

ОСОБЕННОСТИ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА С ПСИХООРГАНИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ



© Е.Г. Старостина, Т.С. Котова*

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

ОБОСНОВАНИЕ. Термин диабетическая энцефалопатия (или психоорганический синдром (ПОС) диабетического генеза) отсутствует в современных классификациях осложнений сахарного диабета (СД), но периодически применяется исследователями и врачами, между тем, доказательства его существования неубедительны и противоречивы.

ЦЕЛЬ. Выявить эпидемиологические, анамнестические, клинико-лабораторные и психологические характеристики молодых больных СД1 с ПОС и оценить его связь с факторами, специфическими и неспецифическими для СД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В одноцентровое поперечное исследование последовательно включали стационарных пациентов с СД1 18–45 лет с длительностью заболевания >1 года, не имеющих критериев исключения (беременность, состояния, препятствующие тестированию или заболевания, приводящие к органическому поражению головного мозга (ГМ)). Помимо клинико-лабораторного обследования оценивали когнитивные функции (шкалы MMSE, Рощин-Балашовой-Корсаковой, Векслера, корректурная проба, методика расстановки цифр) и эмоционально-личностные характеристики (опросник многостороннего исследования личности ММИЛ, шкала депрессии CES-D). Клинический диагноз ПОС ставил психиатр. В однофакторном анализе различия между пациентами с ПОС и без него тестированы методом Манна-Уитни и χ^2 . Для поиска характеристик, независимо ассоциированных с ПОС, выполнили многофакторный регрессионный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Включено 122 пациента (из них 60 мужчин) 18–40 лет с длительностью заболевания 1–27 лет, возрастом манифестации 1–32 года, уровнем гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) $9,5 \pm 2,5\%$ (5,1–20,6%). ПОС клинически диагностирован у 30 пациентов (24,6%). В однофакторном анализе пациенты с ПОС, в сравнении с пациентами без ПОС, были старше, чаще имели диабетическую ретинопатию, тяжелые гипогликемии в анамнезе, артериальную гипертензию (АГ), текущую депрессию и более выраженное снижение когнитивных функций за счет рабочей памяти, внимательности, зрительно-пространственной ориентации, анализа и синтеза, обобщения, скорости выполнения заданий. Различий по полу, возрасту манифестации, длительности СД, уровню HbA_{1c} , частоте диабетического кетоацидоза не было. Среди возможных этиологических факторов в группе ПОС чаще встречались тяжелые инфекции (13,3% и 0%, $p=0,003$), перинатальные вредности (60,7% и 43%, $p=0,006$), контролируемая АГ (33,3% и 13%, $p=0,012$), но наибольшая разница между группами отмечалась для комбинации недиабетических факторов (63,3 и 28,3%, $p=0,001$), особенно черепно-мозговых травм, злоупотребления алкоголем, перинатальных повреждений, тяжелых инфекций, АГ. Многофакторный анализ подтвердил значимость именно комбинации недиабетических повреждающих факторов в генезе ПОС (отношение шансов [ОШ] 1,8, 95%ДИ 1,0–3,1, $p=0,043$), а также установил независимую прямую ассоциацию ПОС с депрессией, диастолическим артериальным давлением и обратную ассоциацию с интеллектуальной сложностью выполняемой профессии. Многофакторная регрессия не подтвердила независимой ассоциации ПОС ни с одним из потенциальных диабетических факторов повреждения ГМ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Результаты не подтверждают специфический диабетический генез ПОС при СД1 и, вероятно, позволяют расценивать ПОС (энцефалопатию) у больных СД1 как полиэтиологическое коморбидное состояние преимущественно экзогенного происхождения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 1 типа; психоорганический синдром; диабетическая энцефалопатия; когнитивные нарушения; депрессия; осложнения диабета.

CHARACTERISTICS OF TYPE 1 DIABETIC PATIENTS WITH PSYCHOORGANIC SYNDROME

© Elena G. Starostina, Tatyana S. Kotova*

Moscow Regional Clinical and Research Institute, Moscow, Russia

BACKGROUND: The term “diabetic encephalopathy” or psychoorganic syndrome (POS) of diabetic origin) does not appear in current classifications of diabetic complications but is eventually used by researchers and physicians. However, evidence for its existence has been scarce and contradictory.

AIM: To identify epidemiological, anamnestic, clinical and psychological characteristics of POS in young patients with T1DM and to assess its possible association with factors specific and non-specific for diabetes.

METHODS: This single center, cross-sectional study consecutively enrolled T1DM in-patients aged 18 to 45 years with >1 year diabetes duration, without exclusion criteria (pregnancy, conditions hindering testing, and comorbidities that could cause organic brain damage). The clinical diagnosis of POS was made by a psychiatrist. In addition to clinical and laboratory examinations, cognitive functions (MMSE, Roshchina-Balashova-Korsakova scales, Wechsler, proofreading, and digit span tests) and



emotional/personality characteristics (Multiple Minnesota Personality Inventory [MMPI] and CES-D depression scale) were assessed. In the univariate analysis, differences between patients with and without POS were tested with Mann-Whitney and χ^2 tests. Multivariate regression analysis was performed to identify characteristics independently associated with POS.

RESULTS: The study consecutively recruited 122 patients with T1DM (60 men) aged 18 to 40 years with diabetes duration of 1 to 27 years, age of onset 1 to 32 years, and glycated hemoglobin (HbA_{1c}) level of $9.5 \pm 2.5\%$ (range, 5.1 to 20.6%). POS was clinically diagnosed in 30 patients (24.6%). In the univariate analysis, patients with POS, compared to those without POS, were older, had higher prevalence of diabetic retinopathy, past history of severe hypoglycemia, arterial hypertension (AH), current depression, and a more pronounced decline in cognitive functions (mainly working memory, attention, visospatial skills, analysis and synthesis, generalization, and speed of task completion). There were no differences in sex ratio, age of onset and duration of diabetes, HbA_{1c} levels, and past history of diabetic ketoacidosis. Among the possible etiologies in the POS group compared to the non-POS group, severe infections (13.3 and 0%, $p=0.003$), prenatal injuries (60.7 and 43%, $p=0.006$), and controlled AH (33.3 and 13%, $p=0.012$) were more common. The biggest difference between-group was found for a combination of factors unrelated to diabetes (63.3 and 28.3%, $p=0.001$), especially brain trauma, alcohol abuse, perinatal injuries, severe infections, and AH. The multivariate analysis confirmed the significance of the combination of non-diabetic brain damaging factors in POS etiology (odds ratio [OR] 1.8, 95%CI 1.0–3.1, $p=0.043$), and revealed independent associations of POS with depression, diastolic blood pressure, and an inverse association with occupational mental complexity (OR 0.7, 95%CI 0.4–1.0, $p=0.076$). The multivariate regression did not confirm an independent association of POS with any of the potential diabetes-related factors of brain damage.

CONCLUSION: The results obtained do not confirm the specific diabetic etiology of POS in T1DM and probably allow considering POS (encephalopathy) in patients with T1DM to be rather a multicausative comorbid condition of mostly exogenous origin.

KEYWORDS: type 1 diabetes mellitus; psychoorganic syndrome; organic brain syndrome; diabetic encephalopathy; cognitive impairment; depression; diabetic complications.

ОБОСНОВАНИЕ

В практической деятельности некоторые врачи связывают неудовлетворительные результаты лечения сахарного диабета (СД) с повреждением головного мозга (ГМ) диабетического генеза как одной из причин. Известно, что органическое поражение ГМ (энцефалопатия, психоорганический синдром (ПОС)) может развиваться под действием множества повреждающих центральную нервную систему (ГМ) экзогенных и эндогенных факторов и заболеваний [1, 2], поэтому термин «ПОС», как и «энцефалопатия», неоднозначен. Термин «диабетическая энцефалопатия» периодически продолжает использоваться в отечественной и зарубежной литературе и клинической практике [3–10]. Однако доказательства его существования сомнительны, многие аспекты не изучены, научные данные о возможном влиянии контроля гликемии, острых и хронических осложнений СД на ГМ крайне противоречивы, что мы подробно проанализировали ранее [11]. Ни в одной из современных классификаций осложнений СД энцефалопатии нет [12, 13]. Среди возможных эндокринных и метаболических причин органических психических расстройств в МКБ10 СД прямо не указан [2]. В работах говорят о диабетической энцефалопатии, ссылаясь на неспецифические для СД находки [3, 9, 10] или данные по больным СД 2 типа (СД2) [5, 9, 10], а также на основании когнитивных нарушений, астенической симптоматики и изменения настроения без анализа сопутствующей патологии и осмотра психиатра [4].

ПОС проявляется сочетанием трех основных компонентов — когнитивными, эмоциональными и астеническими симптомами (под последними имеется в виду умственная/психическая астения). Исследования с одновременной оценкой этих трех компонентов, а также всего возможного спектра этиологических факторов ПОС, включая недиабетические, при СД 1 типа (СД1) отсутствуют.

Влияние связанных с СД факторов на развитие ПОС изучалось в основном у больных СД2 среднего и пожилого возраста [14]. Результаты этих исследований затруднительно интерпретировать, поскольку включенные в них пациенты имели возраст-ассоциированные заболевания, такие как коморбидные артериальная гипертензия (АГ) и атеросклероз церебральных сосудов, которые сами по себе могут вызвать органическое поражение ГМ. Следовательно, возможную связь ПОС с характеристиками именно СД было бы методологически верно исследовать у молодых пациентов с СД1 без других заболеваний, потенциально ведущих к ПОС. Именно в этой группе больных целесообразно изучить распространенность ПОС, его возможные экзогенные этиологические причины недиабетического характера и связь с диабетическими факторами — хронической гипергликемией, возрастом начала и длительностью СД, перенесенными эпизодами диабетического кетоацидоза (ДКА) и тяжелыми гипогликемиями (ТГ), диабетической ретинопатией (ДР) как предположительным маркером микроангиопатии ГМ.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить эпидемиологические, анамнестические, клинико-лабораторные и психологические характеристики у молодых больных СД1 с ПОС и оценить его возможную связь с факторами, специфическими и не специфическими для СД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Одноцентровое поисковое исследование поперечного типа проводилось в отделении терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» в течение двух лет. Для набора

репрезентативной выборки в исследование были последовательно включены все поступающие в отделение мужчины и женщины с СД1 длительностью более 1 года, в возрасте 18–45 лет, давшие информированное согласие на участие. В исследование не включали беременных, больных с состояниями, препятствующими тестированию (например, выраженное снижение остроты зрения, недостаточное знание русского языка) и сопутствующими метаболическими или сосудистыми нарушениями, которые могут вызвать органическое поражение ГМ (декомпенсированный гипотиреоз, уремия, диагноз атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и т.д.).

