

# Анализ роли нейроспецифических белков в диагностике когнитивной дисфункции у пациентов с сахарным диабетом 1 типа

<sup>1</sup>Самойлова Ю.Г., <sup>1</sup>Новоселова М.В., <sup>1</sup>Жукова Н.Г., <sup>2</sup>Тонких О.С.

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет, Томск  
(и.о. ректора – профессор, д.м.н., академик РАМН Новицкий В.В.)

<sup>2</sup>ООО Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем, Томск  
(директор – к.м.н. Бабенко С.А.)

Одним из тяжелых прогрессирующих сосудистых осложнений сахарного диабета 1 типа (СД1) является поражение центральной нервной системы, проявляющееся когнитивными нарушениями вследствие метаболических или структурных изменений. Существенные трудности диагностики когнитивной дисфункции связаны с субъективизмом методов исследования.

**Цель.** Определение роли нейроспецифических маркеров в диагностике когнитивной дисфункции у пациентов с СД1.

**Материалы и методы.** Было обследовано 58 пациентов с СД1 в возрасте 16–30 лет; группу контроля составили 29 здоровых молодых людей, сопоставимых по полу и возрасту. Комплекс обследования включал клинико-лабораторное обследование, психологическое тестирование и магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга. Для скрининга когнитивных нарушений использовалась Монреальская шкала (MoCa тест). Для идентификации ранних маркеров развития когнитивной дисфункции были определены нейроспецифические белки – протеин S100, глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP), основной белок миелина (MBP). Для оценки структурных изменений центральной нервной системы была выполнена МРТ головного мозга на аппарате Siemens Magnetom 1,0 Тл.

**Результаты.** В результате проведенного исследования выявлен повышенный уровень всех нейроспецифических белков, который коррелировал с показателями гипергликемии и когнитивным дефицитом (MoCa тест менее 26 баллов). МРТ-картина головного мозга показала наличие признаков атрофии серого вещества, поражения белого вещества головного мозга, которые коррелировали с наличием хронической гипергликемии, когнитивными нарушениями, микрососудистыми осложнениями.

**Выводы.** Гипергликемия при сахарном диабете может быть частью патогенетического механизма развития патологии центральной нервной системы и формирования когнитивных нарушений. Взаимосвязь сахарного диабета и патологии центральной нервной системы требует дальнейшего изучения в проспективных контролируемых и наблюдательных исследованиях для разработки эффективных средств профилактики и лечения соответствующих расстройств.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 1 типа; когнитивная дисфункция; нейроспецифические белки; магнитно-резонансная томография

## Analysis of the Role of Neurospecific Proteins in the Diagnosis of Cognitive Dysfunction in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus

<sup>1</sup>Samoylova Yu.G., <sup>1</sup>Novoselova M.V., <sup>1</sup>Zhukova N.G., <sup>2</sup>Tonkikh O.S.

<sup>1</sup>Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

<sup>2</sup>Diagnostic and Treatment Centre, International Institute of Biological Systems, Tomsk, Russian Federation

**Background.** Impairment of the central nervous system manifested as cognitive dysfunction caused by metabolic or structural changes is a severe progressive vascular complication of type 1 diabetes mellitus (T1DM). Significant difficulties in the diagnosis of cognitive dysfunction are associated with subjective diagnostic techniques.

**Objective.** To identify the role of neurospecific markers in the diagnosis of cognitive dysfunction in patients with T1DM.

**Materials and Methods.** A total of 58 patients with T1DM aged 16–30 years were included in this study. The control group included 29 healthy young adults matched by gender and age. The survey included clinical and laboratory examinations, psychological testing and magnetic resonance imaging (MRI) of the brain. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) was used to screen for cognitive impairment. The levels of neurospecific proteins (S100, glial fibrillary acidic protein and myelin basic protein) were determined to identify early markers of cognitive impairment. MRI of the brain was performed using a Siemens Magnetom 1.0 T system to assess structural changes in the central nervous system.

**Results.** The study revealed increased levels of all neurospecific proteins, which correlated with parameters of hyperglycaemia and cognitive deficit (MoCA scores of <26 points). MRI of the brain revealed signs of grey matter atrophy and involvement of white matter, which correlated with the presence of chronic hyperglycaemia, cognitive impairment and microvascular complications.

