

ПСИХООРГАНИЧЕСКИЙ СИНДРОМ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1 ТИПА: ОСЛОЖНЕНИЕ ДИАБЕТА ИЛИ СОПУТСТВУЮЩАЯ ПАТОЛОГИЯ? ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ



© Е.Г. Старостина, Т.С. Котова*

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва

Психоорганический синдром (ПОС), также известный как энцефалопатия, характеризуется снижением когнитивных функций, недержанием эмоций (эмоциональной лабильностью) и астеническими симптомами. Он может развиваться вследствие целого ряда экзогенных и эндогенных факторов, и, несмотря на использование термина «диабетическая энцефалопатия», доказательства существования специфического диабетического генеза ПОС остаются ограниченными. В обзоре подробно рассмотрена история возникновения термина «ПОС» и его определение, компоненты ПОС и его возможные причины, «за» и «против» существования ПОС диабетического генеза. Обсуждены вероятность влияния дисгликемии на развитие ПОС и изменения в головном мозге у больных сахарным диабетом 1 типа (СД1) по данным нейровизуализации, а также их взаимосвязь друг с другом и с другими клиническими параметрами, в том числе с возрастом манифестации СД, длительностью заболевания, острыми осложнениями СД, диабетической ретинопатией как маркером длительного воздействия гипергликемии. У молодых взрослых с СД1 показатели когнитивных функций находятся в пределах возрастной нормы, а ассоциации с выраженностью гипергликемии или другими осложнениями диабета не воспроизводятся в крупных исследованиях. Анализ нейровизуализационных и патоморфологических данных также не дает убедительного подтверждения уникальных для СД1 изменений в структурах головного мозга. Таким образом, вопрос ПОС (энцефалопатии) при СД1 остается недостаточно изученным и противоречивым. Текущие данные не позволяют однозначно принять мнение о специфическом диабетическом характере ПОС при СД1. Необходимы дальнейшие исследования для определения вклада диабета и сопутствующих факторов в развитие ПОС, включая гистологические данные.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 1 типа; психоорганический синдром; диабетическая энцефалопатия; когнитивные нарушения; болезнь мелких сосудов; магнитно-резонансная томография.

PSYCHOORGANIC SYNDROME IN TYPE 1 DIABETES MELLITUS: A CONCOMITANT DISEASE OR A COMPLICATION OF DIABETES? (REVIEW)

© Elena G. Starostina, Tatyana S. Kotova*

Moscow Regional Clinical and Research Institute, Moscow, Russia

Psychoorganic syndrome (POS), also known as organic brain syndrome, or encephalopathy, is characterized by cognitive decline, emotional incontinence (emotional lability), and asthenic symptoms. It can develop due to a number of exogenous and endogenous factors, and despite the use of the term «diabetic encephalopathy», the evidence for a specific diabetic etiology of POS remains limited. The review provides a detailed history of the term POS and its definition, components and possible causes, pros and cons of the existence of POS of diabetic origin. The potential influence of dysglycemia on the development of POS and brain abnormalities in Type 1 diabetic patients (T1D) found at neuroimaging, as well as their associations between each other and with other clinical parameters, including the age at diabetes manifestation, disease duration, acute diabetic complications, and diabetic retinopathy as a marker of a long-term exposure to hyperglycemia, are discussed. In young adults with T1DM, cognitive function parameters fall within the age-related reference ranges, and their associations with the degree of hyperglycemia or severe hypoglycemia are not reproducible in larger samples. The analysis of neuroimaging and histological data also does not provide convincing evidence that brain abnormalities are unique to T1DM. Thus, the issue of POS (encephalopathy) in T1DM remains insufficiently studied and controversial. Current data does not allow to unequivocally accept the specific diabetic nature of POS/encephalopathy in T1D. Further studies are necessary to identify the contribution of diabetes and associated factors to the development of POS, including histological data.

KEYWORDS: Type 1 diabetes mellitus; psychoorganic; organic brain syndrome; diabetic encephalopathy; cognitive impairment; small vessel disease; magnetic resonance imaging.



ВВЕДЕНИЕ

Раннее достижение и поддержание целевых значений гликемии и гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) — основное условие профилактики и торможения прогрессирования диабетических микроангиопатий [1] для уменьшения инвалидизации, улучшения качества жизни и увеличения ее продолжительности. Непременным условием для достижения целей лечения сахарным диабетом 1 типа (СД1) является комплаентность, или осознанное выполнение пациентами рекомендаций врача и самостоятельная индивидуальная адаптация терапии [2]. Одной из групп факторов, препятствующих эффективности обучения и высокой комплаентности пациентов, могут быть сопутствующие нервно-психические заболевания, например, депрессивные и тревожные расстройства, психоорганический синдром (ПОС) (синоним — энцефалопатия [3]), которые влияют на эмоциональную и когнитивную сферы, а также поведение больных [2]. Депрессии и тревоге при сахарном диабете (СД) посвящено большое количество работ, а вот качественные исследования ПОС/энцефалопатии немногочисленны. Более того, в классификациях поражения нервной системы при СД диабетическое органическое поражение головного мозга (диабетическая энцефалопатия) отсутствует [4, 5], при этом в повседневной клинической практике диагноз «диабетическая энцефалопатия» разными специалистами используется нередко.

Органическое поражение головного мозга в принципе может быть вызвано самыми разнообразными причинами (см. далее). При анализе литературы на тему ПОС, обусловленного именно СД/гипергликемией и/или специфическими осложнениями СД, представляется целесообразным ограничиться данными по молодым пациентам с СД1, так как в старшем возрасте и тем более при СД2 к поражению центральной нервной системы (ЦНС) могут приводить другие коморбидности, накопленные в течение жизни: артериальная гипертензия (АГ), церебральный атеросклероз, хроническая болезнь почек, болезнь Альцгеймера, церебральная «болезнь мелких сосудов». Поэтому вычленив влияние собственно диабетических факторов будет крайне сложно. Поиск литературы провели в базах данных Pubmed, Medline, Google Scholar, Elibrary по указанным ключевым словам.

