

МОЗГОВАЯ ДИСФУНКЦИЯ У ПОДРОСТКОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ДИАБЕТИЧЕСКОГО КЕТОАЦИДОЗА

Быков Ю.В.^{1,2}, Батулин В.А.¹, Волков Е.В.^{1,3}

¹Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, e-mail: yubikov@gmail.com;

²Детская городская клиническая больница им. Г.К. Филитского, Ставрополь;

³Краевая клиническая больница, Ставрополь

Обследовано 54 подростка, из них 27 пациентов с сахарным диабетом (СД) 1-го типа (группа исследования) и 27 условно здоровых пациентов (группа сравнения). Все пациенты с СД были госпитализированы в клинику в экстренном порядке в тяжелом состоянии, с проявлениями диабетического кетоацидоза (ДКА), где получали неотложную помощь согласно алгоритмам лечения. После купирования ДКА, на 3-4-е сутки, была проведена диагностика церебральной недостаточности по Монреальской когнитивной шкале (клинические проявления) и нейропсихологический скрининг с целью оценки минимальной мозговой дисфункции (ММД: доклинические проявления). Обнаружено, что пациенты с СД 1-го типа после перенесенного ДКА имели достоверное снижение когнитивных функций - 22 [21-24] балла, по сравнению с условно здоровыми детьми - 29 [28-30] баллов ($p=0,000$). Также выявлены достоверные нарушения по праксису ($p=0,0019$) и письму ($p=0,000$) у пациентов из группы исследования, что говорит о наличии ММД на этапе декомпенсации заболевания. Показана корреляционная связь между выявленной мозговой дисфункцией, длительностью заболевания СД 1-го типа и количеством экстренных госпитализаций с ДКА в анамнезе. Можно говорить о наличии как клинических проявлений (когнитивный дефицит), так и доклинических проявлений (ММД) у пациентов с СД 1-го типа, которые могут быть связаны как с остро перенесенным ДКА, так и наличием ДКА в анамнезе.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетический кетоацидоз, мозговая дисфункция, когнитивные нарушения, декомпенсация.

BRAIN DYSFUNCTION IN ADOLESCENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS AFTER DIABETIC KETOACIDOSIS

Bykov Yu.V.^{1,2}, Baturin V.A.¹, Volkov E.V.^{1,3}

¹Stavropol State Medical University, Stavropol;

²City Clinical Children's Hospital named after G.K. Filippov, Stavropol;

³Regional Clinical Hospital, Stavropol

A total of 54 adolescents were studied, including 27 patients with type I diabetes mellitus (DM, study group) and 27 apparently healthy patients (comparison group). All patients with DM had been urgently hospitalized into the clinic in serious condition with signs of diabetic ketoacidosis (DKA) and were administered emergency care in accordance with treatment algorithms. On days 3-4 after resolution of DKA, cerebral insufficiency was assessed using the Montreal Cognitive Assessment tool (clinical manifestations) and neuropsychological screening was performed to assess minimal brain dysfunction (MBD: preclinical manifestations). The patients with type I DM were found to have a significant decrease in cognitive functions after their DKA episode, with a score of 22 [21-24] points compared with the apparently healthy children who had a score of 29 [28-30] points ($p=0.000$). Significant impairments in praxis ($p=0.0019$) and writing ($p=0.000$) were also found in patients from the study group, which indicates that MBD is present during disease decompensation. A correlation has been demonstrated between the identified brain dysfunction, duration of type I DM, and the number of emergency hospitalizations for DKA in a patient's history. Thus, one can say that both clinical manifestations (cognitive deficit) and preclinical manifestations (MBD) found in the patients with type I DM may be related to a recent acute DKA episode or a history of past DKA episodes.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic ketoacidosis, brain dysfunction, cognitive impairment, decompensation

Сахарный диабет (СД) 1-го типа - хроническое аутоиммунное заболевание, при котором разрушение β -клеток поджелудочной железы приводит к гипергликемии [1]. На сегодняшний день фиксируется рост распространенности и заболеваемости данной

эндокринопатии у детей и подростков во всем мире, в том числе и на территории Российской Федерации [2]. Несмотря на терапевтические успехи в лечении СД 1-го типа, дети, имеющие данное заболевание, по-прежнему испытывают неудовлетворительный гликемический профиль (около 17% детей не соответствуют цели по уровню HbA1c <7,5%) [3]. Профилактика и контроль гипергликемии очень важны, чтобы избежать или по крайней мере отсрочить развитие микрососудистых осложнений, таких как диабетическая невропатия, нефропатия, ретинопатия и др. [1].