Все больные, соответствующие критериям включения/исключения, прошли стандартное клинико-лабораторное обследование согласно алгоритмам медицинской помощи при СД1 [15] с тщательным сбором анамнеза, включая все возможные повреждающие ГМ факторы как диабетического, так и недиабетического генеза. Уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (анализатор Capillarys 2 Flex Piercing, SEBIA, Франция, норма 4,3–6,0%). Осложнения СД диагностировали в соответствии с общепринятыми подходами, включая консультации специалистов [15]. Терапия СД и его осложнений также осуществлялась в соответствии со стандартами [15].

Злоупотребление алкоголем оценивал психиатр клинически и с помощью метода, принятого Всемирной организацией здравоохранения [16, 17], который рассчитывает риск для здоровья с учетом недельного потребления алкоголя; низкий риск для мужчин соответствовал ≤ 21 дозы/неделю, для женщин ≤ 14 доз/неделю при не менее 2 дней/неделю полного воздержания. При превышении вышеупомянутых показателей констатируется средний и высокий риск для здоровья.

Батарея тестов включала краткое исследование психического состояния (шкала MMSE, Mini-Mental State Examination); экспресс-методику оценки мнестико-интеллектуальной сферы Рожиной-Балашовой; шкалу интеллекта Векслера для взрослых; оценку устойчивости внимания в корректурной пробе; исследование объема, распределения и переключения произвольного внимания с оценкой скорости выполнения задания и частоты допущения ошибок с помощью методики расстановки цифр; эмоционально-личностные характеристики с помощью методики многостороннего исследования личности (ММИЛ); уровень депрессии с помощью теста CES-D (Center of Epidemiological Studies — Depression).

В связи с отсутствием специальных валидированных опросников для оценки астенического синдрома данный компонент ПОС косвенно оценивали по скоростным параметрам шкалы Векслера, корректурной пробы и методики расстановки цифр, а также по числу ошибок в методике расстановки цифр, а также клинически.

Диагноз ПОС ставил психиатр (Е.Г.С.), который оценивал клинические критерии ПОС (эмоциональные, когнитивные, астенические) в соответствии с отечественной классификацией [1].

Комплаентность (приверженность терапии) оценивали по суммарному баллу комплаентности (частота

самоконтроля, ведение дневника, самостоятельная коррекция доз инсулина, обращения к врачу, прохождение школы СД) [18].

Сердечно-сосудистый риск количественно выражали в виде суммы модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска (ССФР), к которым относили ожирение, курение, АГ, дислипидемию и частоту сердечных сокращений (ЧСС).

Больные были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия ПОС (30 и 92 человека соответственно).

Статистический анализ

Количественные переменные обработаны методами описательной статистики и представлены в виде средних арифметических, стандартного отклонения и диапазона для данных с нормальным распределением и медианой и межквартильными интервалами для других типов распределения. Нормальность распределения проверяли критерием Шапиро-Уилка; гомогенность дисперсий — тестом Левена. Качественные признаки (номинальные, порядковые и дихотомические переменные) описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей (частот).

Однофакторный анализ

Количественные переменные в двух независимых группах (пациенты с ПОС и без ПОС) при нормальном типе распределения сравнивали параметрическим методом (t-критерий Стьюдента для несвязанных выборок), в случае других типов распределения — непараметрическим методом (критерий Манна-Уитни). Частоты событий сравнивали по методам χ^2 и точного теста Фишера при количестве наблюдений ≤ 5 . За уровень статистической значимости в однофакторном анализе была принята $\alpha=0,05$ ($p<0,05$).

Так как исследование являлось поисковым и аналогичные работы отсутствуют, нулевая гипотеза в нем не выдвигалась. Сравнения многочисленных параметров в двух группах больных (с ПОС и без него) проводились без жесткой иерархии и без намерения на их основании принимать ключевые решения, поэтому поправка Бонферрони не применялась [19]. Анализ корреляций между количественными переменными проводили по методу Спирмена (ранговая корреляция), так как распределение большинства отличалось от нормального типа.

Многофакторный анализ

Для выявления клинических, лабораторных, психологических и социально-демографических факторов, независимо ассоциированных с ПОС у больных СД1, применялась множественная регрессия. В нее включали переменные, имевшие значимые различия в однофакторном анализе, с последующим расчетом чувствительности, специфичности, отрицательной и положительной прогностической значимости и ошибок классификации модели. Качество модели оценивали также по показателям подгонки ($Pseudo R^2$, теста Хосмера-Лемешоу, информационного критерия Акаике и Байесовского информационного критерия и других видов регрессии — последние из указанных в публикации не приводятся во избежание перегруженности). По данным

регрессионной модели строили графики вероятностей переменной интереса (т.е. ПОС) для каждого значимого фактора. За уровень статистической значимости в многофакторном анализе брали $\alpha=0,1$ ($p<0,1$).

Все виды анализа выполнены в программной среде StataNow 18.5 Basic Edition.

Этические аспекты

Протокол исследования №11 от 11.12.2014 года был одобрен Независимым комитетом по этике ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Все пациенты подписали информированное согласие.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование было включено 122 больных СД1 (60 [или 49,2%] мужчин) в возрасте $25,1 \pm 5,0$ лет (18–40), с длительностью СД1 $10,4 \pm 6,0$ года (1–27) и возрастом манифестации СД1 — $14,7 \pm 7,2$ года (1–32). 94,3% (115/122 человек) составили лица до 35 лет. 86/122 (70,5%) пациентов имели в анамнезе ДКА, 48/122 (39,3%) ТГ и 35/122 (28,7%) — и ДКА, и ТГ. Распространенность ДР составила 55/122 (45,1%), дистальной полинейропатии — 71/122 (58,2%), диабетической нефропатии (ДН) — 48/122 (39,3%).

Клинически значимые сопутствующие заболевания имели 96 больных (78,7%), из них контролируемую АГ — 22 (18,0%), дислипидемию — 14 (11,5%), ишемическую болезнь сердца — 2 (1,6%), другие заболевания почек (кроме ДН) — 17 (13,9%); печени — 23 (18,9%), щитовидной железы 16 (13,1%), железodefицитную анемию легкой степени 13 (10,7%), другие сопутствующие заболевания — 4 (4,2%).

Сравнение групп больных сахарным диабетом 1 типа с психоорганическим синдромом и без него: однофакторный анализ

Эпидемиологические и этиологические характеристики психоорганического синдрома

Согласно заключению психиатра, ПОС был выявлен у 30/122 больных СД1 (24,6%). Его распространенность

не зависела от пола (50% мужчин), но увеличивалась с возрастом (рис. 1).

В общей сложности, в анамнезе у 116/122 (95,1%) больных были выявлены разнообразные факторы повреждения ГМ — как связанные, так и не связанные с СД. У пациентов с ПОС они встречались в 100% случаев, у больных без ПОС — в 93,5% ($p=0,344$). У 4,9% больных в анамнезе не было никаких недиабетических этиологических факторов, и у всех ПОС отсутствовал (табл. 1).

Возможные недиабетические потенциальные причины развития ПОС среди всех больных были выявлены в анамнезе у 88/122 пациентов (72,1%), причем у пациентов с ПОС они обнаруживались значительно чаще, чем у пациентов без ПОС, особенно перинатальные вредности, контролируемая АГ и тяжелые инфекции (табл. 1). Частота выявления таких факторов, как недостаточность питания, тепло-, баро- и электротравмы, объемные образования ГМ, черепно-мозговые травмы (ЧМТ), острые нарушения мозгового кровообращения, эпилепсия у больных с ПОС и без него не различалась. Однако у больных с ПОС в анамнезе чаще обнаруживались комбинации двух и более этиологических факторов, т.е. множественные недиабетические. В типичных случаях это были комбинации ЧМТ, злоупотребления алкоголем, перинатальных повреждений, тяжелых инфекций и контролируемой АГ. Комбинация диабетических и недиабетических факторов повреждения ГМ имела место в анамнезе у 58,2% больных, при этом ПОС развился только у трети из них (табл. 1).

Интересно, что у пациентов без ПОС чаще, чем у пациентов с ПОС, встречались больные, имевшие в анамнезе исключительно связанные с СД факторы повреждения ГМ (рис. 2).

Разницы в частоте ДКА, включая комы, в двух группах не было. Из 86 пациентов с ДКА в анамнезе ПОС был обнаружен лишь у 22 (34,7%), а у 8 больных с ПОС (22,2%) ДКА в анамнезе отсутствовал ($p=0,442$, χ^2 с поправкой на непрерывность Йейтса) (рис. 3).

ТГ в анамнезе у больных с ПОС присутствовали чаще, чем у пациентов без ПОС (56,7% и 34,8%, $p=0,034$, тест χ^2). Среди 49 больных, имевших ТГ в анамнезе, ПОС выявлялся чаще, чем у пациентов без ТГ: 17 (34,6%) и 13 (17,8%) соответственно ($p=0,003$, тест χ^2) (рис. 3).

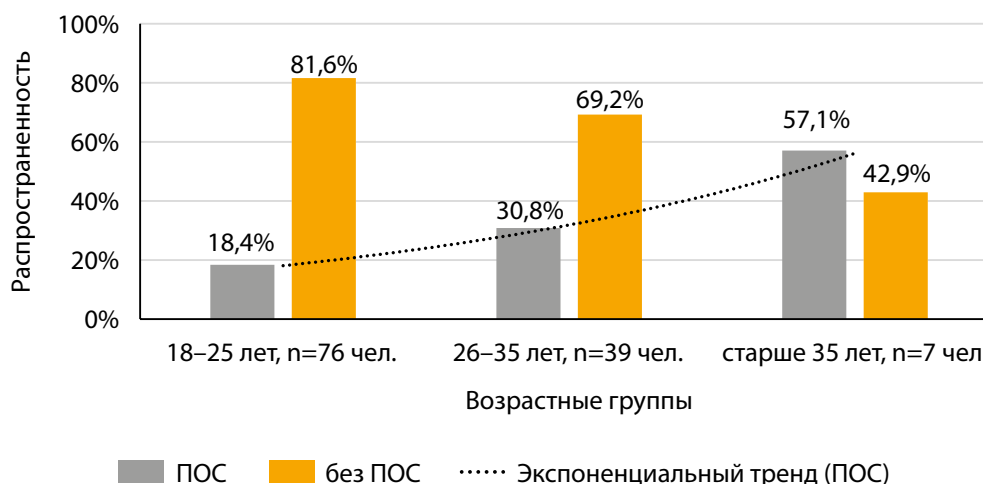


Рисунок 1. Распространенность психоорганического синдрома в разных возрастных группах пациентов с сахарным диабетом 1 типа.