1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПСИХООРГАНИЧЕСКОГО СИНДРОМА, ИСТОРИЯ ВОПРОСА, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЭТИОЛОГИЯ

Современное отечественное определение ПОС гласит: «Психоорганический (органический, энцефалопатический) синдром — это состояние общей психической беспомощности со снижением памяти, сообразительности, ослаблением воли и аффективной устойчивости, снижением трудоспособности и иных возможностей адаптации. В легких случаях выявляются психопатоподобные состояния органического генеза, нерезко выраженные астенические расстройства, аффективная лабильность, ослабление инициативы. ПОС разной степени выраженности может быть резидуальным состоянием, а также расстройством, возникающим в течение прогрессивных [прогрессирующих — прим. авторов] заболе-

ваний органического происхождения. Психопатологическая симптоматика в этих случаях нередко сочетается с признаками очагового поражения головного мозга» [3]. Эти очаговые неврологические признаки имеют разную степень выраженности — от минимальных до грубых — и отчасти зависят от этиологии ПОС. Ведущие отечественные авторы отождествляют ПОС с энцефалопатией [9, 10]; мы разделяем эту точку зрения и в дальнейшем в данной публикации будем использовать эти термины как эквивалентные.

Термин «ПОС» впервые применил Э. Блэйлер в 1916 г. [8]. В дальнейшем была сформулирована диагностическая триада ПОС Вальтер-Бюэля [9]: снижение интеллекта, ухудшение памяти, недержание аффекта, т.е. широкий диапазон неспособности контролировать эмоции — от слабодушия (плаксивости и на негативные, и на позитивные события) до агрессии. Позднее отечественные авторы дополнительно включили в перечень симптомов ПОС психическую астению (снижение умственной работоспособности), вегетативные симптомы (головные боли, непереносимость жары и духоты, «укачивание» в транспорте) и метеочувствительность; считается, что метеопатический симптом (раздражительная слабость, гиперестезии при изменении атмосферного давления) коррелирует с тяжестью ПОС. Для клинически выраженного ПОС характерно ригидное, «вязкое», обстоятельное мышление, избыточное изобилием подробностями, с трудностями в осмыслении, отделении главного от второстепенного, абстрагировании [3, 10, 11]. Подчеркнем, что каждый из компонентов ПОС неспецифичен и может по отдельности встречаться при других состояниях, поэтому для постановки диагноза важно оценивать весь комплекс клинических признаков.

В отличие от отечественной классификации, в МКБ-10 единый симптомокомплекс ПОС был безосновательно расчленен на несколько рубрик: органическое расстройство личности, органическое эмоциональное лабильное расстройство и т.д., «что не может в полной мере отвечать реальным клиническим задачам» [11]. Наиболее близко к российскому пониманию ПОС в МКБ-10 стоит «органическое расстройство личности», критериями которого является наличие минимум двух из следующих типов нарушений [12]: 1) значительное необратимое изменение поведения, выражающееся преимущественно в сферах эмоций, влечений, потребностей, планирования и предвидения; 2) существенное снижение способности к целенаправленной деятельности, особенно требующей много времени или усилий; 3) эмоциональная лабильность, кратковременные приступы злости и агрессии, эйфория, апатия; 4) стремление удовлетворять потребности и влечения без учета последствий и социальных ограничений; 5) когнитивные нарушения; 6) вязкость, обстоятельность в устной и письменной речи; 7) нарушение сексуального поведения (гипо- или гиперсексуальность или изменение полового предпочтения).

Репрезентативных данных по распространенности ПОС в популяции нет. В небольшом исследовании у работающих лиц, не наблюдающихся у психиатра, частота ПОС составила 15,2% [13]. У учащихся старших классов и профессионального училища, также никогда не обращавшихся к психиатру, ПОС был выявлен в 25,9% [14]. Среди

больных преимущественно старшего возраста, госпитализированных с различными соматическими заболеваниями, частота ПОС достигает уже 34,4–35,5% [15, 16], а у госпитализированных пациентов с психическими расстройствами — 20,9–27,3% [10].

Термин «органический» означает, что психические симптомы могут объясняться самостоятельным верифицированным церебральным или системным заболеванием [17]. Отсюда следует, что «ПОС» — наднозологический термин, к его развитию может привести множество этиологических факторов: нейрохирургические операции, лучевая терапия и травмы головного мозга, сосудистые заболевания ЦНС (атеросклероз, васкулиты) и опухоли головного мозга, эпилепсия, нейроинфекции (ВИЧ-инфекция, нейросифилис, энцефалиты, тропические инфекционные и паразитарные заболевания) другие заболевания нервной системы (болезнь Вильсона-Коновалова, Паркинсона, Пика, хорея Гентингтона), экзогенные вредности (острые и хронические интоксикации, включая алкоголь и лекарства), а также такие системные заболевания, как терминальная почечная и печеночная недостаточность, системная красная волчанка и другие коллагенозы, гипотиреоз, тиреотоксикоз, гиперкортицизм и другие эндокринные и обменные заболевания, порфирия; дефицит витамина B12 [17, 18]. Кроме того, органическое поражение головного мозга может быть вызвано внутриутробным воздействием вредных факторов со стороны матери (инфекции, алкоголь, курение, прием некоторых лекарств, сильный стресс, колебания АД и температуры тела, облучение, акушерские осложнения, вызывающие гипоксию плода) [19].

2. ПСИХООРГАНИЧЕСКИЙ СИНДРОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ: ЗА И ПРОТИВ

Как следует из перечня этиологических факторов ПОС в пп. 1, гипергликемия, СД и специфические осложнения СД, т.е. микроангиопатии, прямо не упоминаются в качестве причин органических психических расстройств в МКБ10 (атеросклероз и гипогликемия не специфичны для СД, так как встречаются не только при этом заболевании). Тем не менее в отечественной и зарубежной литературе действительно используется термин «диабетическая энцефалопатия» (т.е. эквивалент ПОС диабетического генеза), хотя многие исследователи подчеркивают недостаток доказательств его существования [20–22]. Этот термин впервые предложил De Jong в 1950 г., описав клинические симптомы и гистологические изменения всего у одного подростка с юношеским СД [23]. Но уже в 1958 г. Bodechtel и Erbslöh, обсуждая патологию со стороны ЦНС при диабетической коме, указали, что «специфической диабетической энцефалопатии не существует, нет даже характерных гистологических особенностей» [24]. В 1965 г. Reske-Nielsen и соавт. представили данные аутопсии 16 пациентов с длительностью СД1 16–34 года, при жизни имевших диабетическую ретинопатию (ДР) с исходом в слепоту, а также нефропатию с почечной недостаточностью, АГ и в большинстве случаев ишемическую болезнь сердца (ИБС); кроме того, некоторые перенесли острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). Причинами смерти этих