Особую настороженность вызывает поражение центральной нервной системы (ЦНС), как одного из основных осложнений СД 1-го типа в детском возрасте [4]. Учитывая хроническое клиническое течение СД 1-го типа, раннее выявление поражения ЦНС является важной клинической задачей [5]. Вопрос о том, как влияет дисгликемия на развивающийся мозг ребенка, в последнее время привлек пристальное внимание как эндокринологов, так и нейробиологов [6]. Поскольку детский и подростковый возраст являются активными периодами в развитии ЦНС, нарушения метаболизма глюкозы на фоне СД в эти чувствительные периоды развития могут иметь негативные последствия для развития головного мозга и связанных с ним когнитивных функций [6].

Показано, что дети с СД 1-го типа подвержены риску дефицита нейрокогнитивных функций по сравнению со сверстниками без данной патологии, особенно в области памяти, обучения и исполнительных функций [7]. Было высказано предположение, что несколько потенциальных факторов увеличивают риск или тяжесть когнитивного дефицита, включая: ранний возраст начала заболевания, степень тяжести диабетического кетоацидоза (ДКА) на момент постановки диагноза, воздействие эпизодов тяжелой гипогликемии и хронической гипергликемии в анамнезе [8]. Нейрофизиологические тесты оказались объективным и чувствительным инструментом для выявления даже субклинических нарушений ЦНС [5], ведь поражение ЦНС на доклинической стадии часто встречается у больных СД 1-го типа в педиатрической практике [5]. Выяснение факторов риска нейрокогнитивной дисфункции (например, проблемы с обучением, памятью или скоростью обработки информации) у детей с СД 1-го типа имеет решающее значение, поскольку эти результаты имеют важное значение для последующей терапевтической тактики [9]. Таким образом, нам было интересно попытаться провести анализ нарушений в работе головного мозга на основании методик доклинической и клинической диагностики мозговой дисфункции при декомпенсации СД 1-го типа (ДКА).

Цель исследования – провести диагностику выраженности мозговой дисфункции у детей с СД 1-го типа после перенесенного ДКА.

Материалы и методы исследования

Работа была проведена в рамках открытого исследования на базе Ставропольской детской городской клинической больницы им. Г.К. Филиппского. В исследование были включены 54 подростка в возрасте от 14 до 18 лет: средний возраст $16,9 \pm 1,83$ года ($M \pm m$, где M - среднее арифметическое, m - ошибка средней), из них 29 мальчиков и 25 девочек. В группу исследования (I группа: больные СД) были включены 27 подростков: 16 мальчиков и 11 девочек, средний возраст которых составил $16,5 \pm 1,69$ года. Все подростки из группы исследования с СД 1-го типа были госпитализированы в экстренном порядке в палаты реанимации и интенсивной терапии (ПРИТ), в тяжелом состоянии, на фоне декомпенсации основного заболевания, с проявлениями ДКА. ДКА диагностировали на основании клинических данных: сухость кожных покровов и слизистых, тахипноэ (в 17% дыхание Куссмауля), запах ацетона изо рта, тошнота, рвота, боли в эпигастральной области, тахикардия, умеренная артериальная гипертензия. Нарушение уровня сознания диагностировали по шкале ком Глазго (ШКГ): 15-14 баллов – сознание ясное; 13-12 баллов - оглушение; 11-9 баллов - сопор. Диагноз ДКА был подтвержден лабораторными данными: гипергликемия на момент поступления $18,7 \pm 2,01$ ммоль/л (далее, при нахождении в ПРИТ, гликемический профиль отслеживали каждые 2 часа), кетоны мочи - $13,7 \pm 1,67$ ммоль/л (далее, при нахождении в ПРИТ, кетоны мочи отслеживали каждые 6 часов).