Примечание. ПОС — психоорганический синдром.

Таблица 1. Выявленные факторы анамнеза, потенциально повреждающие головной мозг, у больных сахарным диабетом 1 типа с психоорганическим синдромом и без него

Факторы, потенциально повреждающие головной мозг (этиологические факторы ПОС)	Пациенты с ПОС n=30	Пациенты без ПОС n=92	p
Любые повреждающие факторы, n (%)	30 (100)	86 (93,5)	0,344 [‡]
Без повреждающих факторов, n (%)	0 (0)	6 (6,5)	0,344 [‡]
Недиабетические факторы, в том числе, n (%):	27 (90)	61 (66,3)	0,011 [‡]
- перинатальные	17 (56,7)	37 (40,2)	0,006 [#]
- контролируемая АГ	10 (33,3)	12 (13,0)	0,013 [#]
- тяжелые инфекции в анамнезе	4 (13,3)	0 (0)	0,003 [‡]
ТГ, n (%)	17 (56,7)	32 (34,8)	0,034 [#]
ДКА, n (%)	22 (73,3)	64 (69,6)	0,819 [†]
Только диабетические, n (%)	3 (10,0)	25 (27,2)	0,040 [‡]
Только недиабетические, n (%)	4 (13,3)	13 (14,1)	0,591 [‡]
ТГ+ДКА, n (%)	13 (43,3)	23 (25)	0,028 [#]
Комбинация недиабетических, n (%)	19 (63,3)	26 (28,3)	<0,001 [#]
Комбинация диабетических и недиабетических, n (%)	23 (76,7)	48 (52,2)	0.016 [†]

Примечание. # — критерий χ^2 , † — критерий χ^2 с поправкой на непрерывность Йейтса, ‡ — точный критерий Фишера.

ДКА — диабетический кетоацидоз; ПОС — психоорганический синдром; ТГ — тяжелые гипогликемии; АГ — артериальная гипертензия.

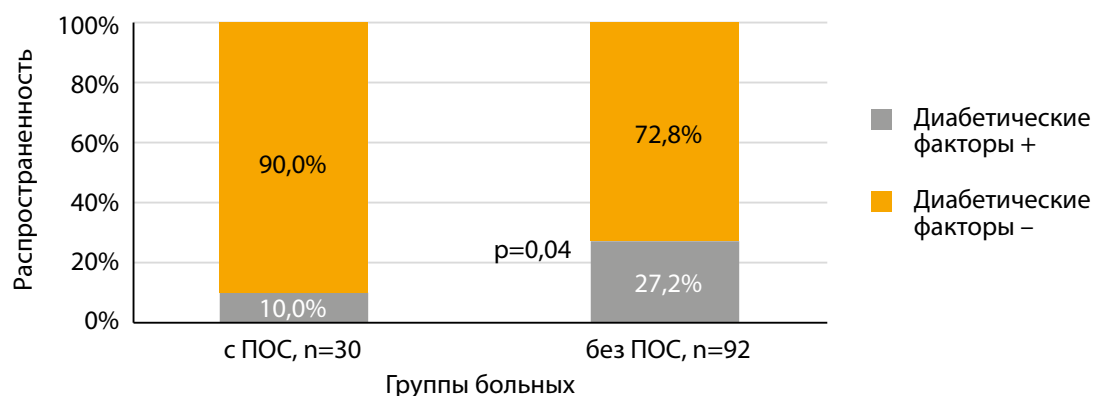


Рисунок 2. Встречаемость диабетических факторов как единственной причины повреждения головного мозга у больных сахарным диабетом 1 типа с психоорганическим синдромом и без него.

Примечание. ПОС — психоорганический синдром; p — точный критерий Фишера.

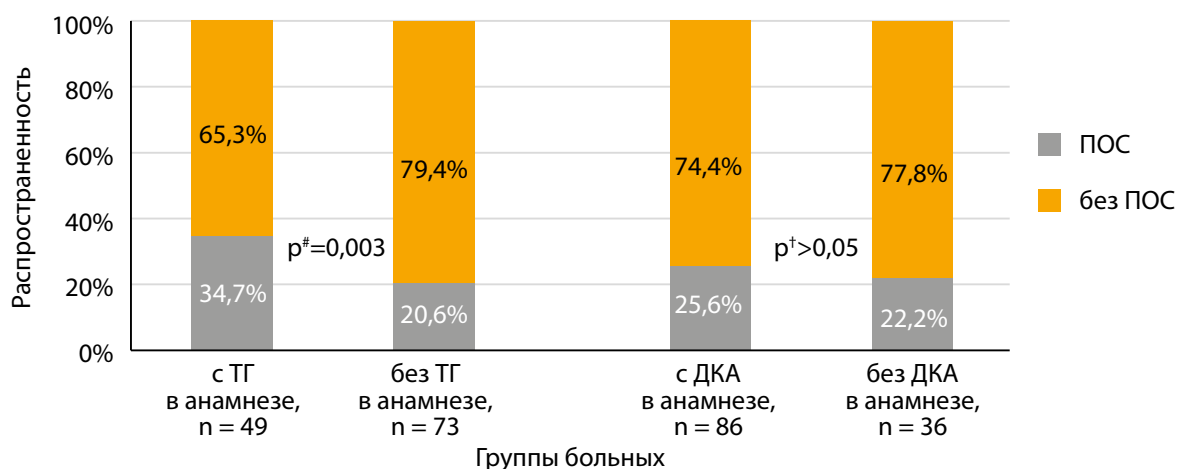


Рисунок 3. Наличие психоорганического синдрома у больных сахарным диабетом 1 типа с тяжелыми гипогликемиями и диабетическим кетоацидозом в анамнезе.

Примечание. ДКА — диабетический кетоацидоз; ПОС — психоорганический синдром; ТГ — тяжелые гипогликемии; p[#] — критерий χ^2 ; † — критерий χ^2 с поправкой на непрерывность Йейтса.

Таблица 2. Основные различия клинико-лабораторных характеристик у больных сахарным диабетом 1 типа с психоорганическим синдромом и без него

Параметры	Пациенты с ПОС n=30	Пациенты без ПОС n=92	p
Социально-демографические			
Возраст, лет	27,5±6,3	24,3±5,4	0,016*
Высшее образование, % больных	16,7	38	0,043 [‡]
Доход на 1 человека в семье ниже среднего по региону проживания на момент исследования, % больных	83,3	55	0,005 [‡]
Клинические и лабораторные			
Дислипидемия, % больных	23,3	7,6	0,042 [†]
Артериальная гипертензия, %	33,3	13,04	0,025 [†]
САД на момент осмотра, мм рт.ст.	121,3±12,6	115,1±11,0	0,02*
ДАД на момент осмотра, мм рт.ст.	78,5±9,5	73,0±8,1	0,006*
рСКФ по CKD-EPI, мл/мин/1,73 м ²	96,7±31,2	109,7±19,5	0,038*
ТГ в анамнезе, n (%)	17/56,7	32/34,8	0,034 [#]
Гипогликемическая кома в анамнезе, число эпизодов/1 пациента	2,3±4,1	0,9±3,0	0,046*
Диабетическая ретинопатия, % больных	63,3	39,1	0,021 [#]

Примечание. * — критерий Манна-Уитни, # — критерий χ^2 , † — точный критерий Фишера.

ДАД — диастолическое артериальное давление; САД — систолическое артериальное давление; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; ТГ — тяжелые гипогликемии.

Социально-демографические и клинико-лабораторные характеристики

Больные СД1 с ПОС не отличались от больных без ПОС по полу, возрасту манифестации и длительности СД, индексу массы тела, ЧСС, частоте дистальной полинейропатии, ДН и степени тяжести хронической болезни почек, перенесенным ДКА, суммарному баллу комплаентности и проценту курящих или злоупотребляющих алкоголем. Следует подчеркнуть, что они не различались и по главному параметру течения СД — уровню HbA_{1c} (9,8±3,3 и 9,4±2,2%, p=0,582, тест χ^2).

Пациенты с ПОС были значимо старше, реже имели высшее образование, характеризовались меньшим уровнем дохода, у них чаще имелись дислипидемия, контролируемая АГ, более высокие показатели систолического и диастолического артериального давления (ДАД) (табл. 2). Как уже упоминалось, у большего числа пациентов с ПОС были ТГ в анамнезе, включая гипогликемические комы, при отсутствии разницы в частоте ДКА и кетоацидотических ком. При ПОС отмечались формально более низкие средние значения расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ), хотя и не выходявшие за пределы нормы.

Среди больных с ПОС чаще выявлялась ДР, чем в группе без ПОС (63,3 и 39,1%, p=0,021), а распространенность пролиферативной ДР имела незначимую тенденцию к большей распространенности (26,7 и 12,0%, p=0,051), и наоборот, у больных с любой стадией ДР ПОС встречался чаще, чем у пациентов без ДР (34,5 и 16,4%, p=0,021, тест χ^2). Они имели схожие значения HbA_{1c} (9,8±2,8 и 9,7±4,2%, p=0,479). У больных с ПОС+ДР закономерно была более ранняя манифестация СД (12,1±6,0 и 20,5±5,6 лет, p=0,001) и большая длительность СД (16,3±5,5 и 5,5±3,8 лет, p<0,001).

По когнитивным параметрам пациенты с ДР не отличались от пациентов без нее, а по уровню внимания (в корректурной пробе) даже превосходили. В то время как по эмоционально-личностным характеристикам (ММИЛ) и депрессии (CES-D) имели ожидаемо худшие показатели, возможно, вследствие эмоционального ответа на наличие серьезного осложнения. По остальным когнитивным и эмоциональным характеристикам различий между группами не было.