**Conclusion.** *Chronic hyperglycemia can be involved in the pathogenesis of cognitive dysfunction in T1DM patients. More studies (prospective controlled and observational trials) are needed to clarify the relationship of diabetes and central nervous system impairment.*  
**Keywords:** *type 1 diabetes mellitus; cognitive dysfunction; neurospecific proteins; magnetic resonance imaging*

**DOI:** 10.14341/DM2014283-90

**В** настоящее время наблюдается неуклонный рост заболеваемости сахарным диабетом (СД) во всем мире, достигающий масштабов эпидемии неинфекционного характера. Анализ данных Государственного регистра больных сахарным диабетом показал, что распространенность СД 1 типа (СД1) в Российской Федерации за последние 10 лет у детей выросла на 35,7% (с 59,4 до 80,6 на 100 тыс. детского населения); у подростков – на 68,9% (с 108,5 до 183,5 на 100 тыс. подросткового населения), у взрослых – на 2,36% (с 224,5 до 229,8 на 100 тыс. взрослого населения) [1].

Одной из «мишеней» влияния гипергликемии, уже на ранних этапах развития заболевания, является центральная нервная система, проявляясь клинически когнитивной дисфункцией, которая, в свою очередь, снижает комплаентность при выполнении врачебных рекомендаций и качество жизни пациентов с СД1 [2]. Исследования изменений высших мозговых функций при СД проводились учеными разных стран, но при этом не было принято ни одной общей концепции, описывающей данные нарушения. Так, в Международной классификации болезней нет отражения нарушений функций головного мозга при СД. Тем не менее, попытки описать изменения с помощью медицинской терминологии были предприняты. R. DeJong в 1950 г. был введен термин «диабетическая энцефалопатия» (ДЭ) [3]. По данным F. Trudeau, S. Gagnon, G. Massicotte, под ДЭ понимали стойкую церебральную патологию, возникающую под воздействием острых, подострых и хронических диабетических обменных и сосудистых нарушений, клинически проявляющихся неврозоподобными и психоподобными дефектами, органической неврологической и вегетативной симптоматикой, включая в себя характерные биохимические, электрофизиологические и морфологические изменения [4].

Для оценки общей выраженности когнитивной дисфункции в последнее время широко используется исследователями при различных нозологических формах Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCa тест), которая была разработана как инструмент быстрой оценки дисфункции различных когнитивных сфер. Однако в оценке результатов данного теста нельзя исключить субъективный фактор и возможность получения как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов [5].

Учитывая определенный субъективизм нейропсихологического тестирования, ученые различных стран ведут поиск нейроспецифических маркеров повреждения вещества головного мозга. К настоящему времени

известны неспецифические биохимические показатели, указывающие на повреждение головного мозга различной этиологии, – это нейроспецифические белки, которые изменяются количественно при различных травматических, онкологических и метаболических заболеваниях и могут быть маркерами как при кетоацидотическом отеке мозга, так и при гипогликемических состояниях [6, 7, 8]. Среди них наиболее изученными являются: глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP) и белок S100 – маркеры гибели астроцитов, а также основной белок миелина (MBP) – индикатор повреждения олигодендроцитов [9, 10, 11]. Повышение нейроспецифических белков в крови указывает на повреждение нервной ткани и позволяет дать прижизненную оценку состояния центральной нервной системы и изучить динамику нейродегенеративных процессов. Морфологическим субстратом когнитивных нарушений может быть церебральная атрофия, отдельные и множественные очаги пониженной плотности в коре полушарий и подкорковых субстанциях в сочетании с расширением ликворопроводящих путей [12, 13].

**Целью** нашей работы было определение роли нейроспецифических маркеров повреждения вещества головного мозга в диагностике когнитивной дисфункции у пациентов с СД1.

## Материалы и методы

Было обследовано 58 пациентов с СД1, в возрасте  $22,45 \pm 4,62$  лет, 29 мужчин и 29 женщин, длительность заболевания составила  $6,6 \pm 3,95$  лет. В группу контроля вошли 29 здоровых людей, сопоставимого возраста ( $22,37 \pm 4,72$  года), из них 14 мужчин и 15 женщин, без хронических и острых заболеваний (табл. 1). 56,9% пациентов с СД1 являлись школьниками старших классов или студентами, 43,1% – работающими.