При госпитализации в стационар детям из I группы была оказана экстренная помощь согласно «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (2021)» [10]. После купирования ДКА и стабилизации состояния (3-4 суток) дети были переведены из ПРИТ в эндокринологическое отделение для продолжения лечения в плановом порядке.

Дополнительно в ретроспективном порядке у подростков из группы исследования оценивали: среднюю длительность заболевания СД 1-го типа, которая составила $7,1 \pm 0,32$ года; среднее число госпитализаций в ПРИТ с проявлениями ДКА в экстренном порядке в анамнезе, которое оставило $4,6 \pm 0,19$ раза. Отдельно анализировали наличие у детей из I группы исследования хронических долгосрочных микрососудистых осложнений: диабетическая невропатия, нефропатия, ретинопатия, энцефалопатия. В качестве осложнений СД 1-го типа у подростков были диагностированы: диабетическая ретинопатия - 3 подростка (12%): у 2 подростков непролиферативная форма, у одного - препролиферативная форма; диабетическая нейропатия - 3 подростка (12%): у всех 3 подростков была диагностирована хроническая сенсомоторная (дистальная) полинейропатия; нефропатия (стадия микроальбуминурии) - 1 подросток (2,5%). Подростки, у которых была ранее в анамнезе диагностирована диабетическая энцефалопатия, из группы исследования исключались.

Критерии включения в I группу исследования:

- Диагноз СД 1-го типа, подтвержденный клинико-лабораторными критериями.
- Возраст детей от 14 до 18 лет.
- Экстренная госпитализация с декомпенсацией СД 1-го типа в ПРИТ (с проявлениями ДКА и гипергликемии).
- ДКА легкой и умеренной степени тяжести, без клинических проявлений отека головного мозга (ОГМ).

Критерии исключения из I группы исследования:

- ДКА тяжелой степени тяжести (нарушение сознания по ШКГ менее 9 баллов, с проявлениями ОГМ, с возможной последующей искусственной вентиляцией легких).
- Наличие любой сопутствующей психической или неврологической патологии, проявления задержки психического развития (ЗПР), которые могли бы повлиять на когнитивные функции.
- Возраст детей младше 14 лет.

В контрольную группу (II группа: условно здоровые дети) вошли 27 подростков (средний возраст $16,9 \pm 1,78$ года, 13 мальчиков и 14 девочек). Дети из II группы были госпитализированы в клинику в плановом порядке по поводу обследования на фоне гастроэнтерологической патологии (хронический гастрит, хронический гастродуоденит).

Критерии включения во II группу исследования:

- Отсутствие любых сопутствующих хронических эндокринных (в том числе СД), психических и неврологических заболеваний.
- Возраст подростков от 14 до 18 лет.

Критерии исключения из II группы:

- Подростки, имеющие сопутствующую эндокринную (СД), психическую или неврологическую патологию, проявления ЗПР, которые могли бы повлиять на когнитивные функции.
- Возраст детей младше 14 лет.

Уровень когнитивной функции оценивали по Монреальской когнитивной шкале (МКШ) [11] в утренние часы, с помощью заполнения специального опросника. Оценку в 26 баллов и более относили к норме. Минимальную мозговую дисфункцию (ММД) оценивали на следующий день, в утренние часы, по «Схеме нейропсихологического скрининга для школьников для выявления ММД в процессе нарушений» [12], которая была направлена на оценку кинестетического (афферентного), пространственного, динамического (кинетического) праксиса по зрительному и тактильному образцу, а также оценку письма по наглядному образцу и по речевой инструкции. Степень нарушений оценивали по балльной системе от 0 до 5 (0 баллов – отсутствие нарушений, 5 баллов – максимальные нарушения).