Когнитивные функции

Больные с ПОС имели худшие когнитивные показатели закономерно, так как когнитивная дисфункция по определению входит в критерии диагноза ПОС. Различия когнитивных показателей у пациентов с ПОС и без него, были выявлены в следующих тестах (табл. 3):

- по шкале MMSE: ниже (т.е. хуже) суммарный балл и выше частота мягкого когнитивного расстройства (МКР) (суммарный балл 24–27);
- по шкале Рощиной-Балашовой: выше (т.е. хуже) суммарный балл, особенно по пунктам краткосрочной памяти и пространственной ориентации (2, 5 и 8), и более частое наличие деменции (суммарный балл ≥ 22);
- ниже коэффициент интеллекта (intelligence quotient, IQ) по шкале Векслера: общего, вербального (в т. ч. по субтестам счета, сходства и повтора цифр), невербального (по всем субтестам);
- Методика расстановки чисел: больше ошибок и времени на выполнение задания;
- Корректурная проба: ниже скорость выполнения задания на всем его протяжении.

Различий по уровню внимательности и переключаемости внимания в корректурной пробе, субшкалах

Таблица 3. Сравнение когнитивных функций у больных сахарным диабетом 1 типа с психоорганическим синдромом и без него

Параметры	Пациенты с ПОС n=30	Пациенты без ПОС n=92	P
MMSE, суммарный балл	26,7±2,2	28,4±1,6	0,002*
28–30 норма, % больных	42,9	82,1	0,001†
24–27 мягкое когнитивное расстройство, % больных	47,6	15,4	0,001†
≤23 деменция, % больных	9,5	2,6	0,197‡
Шкала Рощиной-Балашовой, суммарный балл	15,5±7,1	10,4±4,5	0,001*
≤11 норма, % больных	33,3	59,8	0,021†
12–21 мягкое когнитивное расстройство, % больных	53,4	38,0	0,140‡
≥22 деменция, % больных	13,3	2,2	0,032‡
Шкала интеллекта Векслера: IQ суммарный, баллы	95,1±12,3	104,4±9,6	<0,001*
IQ вербальный, баллы, в т. ч.:	97,9±14,2	105,6±12,2	0,011*
- арифметический	8,3±2,3	10,0±2,9	0,002*
- сходства	10,7±3,1	12,2±2,3	0,019*
- повтор цифр	8,1±3,2	9,6±2,3	0,030*
IQ невербальный, баллы, в т. ч.:	92,9±11,0	103,0±8,8	<0,001*
- набор символов	7,2±2,0	9,2±2,2	<0,001*
- недостающие детали	8,8±1,9	10,6±1,7	<0,001*
- кубики Косса	10,4±2,6	12,0±2,4	0,003*
- последовательные картинки	9,1±2,9	10,4±2,2	0,027*
- сложение фигур	8,0±2,3	9,4±2,6	0,007*
Методика расстановки чисел, кол-во ошибок	4,7±3,5	3,0±2,3	0,024*
Методика расстановки чисел, время тестирования, сек	235,3±78,3	184,1±54,2	0,003*
Корректирующая проба, скорость выполнения задания, знаков/мин:			
- 1-я минута	150,4±34,6	170,3±37,3	0,015*
- 2-я минута	221,4±53,4	250,7±57,7	0,020*
- 3-я минута	186±41,8	210,6±46,3	0,013*

Примечание. * — критерий Манна-Уитни, # — критерий χ^2 , † — критерий χ^2 с поправкой на непрерывность Йейтса, ‡ — точный критерий Фишера. MMSE — краткая шкала оценки психического статуса; IQ — уровень интеллекта по шкале Векслера.

осведомленности, понятливости и объема словарного запаса вербального IQ не было.

ПОС был выявлен у 16/51 (31,4%) и 4/6 (66,7%) больных с суммарным баллом, указывающим на МКР и деменцию, соответственно, по шкале Рощиной-Балашовой и у 10/22 (45,5%) и 2/4 (50,0%) — по шкале MMSE.

У больных с ПОС уровень HbA_{1c} находился в умеренной обратной корреляции с баллом общего IQ по Векслеру ($r=-0,363$), скоростью выполнения корректирующей пробы ($r=-0,403$) и в прямой — с временем выполнения расстановки чисел ($r=0,399$, все $p<0,05$). У больных СД1 без ПОС эти корреляции отсутствовали. С другими когнитивными параметрами уровни HbA_{1c} ни в одной из групп не коррелировали.

Эмоционально-личностная сфера

Больные с ПОС вдвое чаще имели клинически значимую депрессию, чем пациенты без ПОС: суммарный балл шкалы CES-D ≥ 18 был выявлен у 58,6 и 21,3% соответственно. И наоборот, среди больных с депрессией чаще встречались больные с ПОС, чем среди боль-

ных без депрессии (47,2 и 14,6% соответственно, все $p<0,001$).

Оценка эмоционально-личностных характеристик (опросник ММИЛ) показала у больных с ПОС большую потребность в поддержке и понимании (шкала F), большую честность в ответах (шкала лжи), а также более выраженные замкнутость и склонность к своеобразным переживаниям (шкала шизоидности/аутизации), тревогу в отношении здоровья (шкала ипохондрии), депрессию, более высокую склонность к соматизации симптомов (шкала истерии), протестному поведению (шкала 4), подозрительности/ригидности мышления (шкала паранойяльности), а также шкалам тревоги и социальной изоляции (рис. 4).

Астенический компонент ПОС

В связи с отсутствием валидированных опросников для оценки астенического компонента ПОС его наличие устанавливали клинически, косвенно — по скоростным параметрам шкалы Векслера, корректирующей пробы и методики расстановки цифр, а также по числу ошибок в методике расстановки цифр. Больные с ПОС в сравнении

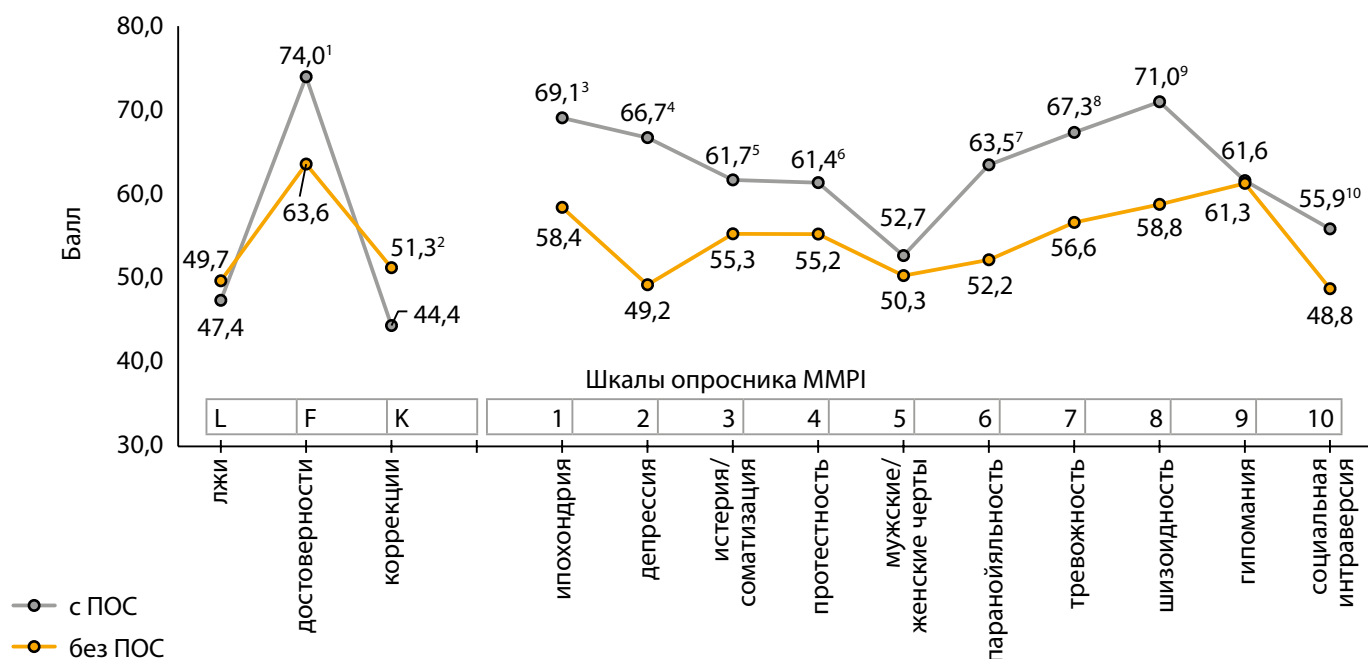


Рисунок 4. Сравнение эмоционально-личностных характеристик больных сахарным диабетом 1 типа с психоорганическим синдромом и без него (опросник многостороннего многоаспектного исследования личности, ММИЛ).

Примечание. ПОС — психоорганический синдром; p^{1-10} — 0,004, 0,003, 0,014, <0,001, 0,026, 0,045, 0,001, 0,001, 0,003, 0,005 соответственно; везде критерий Манна-Уитни.

с больными без ПОС имели хуже значения в субтестах шкалы Векслера (вербального IQ — счет, невербального IQ — все субтесты), корректурной пробе и методике расстановки цифр, в которых оценивается скорость выполнения задания, а также допустили больше ошибок в последней методике (табл. 3).

Факторы, независимо ассоциированные с психоорганическим синдромом у больных сахарным диабетом 1 типа: множественный регрессионный анализ

Далеко не все различия, выявленные в однофакторном анализе между больными с ПОС и без него, подтвердились в многофакторном регрессионном анализе, в который вошли 118 пациентов с СД1 с полными данными по всем аспектам обследования. Он позволил выявить всего пять таких факторов, независимо ассоциированных с клиническим диагнозом ПОС (табл. 4). Более вы-

раженные когнитивные нарушения (суммарный балл по шкале Рощиной-Балашовой) и депрессивная симптоматика (суммарный балл CES-D), более высокие значения ДАД ассоциировались с более высоким риском наличия ПОС, но самая сильная ассоциация, отражающая повышение риска ПОС, была выявлена для суммы экзогенных повреждающих ГМ факторов недиабетического генеза.

Фактор «профессия» был представлен 5 категориями: от профессий, требующих минимального объема знаний и сложных навыков, до профессий, требующих, соответственно, их максимального объема. Несмотря на то, что его 95% ДИ несколько превышал 1, значение p удовлетворяло допустимому в многофакторном регрессионном анализе (<0,1), т.е. чем выше был профессиональный статус, тем ниже риск наличия ПОС.