Таблица 1

Характеристика лиц, включенных в исследование				
Группы	Пациенты с СД1		Контрольная группа	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины
Пол	29 (50)	29 (50)	14 (48,3)	15 (51,7)
n/%	29 (50)	29 (50)	14 (48,3)	15 (51,7)
Возраст, лет	22,45±4,627		22,37±4,727	
Гликированный гемоглобин (HbA <sub>1c</sub> ), %	8,5±1,83*		5,0±0,64*	
Гликемия натощак, ммоль/л	10,0±4,95*		5,0±0,725*	

Примечание: значимость различий между контрольной группой и пациентами с СД1 на уровне: \*p<0,001

Таблица 2

Характеристика целевых значений гликированного гемоглобина, индивидуализированного по возрасту

Степень компенсации углеводного обмена (HbA <sub>1c</sub> )	Пациенты в возрасте 16–18 лет, n=12	Степень HbA <sub>1c</sub> с учетом индивидуализированного выбора целей терапии	Пациенты в возрасте 19–30 лет (молодой), n=46
Стадия компенсации (HbA <sub>1c</sub> <7,5%)	3 (25%)	Нет тяжелых осложнений/риска тяжелой гипогликемии HbA <sub>1c</sub> <6,5%	0
Стадия субкомпенсации (HbA <sub>1c</sub> 7,5–9%)	3 (25%)	Есть тяжелые осложнения/риск тяжелой гипогликемии HbA <sub>1c</sub> <7%	4 (9%)
Стадия декомпенсации (HbA <sub>1c</sub> >9%)	6 (50%)	Нет тяжелых осложнений/риска тяжелой гипогликемии HbA <sub>1c</sub> >6,5%	34 (74%)
		Есть тяжелые осложнения/риск тяжелой гипогликемии HbA <sub>1c</sub> >7%	8 (17%)

Протокол исследования одобрен Комитетом по этике ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России. Все пациенты подписывали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критериями включения были: СД1, наличие подписанного информированного согласия пациента для участия в исследовании, возраст 16–30 лет. В исследование включались только те пациенты, у которых были исключены гипогликемические и кетоацидотические комы за последние 2 месяца, отсутствовали нейроинфекции и перинатальное поражение центральной нервной системы в анамнезе, гематологические, онкологические, серьезные инфекционные и травматические заболевания.

Всем пациентам проводили объективный осмотр с подробным анализом анамнеза. Диагноз СД1 верифицировался с учетом рекомендаций 6-го выпуска «Алгоритмов специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», оценка целевых значений показателей углеводного обмена индивидуализированна по возрасту [14]. В связи с этим, пациенты были разделены на 2 группы. Первую группу составили 12 подростков в возрасте 16–18 лет, 2-ю – 46 взрослых лиц в возрасте 19–30 лет. Анализ показателей гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) показал, что 50% подростков и 94,6% взрослых не достигали целевых значений углеводного обмена (табл. 2).

Глюкозу плазмы крови исследовали с помощью биохимического анализатора Hitachi 912 (Hoffmann La Roche Ltd/Roche Diagnostics GmbH). Уровень HbA<sub>1c</sub> оценивали методом жидкостной хроматографии на анализаторе гликированного гемоглобина DS5 Glycomat (фирма Drew Scientific, Нидерланды). Кроме того, проводилось непрерывное мониторирование гликемии с использованием iPro 2 (Medtronic) и CGMS, у пациентов с помпами Veo и Paradigm 722, программное обеспечение ComLink.

Все пациенты были проконсультированы неврологом. Неврологическое тестирование проводили с помощью Монреальской шкалы (MoCa тест), которая была разработана для быстрого скрининга легких и умеренных когнитивных нарушений, оценивающей различные когнитивные функции: зрительно-пространственное восприятие (тест рисования часов и куба), исполнительные функции (задание по созда-

нию альтернирующего пути и проверки способности к абстрактному мышлению), внимание, концентрацию и оперативную память (серийное вычитание по 7 и воспроизведение цифрового ряда в прямом и обратном порядке). Речевые функции оценивались с помощью задания по определению изображенных животных, повторению 2 синтаксически сложных предложений и теста на беглость речи, оценивающего также исполнительные функции [15].

Для анализа количественного содержания протеина S100 использовался тест (COBAS, Roche Elecsys 1010). Определение глиального фибриллярного кислого белка (GFAP) проводили с помощью иммуноферментного анализа по стандартному протоколу с использованием набора реактивов фирмы-производителя (Human Fas ELISA, Bender MedSystems GmbH, Vienna, Austria). Уровень основного белка миелина (MBP) был изучен с применением набора Roche (США).