Подростков из группы исследования оценивали на этапе перевода из ПРИТ в эндокринологическое отделение, на 3-4-е сутки нахождения в стационаре (при восстановлении уровня сознания до ясного и полного купирования проявлений ДКА). Подростков из контрольной группы тестировали в день поступления в клинику.

При поступлении детей в стационар родители (или их законные представители) давали отдельное информированное согласие на участие детей в нейропсихологическом тестировании. На данное исследование было получено одобрение со стороны локального этического комитета Ставропольского государственного медицинского университета (протокол № 100 от 17.06.2021).

Статистический анализ полученных результатов измерений проводился с применением прикладных программ Statistica 10 (StatSoftInc., США). С помощью критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова оценивали нормальность распределения. В связи с тем что первичные данные не соответствовали закону о нормальном распределении, все показатели представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (LQ – HQ). Для сравнительного анализа количественных признаков двух групп использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. Различия между группами считались достоверными при $p < 0,05$. Также проводился корреляционный анализ с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r).

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ результатов по МКШ показал, что подростки с СД 1-го типа, после перенесенного ДКА, имели явное нарушение когнитивных функций (суммарная оценка менее 26 баллов была зафиксирована в 80,1% случаев, в то время как в группе условно здоровых детей когнитивные функции были в норме в 96% случаев). Медиана и интерквартильный размах показателей по МКШ и нейропсихологическому скринингу (пракис, письмо) представлены в таблице 1. Так, средние баллы по МКШ у пациентов из I группы исследования составили 22 [21-24], что было достоверно ниже ($p=0,000$) по сравнению с детьми из II группы, у которых этот показатель составил 29 [28-30] баллов. Полученные нами результаты совпадают с данными других исследователей, которые также диагностировали когнитивный дефицит у подростков с СД 1-го типа по данным МКШ, однако эти исследования были проведены не в острый (как в нашем исследовании), а в подострый период (спустя 2 месяца после купирования ДКА) [13].

Таблица 1

Сравнительная оценка показателей МКШ и нейропсихологического скрининга у
больных СД 1-го типа и условно здоровых детей [Me (Q 25-75%)]

Группы детей	Монреальская когнитивная шкала (баллы)	Нейропсихологический скрининг (праксис, баллы)	Нейропсихологический скрининг (письмо, баллы)
Группа исследования (n=27)	22* [21-24]	1,5* [0-2]	1,2* [0-1,5]
Группа сравнения (n=27)	29 [28-30]	0 [0-0]	0 [0-0]

* - достоверность между группами $p < 0,05$.

Если говорить о диагностике ММД, то и в этом случае выявлена существенная разница между пациентами с СД 1-го типа и условно здоровыми детьми. Например, показатели нейропсихологического скрининга по праксису показали, что только 34,6% подростков с СД 1-го типа не имели таких нарушений (0 баллов), в то время как отсутствие нарушений по праксису у условно здоровых детей составило 84,6%. Отсутствие нарушений по письму (0 баллов) было выявлено только у 30,7% пациентов из группы исследования против 80,7% детей из группы сравнения. При этом средние показатели степени нарушений по праксису у пациентов I группы составили 1,5 [0-2], балла, что было достоверно выше ($p=0,0019$) по сравнению с отсутствием нарушений у детей из II группы. Средние показатели степени нарушения по письму у подростков из группы исследования были также достоверно выше ($p=0,000$) по сравнению с подростками из группы сравнения и составили соответственно 1,2 [0-1,5] и 0 баллов (таблица 1).

Таким образом, нами выявлены как когнитивный дефицит, так и ММД у пациентов с СД 1-го типа после перенесенного ДКА. Однако если нарушения по МКШ принято относить к клиническим проявлениям мозговой дисфункции, то обнаруженные нами нарушения по нейропсихологическому скринингу (ММД) относятся именно к доклиническим диагностическим критериям [12].