Итоговая регрессионная модель была статистически значима (отношение правдоподобия $LR \chi^2(5)=49,7$, $p<0,001$) и объясняла 36,6% варируемости переменной

Таблица 4. Характеристики пациентов с сахарным диабетом 1 типа, независимо ассоциированные с психоорганическим синдромом

Переменная	ОШ (95% ДИ)	Ст. ош.	z	p*
Суммарное число этиологических факторов ПОС, не связанных с диабетом	1,78 (1,02–3,11)	0,51	2,02	0,043
Суммарный балл когнитивной дисфункции (шкала Рощиной-Балашовой)	1,21 (1,07–1,37)	0,08	3,09	0,002
Суммарный балл депрессии (шкала CES-D)	1,10 (1,04–1,18)	0,036	3,01	0,003
Диастолическое артериальное давление	1,09 (1,01–1,17)	0,042	2,21	0,027
Профессия	0,67 (0,43–1,04)	0,152	-1,70	0,076

Примечание. *за уровень значимости для многофакторного анализа принимали значение $\alpha=0,1$.

ОШ — отношение шансов; ПОС — психоорганический синдром; ст. ош. — стандартная ошибка; z — статистика z-теста; 95% ДИ — 95% доверительный интервал.

интереса ($Pseudo R^2=0,366$). На рис. 5–9 продемонстрированы вероятности ПОС, предсказанные данной моделью для каждого из факторов риска органического поражения ГМ.

В описанной модели ни один из возможных специфических диабетических факторов повреждения ГМ (уровень HbA_{1c} , ДКА, микрососудистые осложнения СД, длительность и возраст манифестации СД) не продемонстрировал независимой ассоциации с наличием ПОС. Большее число ТГ у больных с ПОС, выявленное в однофакторном анализе, не подтвердилось независимой ассоциацией с ПОС в многофакторной регрессии.

Характеристики точности классификации многофакторной модели:

- чувствительность (частота истинно положительных исходов) — 51,7%;

- специфичность (частота истинно отрицательных исходов) — 94,4%;
- положительная прогностическая ценность (доля истинно положительных случаев среди всех предсказанных положительных случаев) — 75,0%;
- отрицательная прогностическая ценность (доля истинно отрицательных случаев среди всех предсказанных отрицательных случаев) — 85,7%;
- доля ложноположительных случаев среди всех реальных отрицательных случаев — 5,6%;
- доля ложноотрицательных случаев среди всех реальных положительных случаев — 48,3%;
- доля ложноположительных предсказаний — 25,0%;
- доля ложноотрицательных предсказаний — 14,3%.

Общий процент правильно классифицированных наблюдений составил 83,9%, что указывает на приемлемую точность и правильность модели, построенной для ПОС у больных СД1.

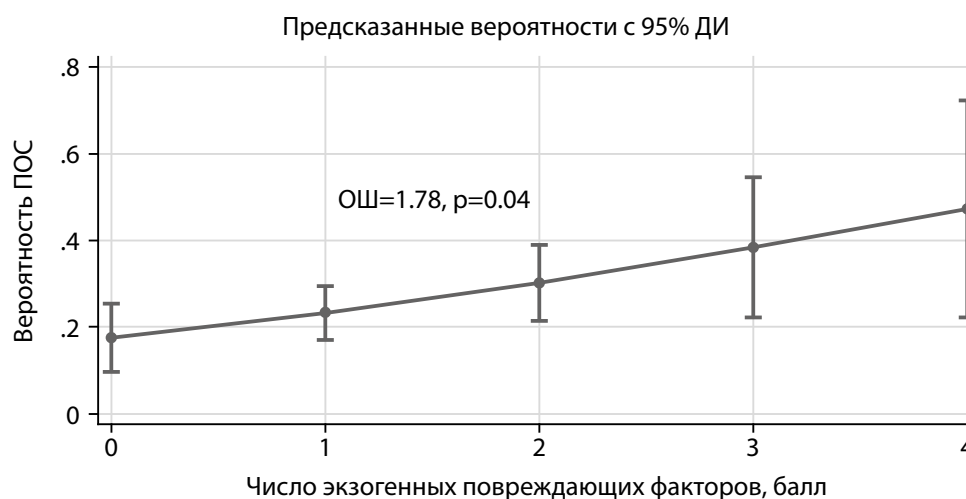


Рисунок 5. Повышение вероятности наличия психоорганического синдрома у больных сахарным диабетом 1 типа с ростом числа экзогенных повреждающих факторов.

Примечание. ОШ — отношение шансов; ПОС — психоорганический синдром; 95% ДИ — 95% доверительный интервал.

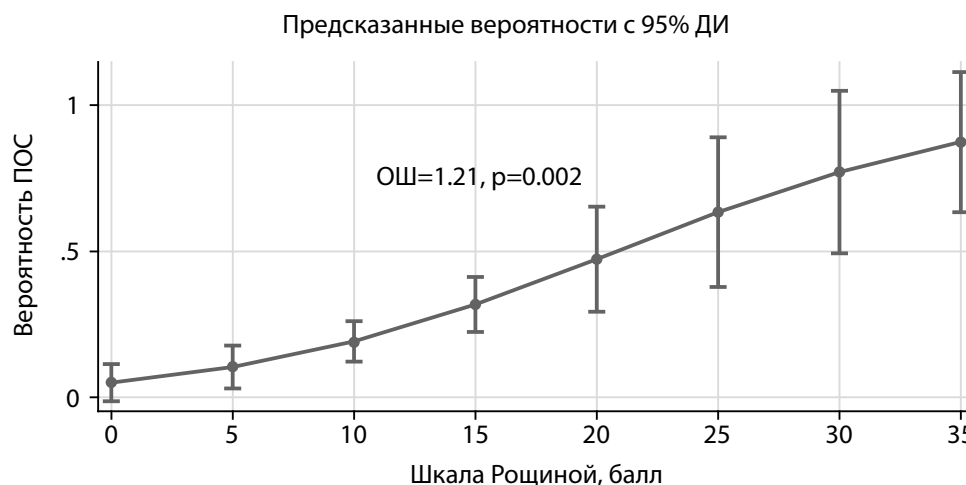


Рисунок 6. Повышение вероятности наличия психоорганического синдрома у больных сахарным диабетом 1 типа с увеличением суммарного балла когнитивных нарушений по шкале Рощиной-Балашовой.

Примечание. ОШ — отношение шансов; ПОС — психоорганический синдром; 95% ДИ — 95% доверительный интервал.

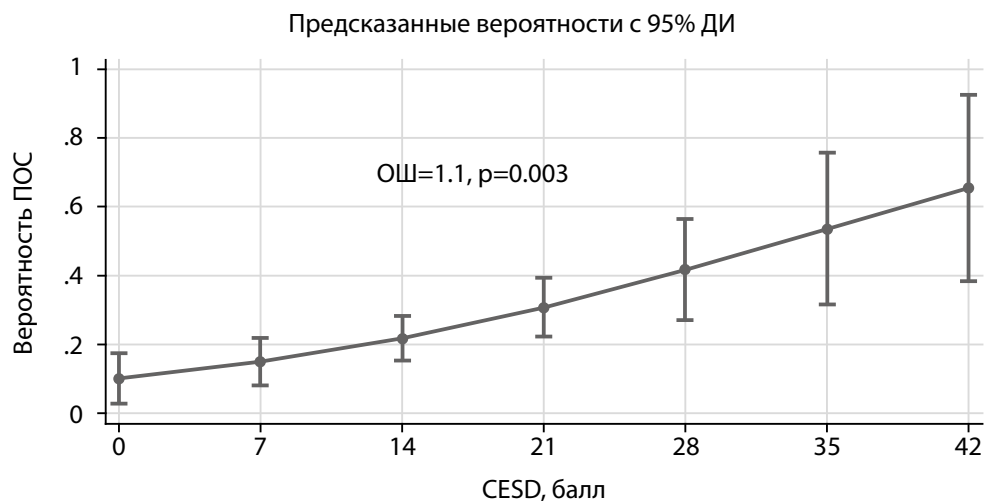


Рисунок 7. Повышение вероятности наличия психоорганического синдрома у больных сахарным диабетом 1 типа с усилением выраженности депрессии (суммарный балл по шкале CES-D).

Примечание. ОШ — отношение шансов; ПОС — психоорганический синдром; 95% ДИ — 95% доверительный интервал; CES-D — суммарный балл по шкале депрессии.

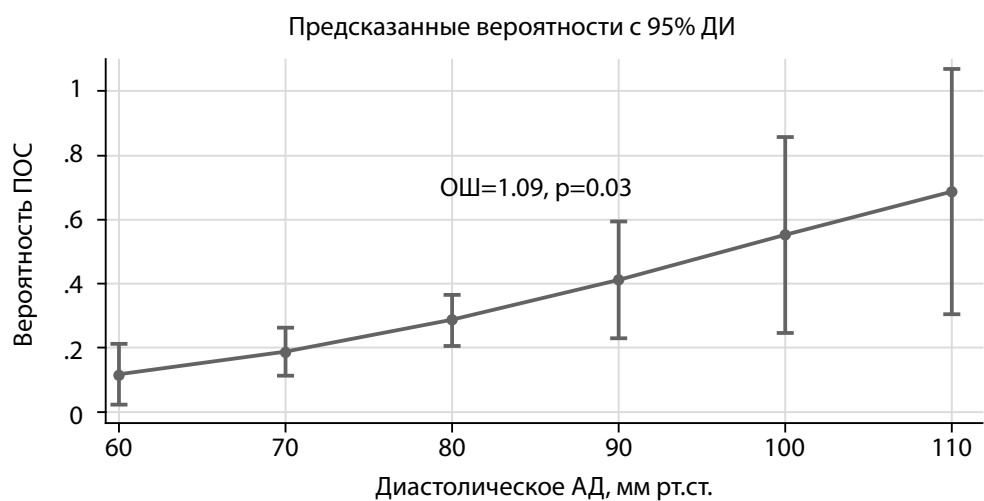


Рисунок 8. Повышение вероятности наличия психоорганического синдрома у больных сахарным диабетом 1 типа с увеличением диастолического артериального давления.

Примечание. АД — артериальное давление; ОШ — отношение шансов; ПОС — психоорганический синдром; 95% ДИ — 95% доверительный интервал.