пациентов были уремия, ишемическая болезнь сердца, острое нарушение мозгового кровообращения и тромбоэмболия легочной артерии. Гистологическая картина ЦНС у них характеризовалась демиелинизацией черепно-мозговых нервов, утолщением и фиброзом мягкой и паутинной оболочек, диффузными дегенеративными изменениями, выраженными атеросклеротическими изменениями крупных, средних и мелких артерий с формированием липидных бляшек в интиме и меди и их кальцификацией, гиалинозом артериол и утолщением базальной мембраны капилляров (УБМК); кроме того, имел место псевдокальциноз подкорковых ядер и у некоторых пациентов — очаги размягчения вещества мозга [25]. Они интерпретировали гистологическую картину как «диабетическую энцефалопатию», хотя почти все эти патологические изменения неспецифичны и встречаются при другой патологии ЦНС — в первую очередь, церебральном атеросклерозе, церебральной болезни мелких сосудов, а также декомпенсированном гипотиреозе (микседеме), нейродегенеративных заболеваниях и даже гипопаратиреозе, на что указали и сами авторы. Единственная гистологическая находка в данной работе, которая может быть отнесена к диабетическим изменениям, — это УБМК головного мозга. Более полувека УБМК считалось наиболее ранним характерным гистологическим признаком диабетической микроангиопатии, который обнаруживали не только в сетчатке и клубочках почек, но и в скелетных мышцах, коже, легких и периферии [26]. Доказывает ли наличие УБМК в ЦНС, обнаруженное Reske-Nielsen и соавт., именно диабетический генез микроангиопатии? Не вполне, ибо впоследствии УБМК было обнаружено не только при СД, но и при других заболеваниях ЦНС, например болезни Альцгеймера и даже шизофрении [27, 28]. Кроме того, некоторые полагают, что истинное УБМК можно выявить только методом электронной микроскопии [29], чего в работе [25] не могло быть выполнено.

Другие данные о патогистологической картине ЦНС при СД1 в дальнейшем практически не появлялись, за исключением отдельных сообщений об экспериментах на животных, описания секционных данных пациентов с СД1, умерших от тяжелой гипогликемии (ТГ) [30–32] и пожилых больных СД, у которых гистологическая картина определялась неспецифическим макрососудистым компонентом (атеросклероз, артериальная гипертензия (АГ)) [33]. Более крупные аутопсийные серии, которые подтвердили бы существование специфической диабетической микроангиопатии головного мозга или иных специфических изменений в ЦНС в сопоставлении со здоровым контролем, отсутствуют. Вероятно, поэтому в ведущих руководствах по СД о «диабетической энцефалопатии» не упоминается [34–37].

Несмотря на это, отечественными авторами (как правило, неврологами) постоянно используется термин «диабетическая энцефалопатия» без убедительных доказательств специфичности ее генеза, но подкрепляемый теоретическими биохимическими аргументами или нейровизуализационными исследованиями, выполненными, главным образом, у больных СД 2 типа (СД2) и демонстрирующими не специфичные для СД изменения в виде атрофии коры, расширения субарахноидальных пространств и желудочков, а также

очагов лейкоареоза, т.е. патологическими изменениями, типичными для сосудистой и альцгеймеровских деменций, болезни Пика, АГ, цереброваскулярной болезни и других [38–40]. Так, Котов С.В. и соавт. [40], полагают, что «истинно диабетическая энцефалопатия — это энцефалопатия дисметаболическая, которую проблематично отделить от прогрессирующих цереброваскулярных нарушений, обусловленных развитием диабетической ангиопатии, АГ и автономной нейропатии». С этой гипотезой нельзя не согласиться, но ее нужно доказывать. Эти авторы совершенно правильно считают, что клиника метаболической энцефалопатии «представляет... значительные трудности в дифференциальной диагностике с неврологическими и психическими заболеваниями». Однако в своей работе они констатировали диабетическую энцефалопатию у 100% молодых больных СД1, отнеся к ее симптомам не только астенический синдром (при этом без поправки на степень компенсации СД) и когнитивные нарушения (вплоть до уровня легкой деменции у 2% пациентов, без дифференцирования ее с умственной отсталостью, более вероятной у молодых людей), но и снижение настроения, инсомнию, панические атаки и даже «гипогликемии с вегетативными нарушениями и с нарушением уровня сознания». Между тем вышеперечисленные симптомы вполне могли быть обусловлены другими соматическими и психическими расстройствами, а вегетативная симптоматика гипогликемий и нарушение сознания при ТГ не имеют отношения к энцефалопатии. Другие отечественные авторы также не сомневаются в существовании органического поражения головного мозга диабетической этиологии, но не анализируют всю совокупность противоречивых литературных данных на эту тему [41–43].

Что же мы знаем на сегодня об особенностях углеводного обмена в ЦНС и их потенциальном влиянии на структуру и функции головного мозга? Если раньше головной мозг относили к инсулиннезависимым тканям, то в последние 20 лет на нейронах, в том числе отвечающих за когнитивные функции, были обнаружены рецепторы к инсулину. Исследования на животных и, в меньшей степени, у человека (чаще *ex vivo*) указывают на то, что инсулин, в отличие от прежних представлений, проникает через гематоэнцефалический барьер, влияя на функции и структуру нейронов, в первую очередь холинергических, т.е. непосредственно связанных с когнитивными функциями, а также на разрушение амилоидного бета-пептида и фосфорилирование тау-белка как ключевых биомаркеров болезни Альцгеймера. Кроме того, в ЦНС инсулин влияет на реактивность церебральных сосудов, липидный обмен и цитокины [44]. Резистентность инсулиновых рецепторов в ЦНС сопровождается нарушением описанных выше процессов и вносит вклад в патогенез нейродегенеративных заболеваний, в частности болезни Альцгеймера [45]. Подавляющее большинство этих работ посвящены механизмам повышения риска болезни Альцгеймера при СД2 [46, 47]. В экспериментах на животных показано, что нарушение инсулинового сигналинга может иметь значение в патогенезе когнитивной дисфункции не только при локальной инсулинорезистентности, но и при инсулиновой недостаточности [48, 49]. Механизм изме-

нения серого вещества под действием гипергликемии при СД1 может быть сходным с универсальными не-сосудистыми механизмами при болезни Альцгеймера: усиление полиольного пути окисления глюкозы, окислительного стресса, гликирования белков и дисбаланса кальция, что в совокупности ведет к апоптозу нейронов [20]. Предположительно, важную роль может играть недостаточность инсулина/С-пептида в тканях ЦНС, также усиливающая нейрональный апоптоз через уменьшение содержания инсулиноподобного и других ростовых факторов; интересно, что введение С-пептида крысам с экспериментальным СД1 сопровождалось снижением выраженности апоптоза нейронов гиппокампа — одного из главных регионов, задействованных в когнитивном функционировании [50].

Признаком нарушения функциональной активности коры больших полушарий при СД1 считается также увеличение латентного периода вызванных Р300 потенциалов, которое обнаруживается у пациентов, еще не имеющих микроангиопатии. Клиническая значимость этих нейрофизиологических нарушений недостаточно ясна, с уровнем HbA_{1c} они не коррелируют, что затрудняет их объяснение дисгликемией [51, 52].