Далее был проведен корреляционный анализ по Спирмену между основными изучаемыми признаками у подростков с СД 1-го типа (табл. 2). Обнаружена достоверная корреляция между когнитивным дефицитом, выявленным по МКШ, длительностью заболевания ($r=-0,834530$) и количеством госпитализаций в ПРИТ в экстренном порядке с ДКА в анамнезе ($r=-0,890947$). Средние показатели степени нарушения по письму (нейропсихологический скрининг) достоверно коррелировали с когнитивными нарушениями по ШКГ ($r=-0,432033$), длительностью заболевания ($r=0,462996$) и количеством госпитализаций в ПРИТ в экстренном порядке с ДКА в анамнезе ($r=0,400007$). Интересно, что

средние показатели степени нарушения по праксису не коррелировали ни с одним изучаемым признаком.

Таблица 2

Коэффициент корреляции по Спирмену у детей, больных СД 1-го типа, после перенесенного ДКА

Признак	1	2	3	4	5
<i>Длительность заболевания</i>	1,000000	0,782795	- 0,834530	- 0,309197	0,462996
<i>Количество госпитализаций в ПРИТ в экстренном порядке с ДКА в анамнезе</i>	0,782795	1,000000	- 0,890947	- 0,188810	0,400007
<i>Монреальская когнитивная шкала</i>	- 0,834530	- 0,890947	1,000000	0,221146	- 0,432033
<i>Нейропсихологический скрининг (праксис)</i>	- 0,309197	- 0,188810	0,221146	1,000000	- 0,133622
<i>Нейропсихологический скрининг (письмо)</i>	0,462996	0,400007	- 0,432033	- 0,133622	1,000000

Следовательно, можно говорить о том, что выраженность когнитивного дефицита у подростков с СД 1-го типа, выявленная нами на фоне декомпенсации заболевания, имеет корреляционную связь с длительностью заболевания и частотой ДКА, что подтверждает гипотезу о том, что частая декомпенсация СД на фоне ДКА в детском возрасте усугубляет когнитивные нарушения [14]. Кроме этого, напрашивается вывод о том, что достоверная корреляционная связь между клиническими когнитивными нарушениями (по МКШ) и ММД (нарушения по письму) может говорить о том, что доклинические нарушения мозговой функции также характерны для пациентов с СД 1-го типа после перенесенного ДКА.

Заключение

Выявленные нами проявления когнитивного дефицита и ММД свидетельствуют о том, что у детей на этапе декомпенсации СД 1-го типа имеются нарушения в работе головного мозга. Вполне вероятно, что данная мозговая дисфункция является результатом острого поражения головного мозга после перенесенного ДКА, протекавшего с элементами церебральной недостаточности, которая была отмечена и другими авторами [15]. С другой стороны, выявленные нами эпизоды неконтролируемой гипергликемии в анамнезе (частые ДКА и экстренные госпитализации), которые оказались связанными с выраженностью

мозговой дисфункции, также могут утяжелять недостаточность в работе головного мозга у данного контингента пациентов по ходу течения заболевания.

Обнаруженные церебральные нарушения говорят не только в пользу клинических маркеров когнитивной дисфункции по МКШ, но и доклинических нарушений в рамках ММД. Таким образом, максимально ранняя диагностика мозговой дисфункции у детей с СД 1-го типа может иметь не только терапевтическое, но и профилактическое значение, что должно служить отдельной темой для дальнейших научных исследований.