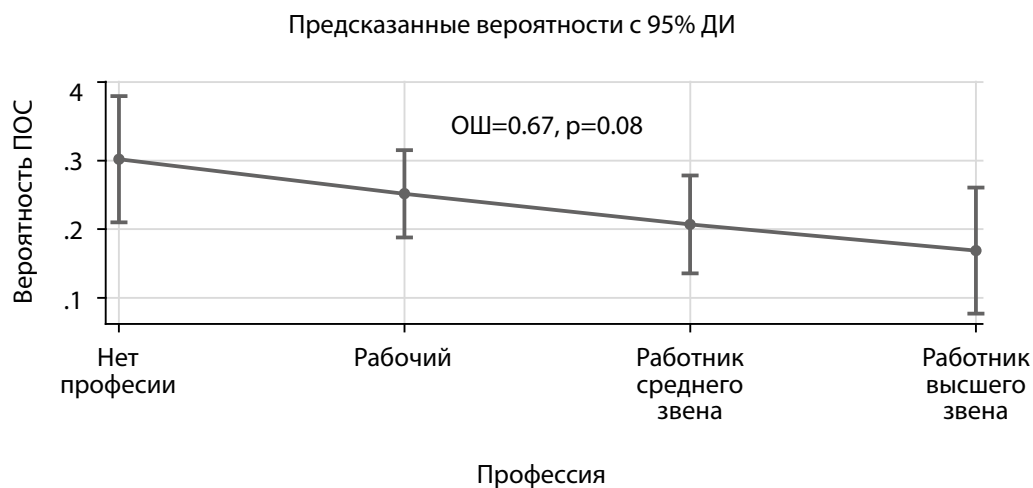


Рисунок 9. Понижение вероятности психоорганического синдрома у больных сахарным диабетом 1 типа с усложнением категории профессии.

Примечание. ОШ — отношение шансов; ПОС — психоорганический синдром; 95% ДИ — 95% доверительный интервал.

Таблица 5. Факторы, независимо ассоциированные с контролем гликемии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа: результаты линейной регрессии

Переменная	ОШ	95% ДИ	Ст. ош.	t	p*	Бета
Злоупотребление алкоголем	-1,377	-2,225; -0,528	0,428	-3,22	0,002	-0,197
Тяжелые гипогликемии	-0,143	-0,227; -0,059	0,043	-3,37	0,001	-0,194
Возраст	-0,116	-0,185; -0,047	0,035	-3,35	0,001	-0,268
IQ общий	-0,093	-0,166; -0,021	0,037	-2,55	0,012	-0,41
Сумма ССФР	0,713	0,348; 1,078	0,184	3,87	<0,001	0,399

Примечание. *за уровень значимости для многофакторного анализа принимали значение $\alpha = 0,1$.

ОШ — отношение шансов; ст.ош. — стандартная ошибка; t — t-критерий Стьюдента; 95% ДИ — 95% доверительный интервал; ССФР — сердечно-сосудистые факторы риска; IQ — уровень интеллекта.

Факторы, независимо ассоциированные с контролем гликемии у больных сахарным диабетом 1 типа

Поскольку независимые ассоциации между какими-либо факторами, относящимися к СД, и ПОС обнаружены не были, было целесообразно перепроверить гипотетическую связь между ПОС и степенью гипергликемии, построив многофакторную регрессию для уровня HbA_{1c} (табл. 5). При фиксированных значениях остальных факторов значимая ассоциация со снижением HbA_{1c} была ожидаема для употребления алкоголя с вредом для здоровья по шкале ВОЗ и с числом ТГ ($p < 0,01$), как и повышение уровня HbA_{1c} — с увеличением количества ССФР ($p < 0,001$). Отрицательная ассоциация показателей HbA_{1c} также была определена для возраста больных ($p = 0,001$) и уровня общего IQ (по тесту Векслера, $p = 0,012$).

Коэффициент детерминации $R^2 = 0,298$ (29,8% дисперсии HbA_{1c} объясняется данной моделью). Статистика Фишера $F(7,1) = 7,4$, $p < 0,001$.

Чтобы учесть возможную нелинейность зависимой переменной (HbA_{1c}), была дополнительно выполнена гамма-регрессия, которая количественно и качественно подтвердила выявленные ассоциации (данные не представлены).

Объясняемая моделью вариация HbA_{1c} составила ~30%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборки

Объем выборки (122 больных СД1), сформированной при сплошном последовательном обследовании стационарных больных с минимальным числом критериев исключения, позволяет считать полученные данные репрезентативными в отношении популяции больных СД1 молодого возраста. В исследование намеренно не включались здоровые сверстники, так как его целью было определить роль именно потенциальных диабетических факторов наравне с недиабетическими в развитии ПОС.

Сопоставление с другими публикациями

Данное исследование было запланировано с учетом противоречивых мнений ученых и клиницистов о существовании диабетического поражения ГМ («диабетической энцефалопатии») [11]. В других работах этого направления не проводилось комплексного изучения клинического симптомокомплекса повреждения ГМ в виде ПОС (эквивалент «энцефалопатии») у больных СД1 с изучением не только характеристик пациентов с ПОС

в целом, но и отдельных его компонентов — эмоционального, когнитивного и астенического.

Эпидемиологические показатели распространенности ПОС (24,6%), впервые полученные нами в результате комплексного клинического и нейропсихологического обследования молодых стационарных больных СД1, принципиально отличаются от данных о наличии «диабетической энцефалопатии» у 100% пациентов с СД1 [5]. В упомянутой работе не приводятся данные о комплексной оценке всех аспектов поражения ГМ, не изучалась связь с целым спектром связанных и не связанных с СД факторов, потенциально способных вызвать это поражение. Более того, показатель распространенности ПОС в нашей работе примерно соответствуют данным о распространенности этого синдрома среди учащихся старших классов и колледжей, не страдавших СД1; у последних она была чуть ниже (20,5%), вероятно, за счет их более молодого возраста [20]. С другой стороны, выявленная нами распространенность ПОС меньше, чем среди стационарных больных с другими соматическими заболеваниями (35%) [21], что, вероятно, связано с более старшим возрастом пациентов в последних работах и с наличием у них «вмешивающихся факторов», в частности гипертонической и атеросклеротической церебральной коморбидности. В нашем исследовании у молодых пациентов частота ПОС тоже увеличивалась с возрастом, отражая неблагоприятное влияние накапливающихся экзогенных и эндогенных факторов органического поражения ГМ.

Когнитивная дисфункция у больных СД с ПОС выражалась в сниженной рабочей памяти (особенно зрительной), внимательности, зрительно-пространственной ориентации, устных математических способностей, способности к обобщению, анализу и синтезу, а также скорости выполнения заданий. Эти данные в целом сопоставимы с результатами сравнения молодых больных СД1 с когнитивными нарушениями и без них [22], но в исследование Самойловой Ю.Г. и соавт. включали пациентов без органических заболеваний ГМ и психических расстройств (хотя о консультации психиатра в их публикации не упоминается, а из когнитивных тестов применялась только Монреальская шкала оценки когнитивных функций). Можно было бы предположить, что полученные Самойловой Ю.Г. и соавт. когнитивные изменения были связаны с диабетическими факторами, так как в группе с когнитивными расстройствами чаще встречалась ДР, косвенно отражающая длительность гипергликемии. Однако уровень HbA_{1c} в группах не различался. Поскольку уровень депрессии среди больных СД1

в исследовании Самойловой Ю.Г. не изучался, выявленные когнитивные нарушения могли развиться не вследствие СД, а, например, депрессивных расстройств, имеющих высокую распространенность при СД1 [23, 24].

Более низкие скоростные (временные) показатели в тесте интеллекта Векслера, корректурной пробе и методике расстановки цифр у больных с ПОС, в сравнении с больными без него, косвенно подтверждают клиническое наличие психической (умственной) астении как одного из компонентов ПОС.

В связи с общеизвестной ассоциацией когнитивной дисфункции с пожилым и старческим возрастом, исследования МКР и деменции проводят в основном в популяции старше 65 лет. Мы впервые оценили распространенность МКР и деменции у молодых больных СД1, при этом более высокие показатели распространенности этих нарушений были обнаружены с помощью шкалы Рощин-Балашовой, в то время как шкала MMSE была в этом отношении менее чувствительна. Однако клинический диагноз ПОС был поставлен 34,1 и 66,7% с МКР и деменцией, соответственно, т.е. наличие когнитивных нарушений не тождественно органическому повреждению ГМ.

Особенность нашего исследования заключалась также в идентификации и сопоставительном анализе связанных и не связанных с СД потенциальных этиопатогенетических факторов ПОС. Этиологические факторы ПОС присутствовали в анамнезе у большинства обследованных, но они далеко не всегда сопровождались клинической картиной ПОС. Наибольшую значимость для его развития показала комбинация недиабетических повреждающих ГМ факторов, но не какой-то один конкретный, что подтвердилось в многофакторной регрессии. Наиболее «травматичным» оказалось сочетание злоупотребления алкоголем, ЧМТ, перинатального повреждения ГМ, тяжелых инфекций в анамнезе и контролируемой АГ. Роль алкоголя в развитии тяжелых когнитивных нарушений была также показана в исследовании Schwarzing M и соавт. (2018), где более половины новых случаев деменции в смешанной группе населения 20–40 лет (с СД и без него) развивалось на фоне избыточного употребления алкоголя [25].

Следует подчеркнуть, что такие факторы, связанные с СД, как перенесенные ДКА и ТГ, недостаточны для формирования ПОС: у большинства пациентов их наличие в анамнезе не сопровождалось развитием ПОС. Выявленная в однофакторном анализе разница в частоте ТГ между больными с ПОС и без него не подтвердилась в многофакторной регрессии. Таким образом, ТГ не имеют независимой ассоциации с ПОС, и разница в их частоте у пациентов с ПОС и без него, обнаруженная при простом сравнении, возможно, опосредована другими причинами, в частности, экзогенными. Они были обнаружены у всех больных с ПОС, перенесших ТГ, кроме одного пациента, у которого в анамнезе присутствовали только ТГ, но именно у него данные по экзогенным факторам были собраны не полностью. В проспективном исследовании DCCT/EDIC [26] также не было получено данных по влиянию ТГ на когнитивные функции при СД1.