В этом разделе мы кратко описали результаты патогистологических и нейробиохимических исследований головного мозга при СД1. Клинические же исследования ПОС как многокомпонентного симптомокомплекса у больных СД1, в которых оценивались бы все возможные этиологические факторы ПОС, помимо диабета, а также связь ПОС с контролем гликемии и осложнениями СД, отсутствуют. В связи с этим целесообразно рассмотреть данные литературы по каждому отдельному компоненту ПОС при СД1 — эмоциональному, астеническому и когнитивному, а далее обсудить признаки органического поражения головного мозга, выявляемые методами нейровизуализации, сопоставив их с характеристиками течения СД и когнитивными функциями.

3. КОМПОНЕНТЫ ПСИХООРГАНИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1 ТИПА

Эмоциональный компонент

Как отмечалось в пп. 1, эмоциональный компонент ПОС представлен эмоциональной лабильностью, недержанием эмоций, тревожностью, апатическим, депрессивным или, напротив, эйфорическим синдромами. В работах по психоэмоциональным нарушениям у больных СД1 не оценивалось наличие у них признаков органического поражения ЦНС, при этом сведений по изучению эмоциональной лабильности как компонента ПОС при СД1 в доступной литературе нет. В связи с этим можно говорить только о депрессивных и тревожных расстройствах как таковых, которые обнаруживаются примерно у 25 и 20% больных соответственно, т.е. существенно чаще, чем аналогичные показатели в популяции молодых взрослых без СД [53]. У больных СД1 в стационаре распространенность депрессивных расстройств достигает 20,1–57%, тревожных — 22,2–35% [54, 55]. Значимость психоэмоциональных нарушений у больных СД1 обусловлена ухудшением контроля гликемии и повышением риска ТГ и диабетического кетоацидоза (ДКА) [56–57].

Астенический компонент

Одно из проявлений ПОС — астенический синдром, характеризующийся умственной утомляемостью и снижением продуктивности без видимых причин. Его распространенность в российской популяции составляет 10–45% [58, 59], в амбулаторном звене — до 45–90% [60]. В публикациях зарубежных авторов используется более узкий термин, не эквивалентный астеническому компоненту ПОС, а именно «синдром хронической усталости», или «миалгический энцефаломиелит/энцефалопатия», распространенность которого составляет 0,2–1,3% [61, 62]. Ни в одном из этих исследований не изучался астенический синдром в рамках ПОС или у больных СД1, а также недостаточно анализировались его потенциальные многочисленные причины.

Когнитивный компонент

Когнитивные функции (КФ) — наиболее сложные функции головного мозга, с помощью которых осуществляется процесс рационального познания мира и целенаправленное взаимодействие с ним [63]. КФ включают память, внимание, речь, восприятие, гнозис (способность опознавать образы), праксис (способность формировать и использовать двигательные навыки, включая их автоматизацию), интеллект и исполнительские функции (синтетическое взаимодействие нескольких КФ для постановки цели, планирования, организации и выполнения разных видов деятельности).

По МКБ10 выделяют две клинические формы когнитивных нарушений [17, 18]:

- 1) мягкое когнитивное расстройство (МКР) — субъективно ощущаемые пациентом нарушения памяти и/или внимания, которые подтверждаются при нейропсихологическом тестировании, но не оказывающие существенного влияния на повседневную жизнь. Популяционная распространенность увеличивается с возрастом: 5–14,8% среди лиц 60–80 лет и 25–40% после 80 лет [64, 65]. Как видно из приведенных показателей, МКР — патология людей старшего возраста, поэтому у молодых больных СД1 она не изучалась;
- 2) деменция — хронический прогрессирующий синдром с нарушением ряда высших корковых функций (память, ориентировка, мышление, понимание, способность к обучению и суждениям, интеллект) вплоть до утраты навыков самообслуживания на фоне ясного сознания. Деменция, кроме ее начальной стадии, диктует необходимость посторонней помощи в повседневной деятельности. Она отмечается у 4,7–8,7% лиц старше 60 лет [65]. СД является фактором риска деменции, однако эти данные показаны для больных СД2 [66]. У больных СД1 во всех возрастных группах распространенность деменции не отличается от популяционной [67], причем связь развития деменции с уровнем HbA_{1c} не выявлена [68, 69]. Риск деменции у пациентов с СД1 старше 50 лет увеличивается при наличии депрессии (на 72%) [70], ТГ (на 66%), ДКА (более чем в 2 раза) и сочетания ТГ и ДКА в анамнезе (в 6 раз) [71–73]. Однако не во всех указанных работах делали поправку на возраст, АГ и цереброваскулярный атеросклероз, т.е. наиболее важные факторы риска деменции.

Доклиническую, т.е. бессимптомную, когнитивную дисфункцию можно выявить с помощью нейропсихологических тестов, включая количественные валидизированные шкалы и опросники [74]. По результатам применения нейропсихологических тестов предложены следующие критерии когнитивных нарушений у больных СД1 [22, 75]:

- 1) снижение показателей по валидизированным нейропсихологическим тестам в одном или нескольких из когнитивных доменов (интеллект, психомоторная эффективность, когнитивная гибкость, зрительное внимание и зрительное восприятие) **более чем на 1,5 стандартного отклонения (СО)** (примеч. — выделено авторами) в сравнении с контрольными лицами аналогичного возраста и уровня образования;
- 2) хронический когнитивный дефицит, не вызванный острой гипо- или гипергликемией;
- 3) субъективные когнитивные жалобы (не обязательно);
- 4) несоответствие критериям деменции и исключение других этиологических причин когнитивного снижения, помимо СД.

Отсутствие зависимости между ухудшением КФ у взрослых и детей с СД1 и перенесенными ТГ было показано более 20 лет назад [76, 77], причем у детей когнитивная дисфункция коррелировала с ранним началом СД, мужским полом и выраженностью гипергликемии на момент диагноза. В дальнейшем было проведено множество исследований когнитивной дисфункции при СД1. В таблице 1 представлены результаты систематических обзоров и метаанализов на эту тему, а в таблице 1а в Приложении (см. Дополнительные файлы) приведено большинство отдельных работ; в обеих таблицах указаны только статистически значимые различия. Подчеркнем, что мы сочли целесообразным включить сюда только результаты преимущественно по молодым пациентам, реже — среднего возраста, в ряде случаев по детям и подросткам, но не по больным пожилого и старческого возраста, когда на КФ могут повлиять возрастные изменения и нажитые коморбидности.