В комплекс обязательных методов диагностики входила МРТ головного мозга на аппарате Siemens Magnetom 1,0 Тл (Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем), проводимая по стандартной методике в аксиальной, сагиттальной и корональной проекциях с использованием T2, T1 В1, с применением программ FLAIR.

Полученные результаты были обработаны с помощью программного обеспечения Microsoft Excel 2010 и IBM SPSS Statistics 21.0. Для описания количественных показателей использовано арифметическое среднее ( $m$ ) и стандартное отклонение ( $SD$ ). Для оценки уровня значимости различий независимых выборок по количественным показателям с ненормальным распределением использованы критерии Манна-Уитни (коэффициент  $U$ ) и Колмогорова-Смирнова (коэффициент  $Z$ ), с нормальным распределением –  $T$ -критерий Стьюдента. Проверку на нормальность распределения количественных показателей в выборках осуществляли с использованием MoCa-теста. Для оценки взаимосвязи показателей между группами проводили корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции Спирмена ( $r$ ). При корреляционном анализе связь между показателями оценивали как сильную при абсолютном значении коэффициента корреляции Спирмена  $r > 0,70$ , имеющую среднюю силу – при  $r$  от 0,69 до 0,30 и слабую – при  $r < 0,29$ . Критический уровень

Таблица 3

Характеристика параметров МоСа теста у пациентов с СД1 и контрольной группы

	Пациенты с СД1 (n=58)		Женщины (n=29)		Мужчины (n=29)		Группа контроля (n=29)	
	m	SD	m	SD	m	SD	m	SD
Альтернирующий путь	1,00	0,45	1,0	0,46	1,00	0,47	1,00	0,00
Куб	1,00	0,42	1,0	0,46	1,00	0,39	1,00	0,00
Часы	3,00	0,41	3,00	0,28	3,00	0,47	3,00	0,00
Называние	3,00	0,84	3,00	0,20	3,00	0,17	3,00	0,00
Память	3,00*	1,29	3,00*	1,17	3,00*	1,36	5,00*	0,00
Числовой ряд	2,00*	0,63	1,00**	0,65	2,00*	0,62	2,0*	0,00
Буква А	1,00	0,87	1,00	0,20	1,00	0,17	1,00	0,00
Серийное вычитание	2,00*	0,82	2,00*	0,81	2,00*	0,78	3,00*	0,00
Повторение предложений	2,00	0,38	2,00	0,29	2,00	0,46	1,83	0,37
Беглость речи	1,00	0,78	1,00	0,82	1,00	0,76	0,87	0,34
Абстракция	2,00	0,43	2,00	0,5	2,00	0,36	2,00	0,00
Ориентация	6,00	0,23	6,00	0,00	6,00	0,29	6,0	0,00
Сумма баллов	25,00*	0,81	25,00*	1,82	25,00*	2,27	30*	0,43

Примечание: значимость различий между контрольной группой и пациентами с СД1 на уровне: \*p<0,001, \*\*p<0,01; m – медиана, SD – стандартное отклонение

значимости при проверке статистических гипотез принимался равным p<0,05 [16].

## Результаты

Анализ показателей углеводного обмена показал, что средний уровень HbA<sub>1c</sub> у больных СД1 был 8,84±1,833%, гликемии натощак соответствовал уровень 11,52±4,957 ммоль/л, таким образом, пациенты имели неудовлетворительный метаболический контроль и не достигли целевых значений контроля углеводного обмена, который для подростков составлял менее 7,5%, а для пациентов в возрасте 19–30 лет – менее 6,5% при отсутствии тяжелых осложнений и риска тяжелых гипогликемий, и менее 7% – при их наличии. Среди осложнений СД1 чаще всего регистрировалась диабетическая ретинопатия – в 82,8% (48) (при этом в 74,1% (43) – непролиферативная стадия, 6,9% (4) – препролиферативная стадия и 1,7% (1) – пролиферативная); диабетическая нейропатия регистрировалась в 72,4% (42) случаев (при этом у 55,2% (32) – сенсомоторная форма, а у 17,2% (10) больных – автономная по типу бессим-

птомных гипогликемий). Диабетическая нефропатия была верифицирована у 37,9% (22) пациентов, причем стадия микроальбуминурии встречалась у 34,5% (20) обследованных, протеинурии – у 3,4% (2) больных.

