol. 113. – P. 639–646.
170. Prevalence of anxiety in adults with diabetes: a systematic review / A.B. Grigsby, R.J. Anderson, K.E. Freedland et al. // *J. Psychosom. Res.* – 2002. – Vol. 53, N 6. – P. 1053–1060.
171. Prevalence of structural central nervous system abnormalities in early-onset type 1 diabetes mellitus / M.S. Ho, N.J. Weller, F.J. Ives et al. // *J. Pediatr.* – 2008. – Vol. 153. – P. 385–390.
172. Prospectively Determined Impact of Type 1 Diabetes on Brain Volume During Development / D.C. Perantie, J.M. Koller, P.M. Weaver et al. // *Diabetes.* – 2011. – Vol. 60, N 11. – P. 3006–3014.

173. Psychometric properties of the Questionnaire on Stress in Patients with Diabetes–Revised (QSD-R) / P. Herschbach, G. Duran, S. Waadt et al. // *Health Psychol.* – 1997. – Vol. 16. – P. 171–174.
174. Psychosis and Dandy-Walker complex: report of four cases / Z. Gan, F. Diao, Z. Han et al. // *General Hospital Psychiatry.* – 2012. – Vol. 34, N 1. – P. 102.e7–102.e11.
175. Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire: a new measure. *Psychopharmacology* / Endicott J., Nee J., Harrison W., Blumenthal R. // *Bulletin.* - 1993. – Vol. 29. – P. 321–326.
176. Rajashree, R. Effects of Duration of Diabetes on Behavioural and Cognitive Parameters in Streptozotocin-Induced Juvenile Diabetic Rats / R. Rajashree, S.D. Kholkute, S.S. Goudar // *Malaysian J. Med. Sci.* – 2011. – Vol. 18, N 4. – P. 26–31.
177. 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
178. Recurrent/moderate hypoglycemia induces hippocampal dendritic injury, microglial activation, and cognitive impairment in diabetic rats / S.J. Won, B.H. Yoo, T.M. Kauppinen et al. // *J. Neuroinflammation.* – 2012. – Vol. 9. – P. 182.
179. Reduction in the number of astrocytes and their projections is associated with increased synaptic protein density in the hypothalamus of poorly controlled diabetic rats / A.M. Lechuga-Sancho, A.I. Arroba, L.M. Frago et al. // *Endocrinology.* – 2006. – Vol. 147, N 11. – P. 5314–5324
180. 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.* – 2005. – Vol. 28. – P. 71–77.
181. Reliability and validity of the appraisal of diabetes scale / M.P. Carey, R.S. Jorgensen, R.S. Weinstock et al. // *J. Behav. Med.* – 1991. – Vol. 14. – P. 43–51.
182. Reske-Nielsen, E. Pathological changes in cerebral and peripheral nervous system of young long-term diabetics / E. Reske-Nielsen, K. Lundbaek, Q.J. Rafeisen // *Diabetologia.* – 1965. – Vol. 1. – P. 233–241.

183. Resting-state brain networks in type 1 diabetic patients with and without microangiopathy and their relation to cognitive functions and disease variables / E. van Duinkerken, M.M. Schoonheim, E.J. Sanz-Arigitia et al. // *Diabetes*. – 2012. – Vol. 61, N 7. – P. 1814–1821.
184. Risk factors of mild cognitive impairment in middle aged patients with type 2 diabetes: A cross-section study / Chen RH, Jiang XZ, Zhao XH, Qin YL, Gu Z, Gu PL, Zhou B, Zhu ZH, Xu LY, Zou YF // *Ann Endocrinol (Paris)*. 2012;73(3):208–12.
185. Rubin, R.R. Diabetes and Quality of Life / R.R. Rubin // *Diabetes Spectrum*. – 2000. – Vol. 13. – P. 21–23.
186. 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. 940–948.
187. S-100B is increased in melancholic but not in non-melancholic major depression / M.S. Rothermundt, V. Arolt, M. Wiesmann et al. // *J. Affect. Disord*. – 2001. – Vol. 66. – P. 89–93.
188. Schranz, A.G. Type 1 diabetes in the Maltese Islands / A.G. Schranz, V. Prikatsky // *Diabet Med*. – 1989. – Vol. 6, N 3. – P. 228–231.
189. Sequent abnormalities in type 1 diabetic encephalopathy and effects of c-peptide / A.A.F. Sima, W. Zhang, O. Muzik et al. // *The review of Diabetic Studies*. – 2009. – Vol. 16, N 3. – P. 201–222.
190. Sinclair, A.J. Cognitive dysfunction in older subjects with diabetes mellitus: impact on diabetes self-management and use of care services. All Wales Research into Elderly (AWARE) Study / A.J. Sinclair, A.J. Girling, A.J. Bayer // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2000. – Vol. 50. – P. 203–212.
191. Stiles, M.C. Cerebral structural and functional changes in type 1 diabetes / M.C. Stiles, E.R. Seaquist // *Minerva Med*. – 2010. – Vol. 101, № 2. – P. 105–114.
192. Survey on quality of life in children and adolescents with type 1 diabetes. [Electronic resource] / R. Li, F. Xiong, Y. Huet et al. // *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. – 2013. – Vol. 42, N 4. – P. 388–395.
193. Tahirovic, H. Incidence of type 1 diabetes mellitus in children in Tuzla Canton between 1995 and 2004 / H. Tahirovic,