На первый взгляд, данные таблиц 1 и 1А (Приложение, см. Дополнительные файлы) указывают на худшее состояние многих доменов когнитивной сферы у молодых больных СД1. Однако при анализе количественных показателей (в таблицах не приведены) обращает на себя внимание, что ни в одном крупном исследовании не было получено снижения КФ более чем на 1,5 СО от соответствующих показателей у здоровых лиц (см. критерии выше). В метаанализах эти различия были выражены еще меньше и не превышали 0,3–0,7 СО. Подобное когнитивное снижение, будучи статистически значимым, вряд ли может быть значимым клинически, то есть отражаться на повседневных видах активности. По этой причине мы не полагаем убедительным мнение некоторых авторов, которые считают, что эти небольшие нарушения ухудшают комплаентность к лечению СД или сказываются на других видах деятельности [86]. Во-первых, нарушение повседневной активности отмечается только при деменции, которая у этих пациентов отсутствует, во-вторых, показатели повседневной активности и комплаентности в этих работах не изучались в принципе.

Таблица 1. Метаанализы и систематические обзоры состояния когнитивных функций у больных сахарным диабетом 1 типа

Авторы, исследования, n больных СД1/ здоровых, возраст	Основные результаты у больных СД1 (в сравнении со здоровыми сверстниками, если не указано другое)
Метаанализы	
Brands и соавт. [78] 33 исследования 977/914, 18–55 лет	Хуже IQ, психомоторная эффективность, зрительное внимание и восприятие, устойчивость внимания, когнитивная гибкость, скорость обработки информации. Нет ассоциации КФ с анамнезом ТГ и плохим гликемическим контролем
Gaudieri и соавт. [79] 15 исследований 1029/751, <18 лет	Хуже IQ, внимание, исполнительные функции, зрительно-моторная координация, успеваемость, скорость обработки информации, психомоторные функции. Хуже IQ, успеваемость, зрительно-моторная координация, но лучше показатели зрительной памяти и обучения у больных с ТГ в анамнезе. Хуже обучаемость, память, внимание, исполнительные функции, успеваемость, IQ у больных с возрастом манифестации СД до 4–6 лет в сравнении с более поздним возрастом манифестации. Хуже память, научение, внимание, исполнительные функции, IQ, психомоторная эффективность, зрительно-моторная координация у больных с ранней манифестацией, в сравнении со здоровыми сверстниками. Хуже память, зрительное обучение, IQ, двигательная скорость, зрительно-моторная координация у больных с поздней манифестацией в сравнении со здоровыми сверстниками
Naguib и соавт. [80] 24 исследования 894/758, ≤19 лет	Хуже зрительно-пространственные способности, устойчивость внимания, общий, невербальный и вербальный IQ, замедление двигательной скорости, письма, чтения. Хуже краткосрочная память у больных с ТГ в анамнезе. Нет ассоциации КФ с возрастом манифестации
Blasetti и соавт. [81] 12 исследований 1001/389, 5–19 лет	Хуже память, внимание, способность к обучению у больных с ТГ в анамнезе в сравнении со здоровыми сверстниками и больными без ТГ (в 8 из 12 исследований)
Tonoli и соавт. [82] 55 исследований НД/НД, 4–42 года	Хуже общий IQ и двигательная скорость у больных до 18 лет, хуже пространственная память, общий IQ, исполнительные функции, двигательная скорость у больных после 18 лет. Отсутствие влияния ТГ на КФ до 18 лет. Хуже исполнительные функции, память, двигательная скорость у больных старше 18 лет с ТГ в анамнезе по сравнению с больными без анамнеза ТГ. Отрицательная обратная связь между памятью и уровнем гликемического контроля. Хуже внимание, пространственная память, координация, концентрация, IQ у больных с ДР. Хуже вербальный IQ, память, пространственная память, исполнительные функции у больных до 18 лет при ранней манифестации
He и соавт. [83] 19 исследований 1355/696; 4–18 лет	Хуже общий IQ и психомоторная скорость. Хуже память у больных с ТГ в анамнезе в сочетании с HbA _{1c} >8%. Нет ассоциации между КФ и возрастом первой ТГ (до или после 7 лет)
Систематические обзоры	
Moheet и соавт. [84] 4 исследования 312/257, 12–49 лет	Хуже IQ, внимание, когнитивная гибкость, зрительное восприятие и скорость обработки информации у больных моложе 50 лет в сравнении со здоровыми сверстниками. Нет ассоциации между КФ и наличием ТГ и их числом в анамнезе. Худшие показатели пространственного IQ и отсроченного воспроизведения информации у больных с первой ТГ до 5 лет. Замедление двигательной скорости и худшие показатели психомоторной эффективности у больных с HbA _{1c} >8,8%, чем <7,4%
Li и соавт. [85] 59 исследований НД/НД, 4–60,9 года	Худшие показатели исполнительных функций, памяти, вербального IQ, академической успеваемости, замедление скорости реакции у больных до 22 лет в сравнении со здоровыми сверстниками. Хуже КФ у больных с ДКА при манифестации в сравнении с пациентами с манифестацией без ДКА. Нет ассоциации КН с ТГ в анамнезе. Нет ассоциации КН с ДР Хуже невербальный IQ у молодых больных с возрастом манифестации до 7 лет

Примечание. ДКА — диабетический кетоацидоз; ДР — диабетическая ретинопатия; КФ — когнитивные функции; НД — нет данных; ТГ — тяжелая гипогликемия; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; IQ — коэффициент интеллекта (шкала Векслера или тест Стэнфорда-Бине).

Таким образом, показатели КФ молодых больных СД1 попадают в диапазон средних значений возрастной нормы, а минимальные статистические различия в уровне IQ, скорости обработки информации, внимания и памяти (как короткой, так и долгосрочной) не являются клинически значимыми и не ассоциированы с биологическими характеристиками течения СД, такими как ТГ, ДКА и длительность СД [78, 87–91]. В ряде работ ассоциация минимально выраженной когнитивной дисфункции с гипергликемией отмечалась только в смешанных возрастных группах подростков и взрослых больных СД1 [92, 93]. При исключении из анализа подростков эта ассоциация исчезала [78, 87, 94], что может указывать на улучшение компенсаторных возможностей головного мозга после завершения формирования его структур, т.е. у взрослых. С другой стороны, в исследовании компенсации СД1 и его осложнений с продолжением (DCCT-EDIC) [95] была выявлена значимая ассоциация между небольшой когнитивной дисфункцией (нарушение скорости движений и психомоторной эффективности) и хронической гипергликемией у взрослых пациентов с СД1 молодого и среднего возраста.