Анализ результатов МоСа теста показал, что пациенты с СД1 имели нарушение когнитивных функций (суммарная оценка 25 баллов) в 72,2% случаев, в то время как в контрольной группе когнитивные функции были в норме в 98% случаев (суммарная оценка 30 баллов). При оценке заданий МоСа теста регистрировалось статистически значимое снижение параметров, определяющих кратковременную память и внимание у пациентов с СД1 по сравнению с контрольной группой (табл. 3).

В результате исследования было выявлено значимое повышение всех исследуемых нейроспецифических белков: S100, основного белка миелина и глиального фибриллярного кислого белка в группе пациентов с СД1 по сравнению с контрольной группой (p<0,001) (табл. 4). Кроме того, оказалось, что у женщин уровень глиального фибриллярного кислого белка был значительно ниже, чем у мужчин (U=643,000, z=-2,418, p<0,05).

МРТ-исследование головного мозга выявило косвенные признаки атрофии серого вещества лобных и частично теменных долей, которая проявлялась арахиональными изменениями ликворокостозного характера – 93,1% и расширением конвекситальных ликворных пространств – 72,4%. Анализ томограмм показал, что атрофии белого вещества мозга выявлено не было, но обнаружено наличие участков глиоза в 15,5% случаев и очагов лейкоареоза в 19%.

## Обсуждение

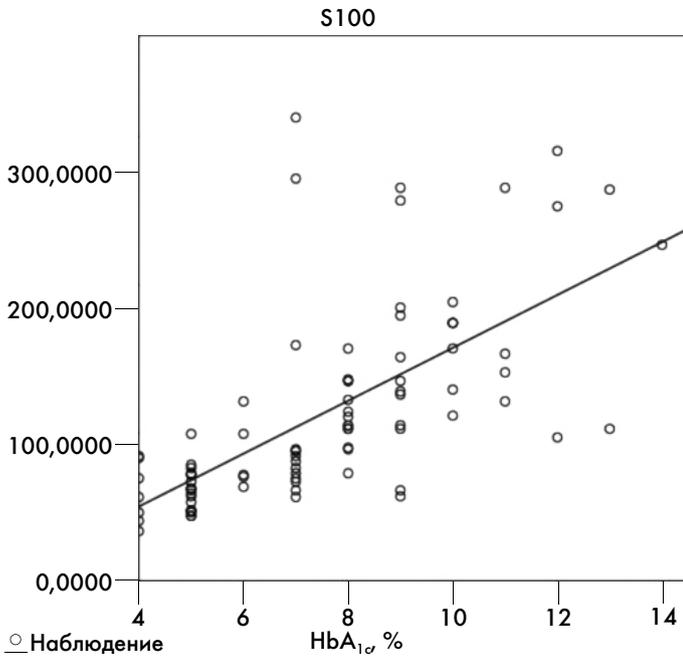
В качестве объективных диагностических биомаркеров когнитивной дисфункции были исследованы

Таблица 4

Характеристика уровней нейроспецифических белков у пациентов с СД1 и контрольной группы

Нейроспецифические белки	СД1 (n=58)		Контрольная группа (n=29)	
	m	SD	m	SD
Основной белок миелина (МВР), нг/мл	0,13*	0,043	0,10*	0,036
Глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP), нг/мл	0,11*	0,041	0,08*	0,033
S100, нг/л	121,65*	66,39	62,85*	19,66

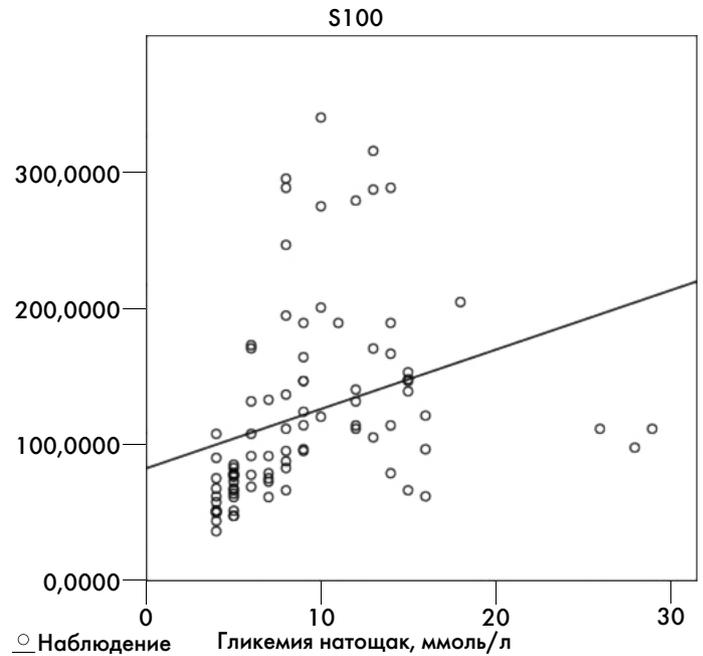
Примечание: значимость различий между контрольной группой и пациентами с СД1 на уровне: \*p<0,01