- A.Toromanovic // Eur. J. Pediatr. – 2007. – Vol. 166, N 5. – P. 491–492.
194. Temporal Profile of Astrocytes and Changes of Oligodendrocyte-Based Myelin Following Middle Cerebral Artery Occlusion in Diabetic and Non-diabetic Rats / L. Jing, Q. He, J-Z. Zhang, P.A. Li // Int J Biol Sci. –2013. – Vol. 9, N 2. – P. 190–199.
195. The development of a new measure of quality of life for youngpeople with diabetes mellitus: the ADDQoL-Teen / V.C. McMillan, R.J. Honeyford, J. Datta et al. // Health Qual. Life Outcomes. – 2004. – Vol. 9. – P. 61.
196. The development of an individualized questionnaire measure of perceived impact of diabetes on quality of life: the ADDQoL / C. Bradley, C. Todd, T. Gorton et al. // Qual Life Res. – 1999. –Vol. 8. – P. 79–91.
197. The effect of hypoglycemia on health-related quality of life: Canadian results from a multinational time trade-off survey / S. Harris, M. Mamdani, C.B. Galbo-Jørgensen et al. // Can. J. Diabetes. – 2014. – Vol. 38, N 1. – P. 45–52.
198. The effects of type 1 diabetes on cognitive performance - A meta-analysis / A.M.A. Brands, G.J. Biessels, E.H.F. de Haan et al. // Diabetes care. – 2005. –Vol. 283. – P. 726–773.
199. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA©): A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment / Z.S. Nasreddine, N.A. Phillips, V. Bédirian et al. // J. Am. Geriatr. Soc. – 2005. – Vol. 53. – P. 695–699.
200. The Nottingham Health Profile as a measure of quality of life following combined heart and lung transplantation / B.J. O'Brien, N.R. Banner, S. Gibson, M.H. Yacoub // J. Epidemiol. Community Health. – 1988. – Vol. 42. – P. 232–234.
201. The rising incidence of type 1 diabetes in the northeastern part of Thailand / O. Panamonta, J. Thamjaroen, M. Panamonta et al. // J. Med. Assoc. Thai. – 2011. – Vol. 94, N 12. – P. 1447–1445.
202. The S100 protein family history, function and expression / D.B. Zimmer, E.H. Cornwall, A. Landar, W. Song // Brain Res Bull. – 1995. – Vol. 37. – P. 417–429.
203. Thomas, P.K. Classifications, differential diagnosis, and staging of diabetic peripheral neuropathy / P.K. Thomas // Diabetes. – 1997. – Vol. 46. – P. 54–57.