Список литературы

1. Kern B.C., Podkrajšek K.T., Kovač J., Šket R., Bizjan B.J., Tesovnik T., Debeljak M., Battelino T., Bratina N. The Role of Epigenetic Modifications in Late Complications in Type 1 Diabetes. *Genes (Basel)*. 2022. vol. 13. no. 4. P. 705. DOI: 10.3390/genes13040705.
2. Petryaykina E.E., Laptev D.N., Vorontsova I.G., Demidov N.A., Ryapolova Yu.A. Diabetes mellitus type 1 in children and adolescents in Moscow. Data from the Moscow Segment of the Federal Register of Diabetic Patients 2015-2020. *Probl Endokrinol (Mosk)*. 2021. vol. 67. no. 6. P. 113-123. DOI: 10.14341/probl12795.
3. Foster N.C., Beck R.W., Miller K.M., Clements M.A., Rickels M.R., DiMeglio L.A., Maahs D.M., Tamborlane W.V., Bergenstal R., Smith E., Olson B.A., Garg SK. State of type 1 diabetes management and outcomes from the T1D Exchange in 2016–2018. *Diabetes Technol Ther*. 2019. vol. 21. P. 66–72. DOI: 10.1089/dia.2018.0384.
4. Mauras N., Buckingham B., White N.H., Tsalikian E., Weinzimer S.A., Jo B., Cato A., Fox L.A., Aye T., Arbelaez A.M., Hershey T., Tansey M., Tamborlane W., Foland-Ross L.C., Shen H., Englert K., Mazaika P., Marzelli M., Reiss A.R. Affiliations expand Impact of Type 1 Diabetes in the Developing Brain in Children: A Longitudinal Study. *Diabetes Care*. 2021. vol. 44. no. 4. P. 983-992. DOI: 10.2337/dc20-2125.
5. Lee S.S., Han H.S., Kim H. Visual-evoked potentials in children and adolescents with newly diagnosed diabetes. *Turk Pediatri Ars*. 2017. vol. 52. no. 3. P. 133-137. DOI: 10.5152/TurkPediatriArs.2017.4979.
6. Foland-Ross L.C., Buckingham B., Mauras N., Arbelaez A.M., Tamborlane W.V., Tsalikian E., Cato A., Tong G., Englert K., Mazaika P.K., Reiss A.L. Executive task-based brain function in children with type 1 diabetes: An observational study. *PLoS Med*. 2019. vol. 16. no. 12. P. 1002979. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002979.

7. Broadley M.M., White M.J., Andrew B. A systematic review and meta-analysis of executive function performance in type 1 diabetes mellitus. *Psychosomat Med.* 2017. vol. 79. no. 6. P. 684–696. DOI: 10.1097/PSY.0000000000000460.
8. Aye T., Mazaika P.K., Mauras N., Marzelli M.J., Shen H., Hershey T., Cato A., Weinzimer S.A., White N.H., Tsalikian E., Jo B., Reiss A. L. Impact of early diabetic ketoacidosis on the developing brain. *Diabetes Care.* 2019. vol. 42. no. 3. P. 443–449. DOI: 10.2337/dc18-1405.
9. Jaser S.S., Jordan L.C. Brain Health in Children with Type 1 Diabetes: Risk and Protective Factors. *Curr Diab Rep.* 2021. vol. 21. no. 4. P. 12. DOI: 10.1007/s11892-021-01380-w.
10. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск. М., 2021. DOI: 10.14341/DM12802.
11. Andersson B., Luo H., Wong G.H., Lum T.Y. Linking the Scores of the Montreal Cognitive Assessment 5-min and the interRAI Cognitive Performance Scale in Older Adults With Mild Physical or Cognitive Impairment. *Front Psychiatry.* 2021. vol. 12. P. 705188. DOI: 10.3389/fpsy.2021.705188.
12. Глущенко В.В., Шабанов П.Д. Минимальная дисфункция мозга. М.: Бином, 2013. 320 с.
13. Новоселова М.В., Самойлова Ю.Г., Тонких О.С. Роль магнитно-резонансной томографии в ранней диагностике когнитивных нарушений у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа // *Вестник рентгенологии и радиологии.* 2014. № 3. С. 5-12.
14. Pourabbasi A., Tehrani-Doost M., Qavam S.E., Larijani B. Evaluation of the correlation between type 1 diabetes and cognitive function in children and adolescents, and comparison of this correlation with structural changes in the central nervous system: a study protocol. *BMJ Open.* 2016. vol. 6. no. 4. P. 007917. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-007917.
15. Nevo-Shenker M., Shalitin S. The Impact of Hypo- and Hyperglycemia on Cognition and Brain Development in Young Children with Type 1 Diabetes. *Horm Res Paediatr.* 2021. vol. 94. no. 3-4. P. 115-123.