○ Наблюдение

HbA<sub>1c</sub> %

Примечание: HbA<sub>1c</sub> – гликированный гемоглобин;  
S100 – нейроспецифический белок S100

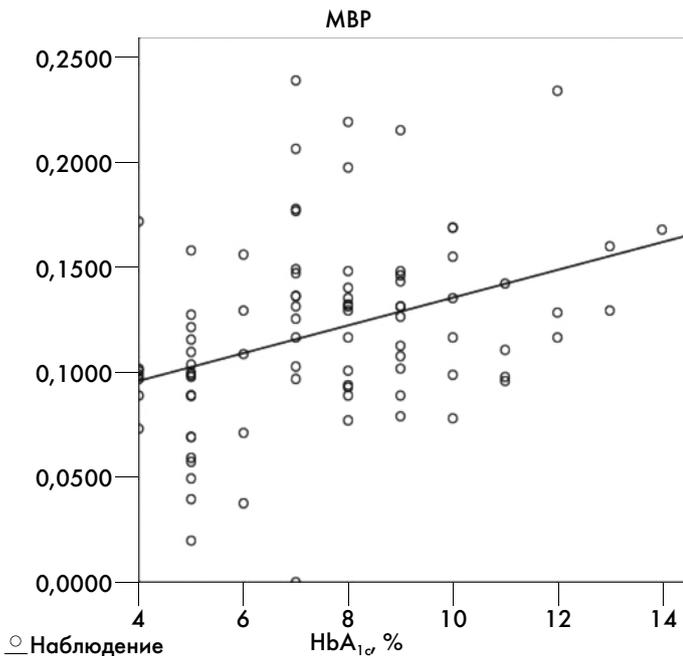
Рис. 1. Взаимосвязь уровня S100 и HbA<sub>1c</sub>.

○ Наблюдение

Гликемия натощак, ммоль/л

Примечание: S100 – нейроспецифический белок S100

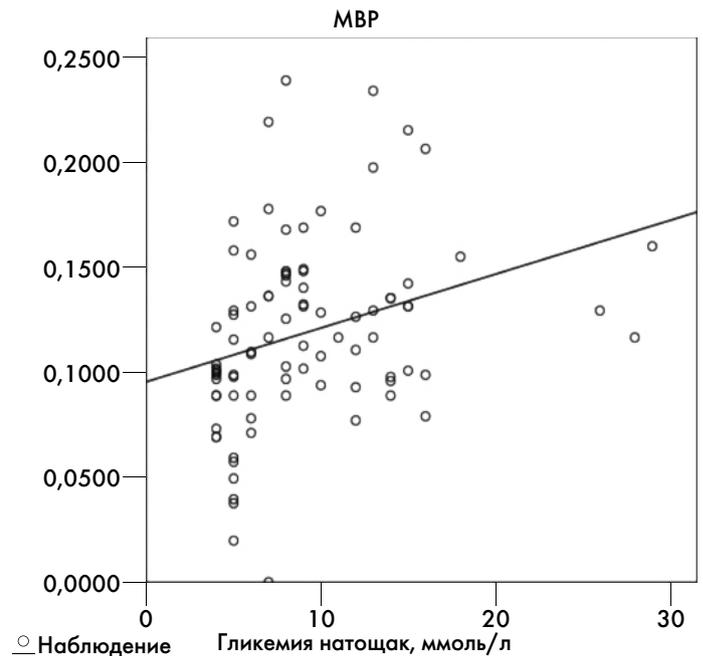
Рис. 2. Взаимосвязь уровня S100 и гликемии натощак.