Таким образом, не исключено, что риск когнитивного дефицита увеличивается в периоды особой уязвимости мозга: 1) при манифестации СД1, особенно с тяжелого ДКА, до 5–7 лет (период незрелости мозга) и 2) на фоне старения, когда присоединяются возрастные нейродегенеративные изменения и другие этиологические факторы когнитивной дисфункции [20, 96–99]. Но и в отношении ранней манифестации СД1 данные достаточно противоречивы: часть исследований не подтверждает ее влияния на когнитивные способности детей [77, 80, 83, 100–107], в то время как в других получены худшие показатели обучаемости, рабочей памяти, внимательности, успеваемости и интеллекта [79, 82, 91, 108–111]. У молодых взрослых, больных СД1, худшие показатели вербального IQ при ранней манифестации были обнаружены только в одном исследовании [97, 112] и не подтвердились в остальных работах [87, 113]. Наконец, самое крупное проспективное исследование [87, 93, 107] не выявило ассоциации когнитивных нарушений с возрастом манифестации СД1.

У взрослых пациентов с СД1 молодого и среднего возраста ТГ и ДКА не ассоциированы с ухудшением когнитивных функций [78, 87, 98, 95, 112, 114–119], в то время как у детей, перенесших ТГ, метаанализы выявляют ухудшение памяти, внимания и вербального IQ, а у перенесших ДКА — снижение общего IQ [79–81, 83, 91, 116–121]. Как и в случае влияния гипергликемии в целом, основное неблагоприятное влияние острых осложнений СД, по-видимому, реализуется именно в детстве, в период, когда мозг не закончил созревание.

Что касается диабетической ретинопатии (ДР) как предположительного коррелята микроангиопатических изменений в ЦНС, то ряд авторов показали, что пролиферативная ДР наряду с автономной нейропатией, систолическим АД, длительностью СД и худшим гликемическим контролем являлась предиктором когнитивных нарушений у больных СД1 молодого и среднего возраста [82, 93, 95, 98, 112, 117, 118]. С другой стороны, крупный систематический обзор исследований у больных 6–60 лет [85] и исследование у молодых больных [97, 112] ассоциации между когнитивной дисфункцией и ДР не подтвердили.

4. ИЗМЕНЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1 ТИПА, ВЫЯВЛЕННЫЕ МЕТОДАМИ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ, И ИХ КЛИНИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯТЫ

Методики нейровизуализации и их ограничения применительно к рассматриваемой теме

Сравнительный анализ результатов исследований с применением нейровизуализации у больных СД1 затруднен тем, что она проводилась с использованием аппаратов разной мощности (0,5–3 Тесла) и в разных возрастных группах. Следует подчеркнуть, что даже при применении одного и того же метода могут использоваться разные настройки, что в совокупности с индивидуальными анатомическими особенностями строения мозга и отсутствием стандартизованного подхода к оценке результатов нейровизуализации мешает сопоставлению разных исследований [122]. Некоторые авторы полагают, что достоверными могут быть только данные сравнения одного и того же пациента на одном и том же оборудовании, в связи с чем больший интерес представляют исследования в динамике, которые будут обсуждаться далее.

Сравнение объемов структур ЦНС при СД1 и у здоровых лиц

Описано несколько структур серого вещества, объем которых у взрослых больных СД1 меньше, чем у здоровых сверстников: правый гиппокамп [91, 94, 123], правые и левые таламусы [91, 123] и скорлупа [123, 124]. В исследованиях на малых выборках отмечалось уменьшение объемов серого вещества ряда других отделов головного мозга, однако в более крупных выборках эти результаты не воспроизводились [125, 126]. В метаанализах различия между взрослыми пациентами с СД1 и здоровыми лицами были получены только по объему таламусов [127–129]. Что касается объемов белого вещества, то ряд авторов также отмечает их уменьшение у больных СД1 18–45 лет в сравнении со здоровыми сверстниками [91, 94, 130].

У детей и подростков с СД1 суммарные объемы серого и белого вещества не отличаются от таковых у здоровых сверстников ни в проспективных исследованиях [131–136], ни в метаанализах [127–129], но выявлен меньший объем левого клина по данным 2 исследований и метаанализа [99, 129, 133–136].

Данные систематических обзоров и метаанализов нейровизуализирующих методов исследований (преимущественно различных вариантов МРТ, включая воксельную морфометрию) у больных СД1 представлены в таблице 2, а данные конкретных исследований — в таблице 2А в Приложении (см. Дополнительные файлы).

Связаны ли изменения объемов серого вещества с когнитивными нарушениями? У детей 4–10 лет с СД1 уровень общего IQ положительно коррелировал с объемом правой средней височной извилины [126] и фракционной анизотропией белого вещества правой верхней височной извилины и теменной области [105]. Однако на большей выборке пациентов корреляции IQ со структурами серого вещества найдено не было [133]. В другом исследовании малой группы подростков с СД1 когнитивные параметры также не коррелировали с объемами серого и белого веществ [99]. В отличие от этого, у взрослых больных СД1 выявлена положительная корреляция

Таблица 2. Метаанализы и систематические обзоры нейровизуализационных данных у больных сахарным диабетом 1 типа

Авторы, число исследований, n больных СД1/здоровых, возраст	Основные результаты у больных СД1 (в сравнении со здоровыми сверстниками, если не указано другое)
Метаанализы	
Moulton и соавт., [127] 10 исследований 613/375, 26,6 года	Стандартная МРТ: нет различий в объемах мозга, СВ, гиппокампов. Воксельная морфометрия меньше объем таламусов у взрослых (18–48 лет) больных, но не у детей (7–17 лет) в сравнении со здоровыми. Отсутствие различий в других структурах СВ головного мозга
Liu и соавт. [128] 6 исследований 414/216, 7–40,6 года	Воксельная морфометрия Меньше объем СВ левых дорсолатеральных верхней и средней лобных извилин в 5 из 6 исследований. Меньше объем СВ правых язычной извилины, мозжечка, предклинья, левых нижней и средней височных извилин в 4 из 6 исследований. Нет ассоциации изменений объемов СВ с возрастом, ДД, HbA_{1c}
Yu и соавт. [129] 7 исследований 509/351, 23,7±3,8 года	Воксельная морфометрия Меньше объем СВ правой средней височной доли и левого клина. Нет ассоциации объема СВ с ДД и HbA_{1c}
Систематические обзоры	
Pourabbasi и соавт., [137] 11 исследований, 710/333, 3–21 год	Поражение различных структур СВ и БВ у детей и подростков. Ассоциация гипергликемии со структурными изменениями мозга (описаны для каждого отдельного исследования в таблице 2А в Приложении, см. Дополнительные файлы)
Dolatshahi и соавт., [138] 19 исследований, -/-	Диффузионно-тензорная визуализация Ниже значения ФА БВ в оптической лучистости, лучистой короне, мозолистом теле, лобных, теменных и височных областях у взрослых. Незначительные различия или непостоянный характер изменений ФА БВ у несовершеннолетних. Связь структурных изменений с возрастом, гипергликемией, ДКА, КФ