В связи с эмбриональной общностью сосудов сетчатки и ГМ часто обсуждается возможность косвенной оценки состояния сосудов ГМ по состоянию ретинальной микроциркуляции; предполагается, что ДР может коррелировать с накопительным эффектом гипергликемии на ми-

крососуды ГМ. Однако исследования по «диабетической» энцефалопатии у больных СД1 с ДР и без нее противоречивы [11]. У обследованных нами больных СД1, несмотря на более высокую частоту ДР при наличии ПОС и более частую встречаемость ПОС у больных с ДР, ассоциация ДР с когнитивной дисфункцией отсутствовала, что согласуется с данными ряда авторов [27, 28]. И ДР, и ПОС в нашем исследовании коррелировали с возрастом, что может объяснять параллельное увеличение распространенности этих состояний, но не доказывает существование диабетической микроангиопатии ГМ как причины развития ПОС. Многофакторный анализ подтвердил отсутствие независимой ассоциации между наличием ДР и ПОС.

Таким образом, у наших пациентов с СД1 ни один из факторов, связанных с СД (длительность и возраст манифестации, уровень HbA_{1c}, микрососудистые осложнения), не продемонстрировали независимой ассоциации с ПОС. Это перекликается с данными других авторов [27–30], не нашедших связи когнитивных нарушений с вышеперечисленными параметрами, хотя они изучали когнитивные нарушения изолированно от других компонентов ПОС.

Кроме того, многофакторная регрессия показала ассоциацию меньшего риска ПОС с более «сложной» профессией. В связи с одномоментным характером исследования эту ассоциацию можно трактовать двояко: большая сложность умственной работы может оказывать протективный эффект в плане развития ПОС, но представляется более вероятным тот факт, что пациенты с ПОС в силу связанных с синдромом когнитивных и эмоциональных нарушений реже достигают высокого уровня квалификации в умственной работе.

Как однофакторный, так и многофакторный анализ показали более высокий риск ПОС у пациентов с депрессией. Она встречалась почти у половины больных с ПОС, то есть значимо чаще, чем в группе без ПОС, и именно на группу ПОС приходились практически все случаи тяжелой депрессии. В эмоционально-личностной сфере по тесту ММИЛ уровень депрессивной симптоматики также был значимо выше у больных с ПОС, чем без него. Однако, как и в исследовании Silveira MSVM и соавт. [31], баллы депрессии не коррелировали с уровнем HbA_{1c} ни в однофакторном, ни в многофакторном анализе. Можно предположить, что депрессивная симптоматика у большинства больных СД1 с ПОС (т.е. так называемая органическая депрессия) не связана с контролем гликемии, но, вероятно, имеет иную органическую природу, обусловленную недиабетическим повреждением ГМ. Остальные личностные характеристики (тест ММИЛ), различавшиеся у больных с ПОС и без него в однофакторном анализе, потеряли свое значение в многофакторном.

Благодаря высокой специфичности (94,4%), но относительно низкой чувствительности (51,7%) построенная в многофакторном анализе модель хорошо «отсекает» пациентов без ПОС, но пропускает около половины пациентов с ПОС, давая существенное количество ложно-отрицательных классификаций (48,3%). Тем не менее, модель имеет хорошую точность (83,9%) и надежно подтверждает значимую роль комбинации повреждающих ГМ факторов недиабетического генеза в развитии ПОС у больных СД1.

Другая модель многофакторной регрессии, построенная нами в повторной попытке выявить влияние хронической гипергликемии на ГМ, также не подтвердила ассоциацию уровня HbA_{1c} с ПОС. Эта модель объясняла около 30% вариации уровня HbA_{1c} , что говорит о существовании многочисленных иных факторов, ассоциированных с контролем гликемии, не регистрировавшихся в нашем исследовании (например: взаимодействие врача и пациента, вариабельность гликемии и т.д.). Выявленные ассоциации более низкого уровня HbA_{1c} со злоупотреблением алкоголем и с ТГ можно объяснить, соответственно, гипогликемизирующим эффектом этанола (подавление глюконеогенеза в печени) и повышением риска ТГ при строгом контроле гликемии. Благоприятная ассоциация HbA_{1c} с возрастом пациентов может объясняться некоторым улучшением контроля заболевания у более взрослых больных и «эффектом выживших» — более старшего возраста достигают пациенты с лучшим контролем гликемии.

Однофакторный анализ выявил обратную корреляцию показателей HbA_{1c} с общим IQ, скоростью выполнения задания и внимательностью, но только у больных с ПОС. В дополнительной многофакторной регрессии нами выявлена хоть и слабая, но значимая обратная корреляция HbA_{1c} только с уровнем общего IQ, но уже в общей группе пациентов. Так как многофакторный анализ более точен в идентификации взаимосвязи между переменными, то можно полагать, что уровень IQ действительно слабо ассоциирован с контролем гликемии. Однако направление этой связи в исследовании поперечного типа установить невозможно: нельзя с уверенностью утверждать, что длительная гипергликемия ведет к ухудшению интеллектуальных способностей или же изначально более низкий IQ препятствует достижению целевых уровней HbA_{1c} .

Отсутствие различий в контроле гликемии между пациентами с ПОС и без него (несмотря на более низкий уровень IQ при ПОС) косвенно говорит об неэффективности существующего формата обучения больных СД1 (в основном, индивидуальное на приеме или в стационаре). По этой же причине, скорее всего, ни в однофакторном, ни в многофакторном анализе мы не получили ожидаемой ассоциации HbA_{1c} с суммарным баллом комплаентности и ее компонентами, что объясняется отсутствием у недостаточно обученных пациентов знаний и навыков по коррекции доз инсулина. Следовательно, наши результаты не подтвердили мнение ряда авторов о низкой комплаентности больных СД1 вследствие «энцефалопатии» [32–36].

Таким образом, результаты исследования выявили связи ПОС не с параметрами течения СД и его осложнений, а лишь с не специфическими для СД факторами. Это не позволяет считать ПОС осложнением СД1 и говорит в пользу коморбидности этих двух состояний. С учетом поискового характера исследования нельзя исключить дополнительную роль ТГ в развитии ПОС, но лишь у пациентов со скомпрометированным другими факторами ГМ. Высокая распространенность ПОС, сопоставимая с имеющимися эпидемиологическими данными среди других групп больных [20, 21], указывает на важность скрининга на когнитивные и эмоциональные нарушения у больных СД1 для поддержания психоэмоционального здоровья пациентов.

Ограничения исследования

Несмотря на сплошной последовательный характер набора пациентов с минимумом критериев исключения, изучаемая когорта была представлена больными стационара и набрана в одном центре, имеющем, однако, большую зону обслуживания (Московская область, около 10 000 молодых пациентов с СД1 [37]). Исследование поперечного типа не позволяет расценивать выявленные ассоциации ПОС как причинно-следственные связи, хотя в большинстве случаев воздействие факторов развития ПОС анамнестически обнаруживалось еще до появления ПОС.

Направления дальнейших исследований

Поисковый характер исследования в связи с отсутствием подобных работ в мире не позволяет делать окончательные выводы, но дает ориентиры для проведения дальнейших исследований. Они могут быть направлены на более детальное изучение этиологических факторов ПОС путем сравнения молодых больных СД1 со здоровыми сверстниками и проспективного изучения динамики развития ПОС, а также на уточнение роли индивидуальной нейропластичности и разработку персонализированных стратегий профилактики когнитивных и эмоциональных нарушений у пациентов с СД1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало высокую распространенность ПОС, т.е. органического поражения ГМ (энцефалопатии) у молодых стационарных больных СД1, но не позволило получить убедительные доказательства именно специфического «диабетического» его генеза. Среди этиологических причин наибольшее значение имеет комбинация факторов, не связанных с СД, особенно ЧМТ, перинатальных повреждений ГМ, тяжелых инфекций и злоупотребления алкоголем. Наши результаты говорят в пользу коморбидности ПОС при СД1, но не их патогенетической связи, хотя и не исключают полностью возможное влияние ТГ на ГМ, уже скомпрометированный воздействием других — недиабетических — повреждающих факторов. Это требует проведения более масштабных исследований в данном направлении с целью сохранения психоэмоционального здоровья пациентов с СД1.

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: Е.Г. Старостина — концепция и дизайн исследования, анализ данных и интерпретация результатов, редактирование текста, утверждение итоговой версии рукописи; Т.С. Котова — сбор и анализ данных, статистический анализ, интерпретация результатов, написание текста. Все авторы одобрили итоговую 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.