204. Transgenic mice overexpressing the neurotrophic factor S-100 β show neuronal cytoskeletal and behavioral signs of altered aging processes: implications for Alzheimer's disease and Down's syndrome / P.M. Wojtowicz- Azmitia, M. Wingate, A. Borella et al. // *Brain Res.* – 1997. – Vol. 776. – P. 378–381.
205. Trudeau, F. Hippocampal synaptic plasticity and glutamate receptor regulation: influences of diabetes mellitus / F. Trudeau, S. Gagnon, G. Massicotte // *Eur. J. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 490. – P. 177–186.
206. Type 1 diabetes among sardinian children is increasing: the Sardinian diabetes register for children aged 0-14 years (1989-1999) / A. Casu, C. Pascutto, L. Bernardinelli, M. Songini // *Diabetes Care.* – 2004. – Vol. 27, N 7. – P. 1623–1629.
207. Use of the auditory brainstem response testing in the clinical evaluation of the patients with diabetes mellitus / Y. Bayazit, M. Yilmaz, Y. Kepekci et al. // *J. Neurol. Sci.* – 2000. – Vol. 181, N 1–2. – P. 29–32.
208. Validity, reliability and responsiveness of the “Schedule for the Evaluation of Individual Quality of Life– Direct Weighting” (SEIQoL-DW) in congenital heart disease [Electronic resource] / P. Moons, K. Marquet, W. Budts, S. De Geest // *Health Qual. Life Outcomes.* – 2004. – Vol. 2. – URL: <http://www.hqlo.com/content/2/1/27>.
209. Ware, J.E. Measuring patients' views: the optimum outcome measure. SF 36: a valid, reliable assessment of health from the patient's point of view / J.E. Ware // *BMJ.* – 1993. – Vol. 306. – P. 1429–1430.
210. Ware, J.E. SF-36 Health Survey: Manual and Interpretation Guide / J.E. Ware. – Boston: Nimrod Press, 1993. – p.114.
211. Ware, J.E. The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36): Conceptual framework and item selection / J.E. Ware, C.D. Sherbourne // *Med. Care.* – 1992. – Vol. 30. – P. 473–483.
212. Well-being Enquiry for Diabetics [Electronic resource] / E. Mannucci, V. Ricca, G. Bardini, C.M. Rotella. – 1996. – URL: academicdepartments.musc.edu/family_medicine/rcmar/wed.htm
213. Whitaker, J.N. Epitopes of immunoreactive myelin basic protein in human cerebrospinal fluid / J.N. Whitaker, M. Gupta, O.F. Smith // *Ann Neurol.* – 1986. – Vol. 20. – P. 329–336.

214. Whitaker, J.N. Human myelin basic protein peptide 69-89; immunochemical features and use in immunoassays of cerebrospinal fluid / J.N. Whitaker, P.K. Herman // *J. Neuroimmunol.* – 1988. – Vol. 19. – P. 47–57.
215. Whitaker, J.N. Immunochemical comparisons among myelin basic proteins / J.N. Whitaker // *Comp. Biochem. Physiol.* – 1978. – Vol. 59. – P. 299–306.
216. Whitelaw, A. Brain specific proteins in posthemorrhagic ventricular dilatation / A. Whitelaw, L. Rosengren, M. Blennow // *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal. Ed.* – 2001. – Vol. 84. – P. F90–F91.
217. Winocur, G. Learning and memory in S100- β transgenic mice: an analysis of impaired and preserved function / G. Winocur, J.Roder, N. Lobaugh // *Neurobiol. Learning Memory.* – 2001. – Vol. 75. – P. 230–243.
218. Zimmer, D.B. The Calcium-Dependent Interaction of S100B with Its Protein Targets [Electronic resource] / D.B. Zimmer, D.J. Weber // *Cardiovascular Psychiatry and Neurology.* – 2010. – P. 1-18. – URL: <http://www.hindawi.com/journals/cpn/2010/728052/>
219. Perantie D. C., Wu J., Koller J. M., et al. Regional brain volume differences associated with hyperglycemia and severe hypoglycemia in youth with type 1 diabetes. // *Diabetes Care.* 2007. V. 30. P. 2331–2337.
220. Wessels, A. M., S. Simsek, P. L. Remijnse et al. Voxel based morphometry demonstrates reduced grey matter density on brain MRI in patients with diabetic retinopathy. // *Diabetologia.* 2006. V. 49. P. 2474–2480.

Научное издание

Мария Владимировна Матвеева
Юлия Геннадьевна Самойлова
Наталья Григорьевна Жукова
Оксана Алексеевна Олейник
Мария Алексеевна Ротканк

**ДИАГНОСТИКА КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ
У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА**

Издательство СибГМУ
634050, г. Томск, пр. Ленина, 107
тел. 8 (3822) 51–41–53
E-mail: otd.redaktor@ssmu.ru

Редактор Е.В. Антошина
Верстка, обложка И.Г. Забоенкова

Подписано в печать 30.06.17
Формат 60x84 $\frac{1}{6}$. Бумага офсетная.
Печать ризограф. Гарнитура «Times». Печ. л. 7,3. Авт. л. 4,7
Тираж 500 экз. Заказ №

Отпечатано в Издательстве СибГМУ
634050, Томск, ул. Московский тракт, 2
E-mail: lab.poligrafii@ssmu.ru