Примечание. БВ — белое вещество головного мозга; ДД — длительность СД1; ДКА — диабетический кетоацидоз; КФ — когнитивные функции; МРТ — магнитно-резонансная томография; СВ — серое вещество головного мозга; ТГ — тяжелая гипогликемия; ФА — фракционная анизотропия; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

между объемом серого вещества и вниманием и скоростью обработки информации [123, 124], между объемами белого вещества и исполнительными функциями, вниманием и скоростью обработки информации [139], а также между фракционной анизотропией белого вещества и памятью [140], вниманием [141], исполнительными функциями и скоростью обработки информации [141–143]. Однако в каждом исследовании эти структуры разные, они не совпадают и не воспроизводятся, а в метаанализах ассоциации и вовсе не подтверждаются.

Влияние гипер- и гипогликемии на структуры головного мозга

Несмотря на то, что во многих исследованиях выявлены различия в объемах структур серого вещества головного мозга в зависимости от уровня HbA_{1c}/гипергликемии, в каждом отдельном исследовании эти структуры опять-таки были совершенно разными, т.е. не совпадали [92, 99, 105, 125, 132, 143, 144]. Лишь две работы показали отрицательную корреляцию HbA_{1c} с объемом правой

гиппокампальной извилины [126, 136]. Неудивительно, что при столь разнородных данных в метаанализах связь между объемами серого вещества в различных отделах ЦНС и контролем гликемии не подтвердилась [128, 129].

Если проанализировать косвенные характеристикикумулятивного воздействия гипергликемии — длительность СД и его раннюю манифестацию, то Mazaika и соавт. [134] выявили увеличение сглаженности поверхности коры головного мозга у детей 4–8 лет с СД1, но являются ли эти изменения стойкими или исчезают по мере созревания мозга, осталось неясным [135, 136, 145]. Не подтвердилось в динамике и увеличение объема белого вещества левого предклинья у детей 7–17 лет [131, 132]. Ранняя детская манифестация СД1 не сопровождалась структурными изменениями ЦНС у повзрослевших пациентов [146–148]. С длительностью СД1 у взрослых объем серого вещества правых прилежащего ядра и таламуса коррелировал лишь в одном крупном исследовании [124], а метаанализы не показали связи между длительностью заболевания и объемами структур ЦНС [128, 129].

Парадоксально, что у детей манифестация СД1 с ДКА сопровождалась увеличением объемов серого и белого вещества, но при более длительном наблюдении, независимо от типа манифестации, они уменьшались, отчасти коррелируя с неудовлетворительным метаболическим контролем [133, 135, 136].

У взрослых больных СД1 наличие ТГ в анамнезе ассоциировано с меньшими объемами серого вещества таламусов [91] и левой задней доли мозжечка [144], без существенных изменений объемов белого вещества [90]. У детей же в проспективном исследовании влияние ТГ на объемы серого вещества отсутствовало, а объем белого вещества при наличии ТГ в анамнезе был снижен [131, 132].

Таким образом, данные о влиянии дисгликемии на объемы различных структур головного мозга остаются противоречивыми и плохо воспроизводимыми, что не позволяет выявить закономерности.

Состояние микрососудистого русла и структурные изменения ЦНС

Сосуды сетчатки и головного мозга имеют общие анатомические, эмбриологические и физиологические характеристики [149], поэтому было высказано предположение, что патология сосудов сетчатки у больных СД1 отражает изменения микрососудистого русла в ЦНС. В поддержку этой точки зрения часто ссылаются на серию публикаций Wong TY и соавт. [150–152], которые показали более частые (в 1,4–4,2 раза) когнитивные нарушения и более выраженные изменения на МРТ у пациентов с любой стадией ДР. Однако эти работы имеют несколько методологических погрешностей, затрудняющих интерпретацию, в частности, в них не указан тип СД, а обследованная когорта включала, в том числе, пациентов пожилого возраста. Это, как уже отмечалось, не позволяет отделить влияние СД как такового на ЦНС от эффектов возраста и макрососудистых заболеваний, т.е. артериальной гипертензии и атеросклероза. Выявленная в небольших когортах взрослых больных ассоциация структурных изменений головного мозга с ДР [144, 147] не подтвердилась ни в одном крупном исследовании ни в отношении серого [124, 153], ни в отношении белого вещества [90].

У пациентов с СД1 обнаружено как увеличение, так и снижение перфузии головного мозга в сравнении со здоровыми лицами, в мозжечке, лобных и лобно-височных отделах, коррелировавшие с высоким уровнем HbA_{1c} и диабетическими микроангиопатиями [154–156]. Разнонаправленность выявленных изменений церебрального кровотока затрудняет интерпретацию этих результатов, а малые группы пациентов делают их недостаточно статистически мощными. Представляют интерес отечественные работы о нарушении ауторегуляции мозгового кровотока у больных с длительностью СД1 более 5 лет, обусловленном дисфункцией механизмов ауторегуляции сосудистого тонуса, но не структурными атеросклеротическими изменениями [157, 158]. В другой работе [159] методом контрастной и бесконтрастной МРТ у пациентов с СД1 и когнитивной дисфункцией было найдено уменьшение скорости кровотока в белом и сером веществе затылочной, лобных и височных долей, а также скорлупы по сравнению с пациентами без когнитивных нарушений, причем показатели перфузии коры коррелировали с гипер- и гипогликемией, индексами вариабельности глике-

мии и скоростью ее изменения, а также длительностью СД, наличием АГ и гиперхолестеринемии. Однако недостаток информации, представленной в данной публикации (например, не указаны методы оценки когнитивных функций, не проведен многофакторный анализ), также не позволял надежно интерпретировать полученные результаты.