Благодарности. Авторы выражают благодарность Старостину Ивану Васильевичу, специалисту по биомедицинской статистике, за помощь в проведении регрессионного анализа.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Тиганов АС. Психиатрия: руководство для врачей. В двух томах. — М.: Медицина; 2012. [Tiganov AS. *Psixiatriya: rukovodstvo dlya vrachej. V dvuh tomah*. Moscow: Medicina; 2012. (In Russ.)]
2. Классификация болезней в психиатрии и наркологии. Пособие для врачей. Под редакцией М. М. Милевского. — М.: «Триада-Х»; 2024. [Klassifikatsiya boleznej v psixiatrii i narkologii. *Posobie dlya vrachej*. Ed. by M. M. Milevskii. Moscow: «Triada-H»; 2024. (In Russ.)]
3. МедВедомости [интернет]. Моргунов Л.Ю. Диабетическая энцефалопатия: как правильно поставить диагноз? [доступ от 20.04.2026]. Доступ по ссылке: https://www.medvedomosti.media/articles/diabeticheskaya-entsefalopatiya-kak-pravilno-postavit-diagnoz/?phrase_id=261705 [MedVedomosti [Internet]. Morgunov LY. Diabeticheskaya encefalopatiya: kak pravil'no postavit' diagnoz? [cited 2026 Apr 20]. (In Russ.)]
4. Калинин А.П., Котов С.В., Рудакова И.Г. Неврологические расстройства при эндокринных заболеваниях. — М.: МИА; 2009. С. 296–298. [Kalinin AP, Kotov SV, Rudakova IG. *Nevrologicheskie rasstrojstva pri endokrinnih zabolevaniyah*. Moscow: MIA; 2009. p. 296–298. (In Russ.)]
5. Котов С.В., Рудакова И.Г., Исакова Е.В. Энцефалопатия у больных сахарным диабетом II типа. Клиника и лечение // *Неврологический журнал*. — 2001. — №3. — С. 35–37. [Kotov SV, Rudakova IG, Isakova EV. Encefalopatiya u bol'nyh saharnym diabetom II tipa. *Klinika i lechenie. Nevrologicheskij zhurnal*. 2001;3:35–37. (In Russ.)]
6. Сивцова А.А., Симонова В.Г. Диабетическая энцефалопатия как причина развития когнитивных нарушений // *Международный студенческий научный вестник*. — 2023. — №2. [Sivcova AA, Simonova VG. Diabeticheskaya encefalopatiya kak prichina razvitiya kognitivnyh narushenij. *Mezhdunarodnyj studencheskij nauchnyj vestnik*. 2023;(2). (In Russ.)]
7. Строков И.А., Захаров В.В., Строков К.И. Диабетическая энцефалопатия. Современное состояние проблемы // *Доктор.ру*. — 2013. — Т. 85. — №7. — С. 29–35. [Strokov IA, Zaharov VV, Strokov KI. Diabeticheskaya encefalopatiya. *Sovremennoe sostoyanie problemy. Doktor.ru*. 2013;85(7):29–35. (In Russ.)]
8. Левин О.С., Бабкина О.В. Cerebrum diabeticum: существует ли диабетическая энцефалопатия? // *Эффективная фармакотерапия. Эндокринология*. — 2016. — №3. — С. 29. [Levin OS, Babkina OV. Cerebrum diabeticum: sushchestvuet li diabeticheskaya encefalopatiya? *Effektivnaya farmakoterapiya. Endokrinologiya*. 2016;(3):29. (In Russ.)]
9. Ryan CM. Why is cognitive dysfunction associated with the development of diabetes early in life? The diathesis hypothesis. *Pediatr Diabetes*. 2006;7(5):289–297. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2006.00206.x>
10. Mijnhout GS, Scheltens P, Diamant M, et al. Diabetic encephalopathy: A concept in need of a definition. *Diabetologia*. 2006;49(6):1447–1448. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-006-0221-8>
11. 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. [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. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13294>
12. Дедов И.И., Шестакова М.В., Сухарева О.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, О.Ю. Сухаревой. 12-й выпуск // *Сахарный диабет*. — 2025. — Т. 28. — №55. — С. 1–175. [Dedov I, Shestakova M, Sukhareva O, et al. Standards of Specialized Diabetes Care / Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Sukhareva O.Yu. 12th Edition. *Diabetes mellitus*. 2025;28(55):1–175. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM202555>
13. American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes*. 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Care in Diabetes-2026. *Diabetes Care*. 2026;49(Supplement_1):S261–S276. doi: <https://doi.org/10.2337/dc26-S012>
14. Biessels GJ, Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(10):591–604. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0048-7>
15. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (7-й выпуск). *Сахарный диабет*. 2015;18(15):1–112. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R., et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V. (7th edition). *Diabetes mellitus*. 2015;18(15):1–112.] doi: <https://doi.org/10.14341/DM7078>
16. WHO International guide for monitoring of alcohol consumption and related harm // <http://who.int/publication/en>.
17. Anderson P, O'Donnell A, Kaner E. Managing Alcohol Use Disorder in Primary Health Care. *Curr Psychiatry Rep*. 2017;19(11):79. doi: <https://doi.org/10.1007/s11920-017-0837-z>
18. Старостина Е.Г. Биомедицинские и психосоциальные аспекты сахарного диабета и ожирения: взаимодействие врача и пациента и пути его оптимизации: автореферат дис. ... докт.мед. наук. — Москва; 2003. [Starostina EG. *Biomedicinskie i psichosotsial'nye aspekty saharnogo diabeta i ozhireniya: vzaimodejstvie vracha i pacienta i puti ego optimizacii*. [dissertation abstract] Moscow; 2003. (In Russ.)]
19. Perneger TV. What's wrong with Bonferroni adjustments. *BMJ*. 1998;316(7139):1236–1238. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.316.7139.1236>
20. Пивень Б.Н., Шереметьева И.И., Лещенко Л.В., и др. Некоторые итоги изучения экзогенно-органических заболеваний головного мозга // *Социальная и клиническая психиатрия*. — 2011. — №21. — С. 94–99. [Piven' BN, Sheremet'eva II, Leshchenko LV, et al. Nekotorye itogi izucheniya ekzogenno-organicheskikh zabolevanij golovnogo mozga. *Sotsial'naya i klinicheskaya psixiatriya*. 2011;(21):94–99. (In Russ.)]
21. Прокудин В.Н. 12-летний опыт организации психотерапевтической и психологической помощи соматическим больным с пограничными психическими расстройствами в многопрофильной больнице // *Независимый психиатрический журнал*. — 2011. — №1. — С. 68–74. [Prokudin VN. 12-letnij opyt organizacii psihoterapevticheskoy i psihologicheskoy pomoshchi somaticheskim bol'nym s pogranychnymi psichicheskimi rasstrojstvami v mnogoprofil'noj bol'nice. *Nezavisimyj psixiatricheskij zhurnal*. 2011;(1):68–74. (In Russ.)]
22. Samoilova YG, Matveeva MV, Tonkih OS, et al. Interhemispheric asymmetry of the brain in patients with type 1 diabetes mellitus and cognitive impairment. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:961254. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.961254>
23. Fritzen TM, Weinert LS, Denk IB, et al. Psychiatric illness, emotional distress, glycemic control and chronic complications in type 1 diabetes subjects. *Arch Endocrinol Metab*. 2021;65(6):684–694. doi: <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000386>
24. Старостина Е.Г., Мошняга Е.Н., Володина М.Н., Малахова Т.С. Эпидемиология наиболее частых психических расстройств у больных сахарным диабетом // *Альманах клинической медицины*. — 2014. — №32. — С. 17–23. [Starostina EG, Moshnyaga EN, Volodina MN, Malakhova TS. Epidemiology of the most common mental disorders in patients with diabetes mellitus. *Almanac of Clinical Medicine*. 2014;(32):17–23. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2014-32-17-23>
25. Schwarzingen M, Pollock BG, Hasan OSM, Dufouil C, Rehm J; QalyDays Study Group. Contribution of alcohol use disorders to the burden of dementia in France 2008–13: a nationwide retrospective cohort study. *Lancet Public Health*. 2018;3(3):e124–e132. doi: [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(18\)30022-7](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(18)30022-7)
26. van Duinkerken E, Snoek FJ, de Wit M. The cognitive and psychological effects of living with type 1 diabetes: a narrative review. *Diabet Med*. 2020;37(4):555–563. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.14216>
27. Lobnig BM, Krömeke O, Optenhostert-Porst C, Wolf OT. Hippocampal volume and cognitive performance in long-standing Type 1 diabetic patients without macrovascular complications. *Diabet Med*. 2006;23(1):32–39. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2005.01716.x>
28. Weinger K, Jacobson AM, Musen G, et al. The effects of type 1 diabetes on cerebral white matter. *Diabetologia*. 2008;51(3):417–425. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0904-9>

29. Schoenle EJ, Schoenle D, Molinari L, Largo RH. Impaired intellectual development in children with Type I diabetes: association with HbA1c, age at diagnosis and sex. *Diabetologia*. 2002;45(1):108–114. doi: <https://doi.org/10.1007/s125-002-8250-6>
30. Brands AM, Biessels GJ, de Haan EH, et al. The effects of type 1 diabetes on cognitive performance: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2005;28(3):726–735. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.28.3.726>
31. Silveira MSVM, Moura Neto A, Sposito AC, et al. Low empowerment and diabetes regimen distress are related to HbA1c in low income type 1 diabetes patients in a Brazilian tertiary public hospital. *Diabetol Metab Syndr*. 2019;11:6. doi: <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0404-3>
32. Camargo-Plazas P, Robertson M, Alvarado B, et al. Diabetes self-management education (DSME) for older persons in Western countries: A scoping review. *PLoS One*. 2023;18(8):e0288797. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0288797>
33. Каргина Л.В., Дорогойкин Д.Л., Родионова Т.И., Утц И.А. Инсулинотерапия как медико-социальное явление и качество жизни больных сахарным диабетом 1-го типа // *Саратовский научно-медицинский журнал*. — 2010. — Т. 6. — №4. — С. 863–866. [Kargina LV, Dorogojkin DL, Rodionova TI, Utc IA. Insulinotherapy as a medico-social phenomenon and quality of life of patients with type 1 diabetes mellitus. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2010;6(4):863–866. (In Russ.)]
34. Мотовилин О.Г., Шишкова Ю.А., Дивисенко С.И., и др. Психологические эффекты достижения компенсации сахарного диабета 1 типа у пациентов молодого возраста // *Сахарный диабет*. — 2010. — Т. 13. — №1. — С. 66–76. [Motovilin OG, Shishkova YA, Divisenko SI, et al. Psychological aspects of glycemic control in young patients with type 1 diabetes. *Diabetes mellitus*. 2010;13(1):66–76. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6019>
35. Мотовилин О.Г., Шишкова Ю.А., Суркова Е.В. Рациональный и эмоциональный компоненты отношения к болезни пациентов с сахарным диабетом 1 типа: взаимосвязь с психологическим благополучием // *Сахарный диабет*. — 2014. — Т. 17. — №3. — С. 60–69. [Motovilin OG, Shishkova YA, Surkova EV. Rational and emotional components of attitude to the disease in patients with type 1 diabetes: relationship with psychological well-being. *Diabetes mellitus*. 2014;3(3):60–69. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM2014360-69>
36. Шишкова Ю.А., Мотовилин О.Г., Суркова Е.В., и др. Качество жизни больных сахарным диабетом 1 типа молодого возраста // *Сахарный диабет*. — 2010. — Т. 13. — №4. — С. 43–47. [Shishkova YA, Motovilin OG, Surkova EV, et al. Quality of life in young patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2010;13(4):43–47. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6056>
37. sd.diaregistry.ru [интернет]. База данных клинико-эпидемиологического мониторинга сахарного диабета на территории Российской Федерации [доступ от 20.04.2026]. Доступ по ссылке: <https://sd.diaregistry.ru/>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Котова Татьяна Сергеевна**, аспирант [Tatyana S. Kotova, PhD student]; адрес: Россия, 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2 [address: 61/2 Shchepkina 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. Особенности больных сахарным диабетом 1 типа с психоорганическим синдромом // *Сахарный диабет*. — 2026. — Т. 29. — №3. — С. 222–236. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13488>

TO CITE THIS ARTICLE:

Starostina EG, Kotova TS. Characteristics of type 1 diabetic patients with psychoorganic syndrome. *Diabetes Mellitus*. 2026;29(3):222–236. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13488>