○ Наблюдение

HbA<sub>1c</sub> %

Примечание: HbA<sub>1c</sub> – гликированный гемоглобин;  
MBP – основной белок миелина

Рис. 3. Взаимосвязь уровня основного белка миелина и HbA<sub>1c</sub>.

○ Наблюдение

Гликемия натощак, ммоль/л

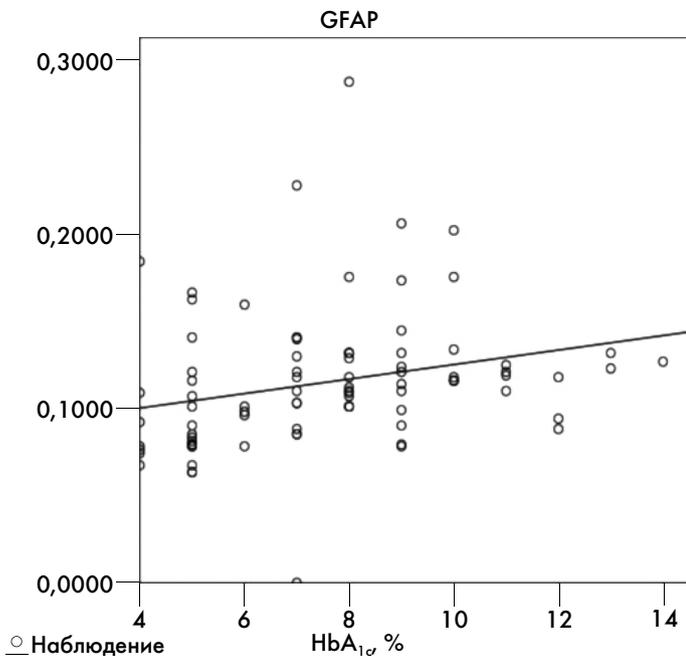
Примечание: MBP – основной белок миелина

Рис. 4. Взаимосвязь уровня основного белка миелина и гликемии натощак.

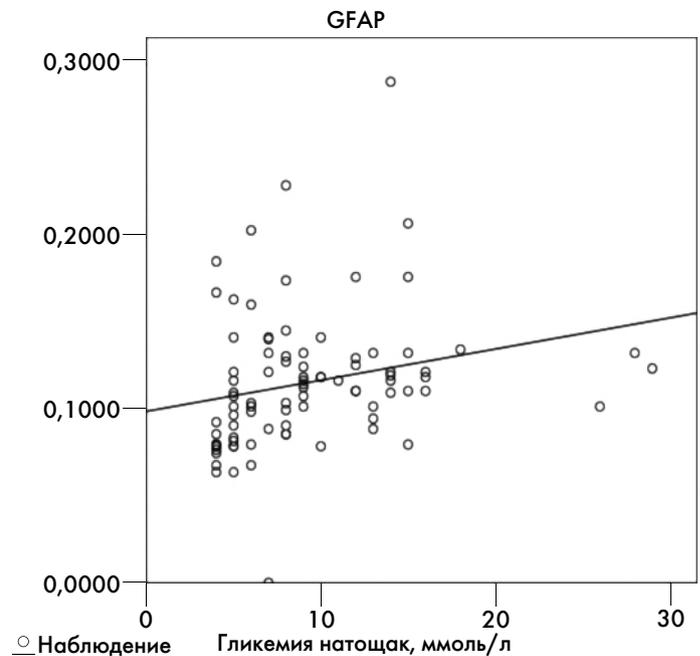
нейроспецифические белки, которые оказались повышены у пациентов с СД1, указывая на микроструктурное повреждение головного мозга. Кроме того, было выявлено, что пациенты с неудовлетворительным контролем углеводного обмена имели более высокие уровни белка S100; положительная корреляционная связь S100 с уровнем HbA<sub>1c</sub> и гликемии натощак представлена на рис. 1, 2 ( $p < 0,05$ ), доказывая роль хронической гипергликемии в процессах апоптоза клеток нервной ткани. В исследовании же Strachan M.W. и соавт. была определена обратная закономерность,

когда концентрация S100 была значительно повышена у пациентов, которые умерли вследствие эпизодов гипогликемии [17]. Тем не менее, оба этих процесса в большей или меньшей степени опосредуют разрушение ткани головного мозга.