В настоящее время активно изучается церебральная болезнь мелких сосудов (БМС) (англ. small vessel disease) — группа патологических процессов, приводящих к поражению мелких артерий, артериол, венул и капилляров [122]. В отечественной литературе ее называют церебральной микроангиопатией, хронической ишемией головного мозга и дисциркуляторной энцефалопатией [160]. БМС — этиологически неоднородное состояние, в генезе которого ведущую роль играет АГ, артериолосклероз и традиционные сердечно-сосудистые факторы риска, а также амилоидная ангиопатия, генетические заболевания, коллагеноз вен, воспалительные и иммунные заболевания сосудов [160, 161]. Распространенность БМС среди клинически здоровых лиц в возрасте 44–48 лет составляет 50% [162], старше 65 лет — до 100%. Из перечисленного очевидно, что БМС в большинстве случаев — это патология, ассоциированная с возрастом (за исключением генетических синдромов). Диапазон ее клинических проявлений варьирует от отсутствия симптоматики до серьезной когнитивной дисфункции и инсульта, а к нейровизуализационным признакам относятся небольшие подкорковые и лакунарные инфаркты, лейкоареоз, расширение периваскулярных пространств, микрокровоизлияния, в дальнейшем — субатрофия коры. Разницы в распространенности лейкоареоза у молодых больных с СД1 и без него не обнаружено, причем даже выраженные когнитивные нарушения у этих пациентов не связаны с изолированным лейкоареозом [90, 94]. Более чувствительным маркером патологии капилляров по данным нейровизуализации (МРТ, T2 режим) считаются «микрокровоизлияния, указывающие на повышенную проницаемость сосудистой стенки» [163]. В малых выборках у больных СД1 с пролиферативной ДР 30–60 лет микрокровоизлияния в ЦНС действительно встречались чаще, чем у больных без ДР, причем их количество увеличивалось при $HbA_{1c} \geq 7,2\%$ [164, 165]. В более крупном исследовании у больных СД1 33–45 лет ассоциацию БМС в виде микрокровоизлияний и гиперинтенсивности белого вещества с ДР и уровнем HbA_{1c} подтвердить не удалось [166, 167], хотя микрокровоизлияния и гиперинтенсивность белого вещества при СД1 в целом встречались чаще, чем у здоровых, и коррелировали с систолической АГ и возрастом [166]. В многофакторном анализе с поправкой на возраст, систолическое АД, альбуминурию и уровень HbA_{1c} пролиферативная ДР была независимо ассоциирована с БМС (ОШ 2,57, 95% ДИ 1,04–6,35), хотя суммарный балл ретинопатии во всем диапазоне ее степени тяжести такой корреляции не демонстрировал [168].

Поскольку БМС обнаруживается как у клинически здоровых лиц, так и у больных СД1, ее нейровизуализационные признаки вряд ли можно рассматривать как специфический маркер диабетического повреждения микрососудов головного мозга. Более того, часть авторов склонна считать, что, несмотря на название, нейровизуализационные признаки БМС обусловлены не поражением капилляров, а только изменениями паренхимы головного мозга [161, 169, 170].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В повседневной врачебной практике одной из причин низкой комплаентности, препятствующей достижению целевого контроля гликемии, нередко считается «диабетическая энцефалопатия», причем этот «ярлык» присваивается пациентам, которые могут иметь десятки других причин не выполнять рекомендации врача, начиная от разнообразных психических расстройств — депрессивных, тревожных, фобий гипогликемий, расстройств приема пищи, хронических психозов и особенно расстройств личности (психопатий) и заканчивая отсутствием эффективной коммуникации врача с пациентом.

Однако если опираться строго на научные исследования, то вопрос о том, как именно органическое поражение головного мозга (ПОС, или энцефалопатия) влияет на течение и эффективность лечения СД1, и наоборот, как СД1 влияет на высшие психические функции, остается открытым. Как мы постарались показать в данном обзоре, научные факты, включая доклинические и клинические исследования, весьма противоречивы, недостаточны и плохо воспроизводимы. Несмотря на статистические отличия от здоровых лиц, когнитивные функции у молодых больных СД1 находятся практически в пределах возрастных норм. Нет окончательного ответа на вопрос о существовании специфического диабетического генеза ПОС, так как ни в одном клиническом исследовании у больных СД1 не изучались другие возможные этиологические факторы ПОС и их вклад в когнитивный дисбаланс и особенности течения СД. Иными словами, сомнения в существовании ПОС/энцефалопатии у части больных СД1 (как и вообще у всех людей) нет, а вот убедительные доказательства ее диабетической этиологии, на наш взгляд, пока недостаточны, так как при оценке когнитивных функций у больных СД1 не учитывались другие потенциальные причинные факторы, начиная

от депрессии и кончая множественными экзогенными вредностями. При констатации определенного когнитивного снижения, особенно у пациентов с ранней манифестацией СД1, не исследован вопрос о возможной роли психологических факторов — многие дети и подростки с СД1 нередко растут в сложном психологическом окружении, с недостаточной социализацией, в условиях стигматизации со стороны сверстников и сниженными «по гуманным соображениям» требованиями со стороны учителей; все это может сопровождаться худшим развитием когнитивных способностей.

Наконец, отсутствует самое важное подтверждение диабетического характера ПОС — сравнительные гистологические исследования, которые могли бы выявить (или не выявить) специфические изменения морфологии микрососудистого русла в ЦНС — подобно тому, как существует совершенно специфическая морфологическая картина ДР и нефропатии. Все эти аспекты чрезвычайно интересного раздела, находящегося на стыке диабетологии, психиатрии и неврологии, требуют дальнейшего изучения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена без привлечения дополнительных источников финансирования по инициативе авторов.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Старостина Е.Г. — концепция и дизайн публикации, анализ данных и интерпретация результатов, редактирование текста, утверждение итоговой версии рукописи; Котова Т.С. — поиск литературы, анализ данных и интерпретация результатов, написание текста. Оба автора одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающее надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

Список литературы см. в дополнительных файлах электронной версии статьи.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Котова Татьяна Сергеевна**, аспирант [Tatyana S. Kotova, PhD student]; адрес: Россия, 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2 [61/2, Schepkina street, 129110 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-8873-5301>; eLibrary SPIN: 4746-9517; e-mail: dr.tanya@inbox.ru

Старостина Елена Георгиевна, д.м.н., профессор [Elena G. Starostina, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3328-2812>; ResearcherID: C-9409-2014; Scopus Author ID: 7003980023; eLibrary SPIN: 6977-0793; e-mail: elena.starostina@rambler.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Старостина Е.Г., Котова Т.С. Психоорганический синдром при сахарном диабете 1 типа: осложнение диабета или сопутствующая патология? Обзор литературы // *Сахарный диабет*. — 2025. — Т. 28. — №3. — С. 274-283. doi: <https://doi.org/https://doi.org/10.14341/DM13294>

TO CITE THIS ARTICLE:

Starostina EG, Kotova TS. Psychoorganic syndrome in type 1 diabetes mellitus: a concomitant disease or a complication of diabetes? (Review). *Diabetes Mellitus*. 2025;28(3):274-283. doi: <https://doi.org/https://doi.org/10.14341/DM13294>