В отечественной и зарубежной литературе не изучали взаимосвязи основного белка миелина и показателей углеводного обмена у пациентов с СД1. В настоящем исследовании нами выявлена положительная корреляционная связь основного белка миелина с уровнем HbA<sub>1c</sub>, и гликемии натощак ( $p < 0,05$ ) (рис. 3, 4).

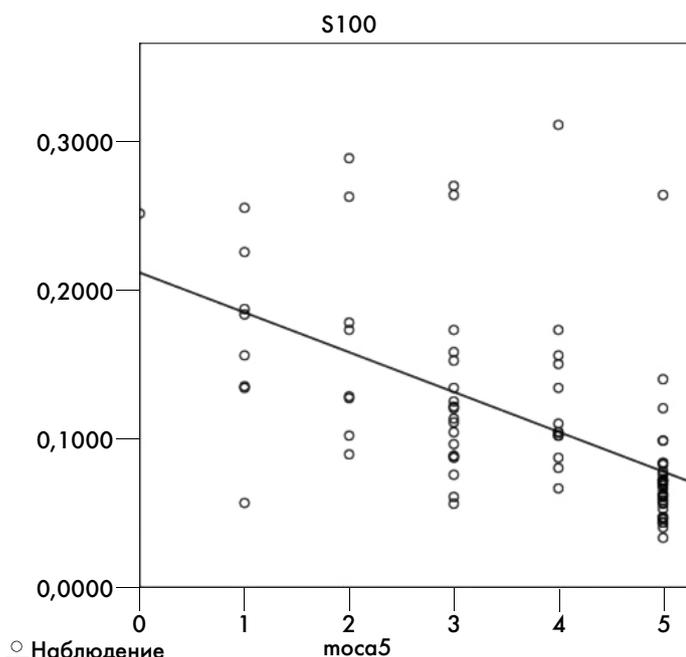


○ Наблюдение  
 Примечание: HbA<sub>1c</sub> – гликированный гемоглобин;  
 GFAP – глиальный фибриллярный кислый белок  
 Рис. 5. Взаимосвязь уровня глиального фибриллярного кислого белка и HbA<sub>1c</sub>.



○ Наблюдение Гликемия натощак, ммоль/л  
 Примечание: GFAP – глиальный фибриллярный кислый белок

Рис. 6. Взаимосвязь уровня глиального фибриллярного кислого белка и гликемии натощак.



○ Наблюдение  
 Примечание: S100 – нейроспецифический белок S100;  
 моСа5 – функция памяти по MoCa тесту  
 Рис. 7. Характеристика взаимосвязи уровня S100 и показателей MoCa теста.

В проведенном исследовании выявлена положительная корреляционная связь параметров углеводного обмена с уровнем глиального фибриллярного кислого белка ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о влиянии гипергликемии на механизмы апоптоза астроцитов (рис. 5, 6). Мнения ученых относительно взаимоотношения глиального фибриллярного кислого белка и параметров углеводного метаболизма разошлись. Так, в исследованиях Coleman E. и соавт. показано,

что в эксперименте происходило достоверное увеличение уровня GFAP в гиппокампе, мозжечке и белом веществе у крыс с индуцированным СД1 [18].

Повышение нейроспецифических белков у пациентов с СД1 само по себе еще не дает право считать именно их маркерами когнитивной дисфункции. Поэтому был проведен анализ связи протеинов и показателей психоневрологического опросника когнитивной функции ЦНС MoCa теста, по данным которого было зарегистрировано, что уровень белка S100 имел отрицательную корреляционную связь с параметрами MoCa теста: память ( $r = -0,617$ ,  $p < 0,05$ ). Таким образом, данный протеин, вероятно, может рассматриваться как индикатор снижения функции памяти (рис. 7).

Для оценки структурных изменений головного мозга проводилась его МРТ. В результате исследования были найдены признаки атрофии головного мозга, а именно арахноидальные изменения ликворокистозного характера и расширение конвекситальных ликворных пространств, что соотносится с литературными данными. Так, в литературе описываются случаи атрофии серого вещества головного мозга как при декомпенсированном кетоацидозе, так и при повышении HbA<sub>1c</sub>, которые выявлялись преимущественно в лобных долях и центральных областях теменных долей, которые были связаны с когнитивной дисфункцией [19]. Результаты полученных нами данных сопоставимы с приведенными данными, так как расширение конвекситальных пространств было более значимо выражено у пациентов с высоким уровнем HbA<sub>1c</sub> ( $\chi^2 = 16,276$ ,  $p = 0,039$ ) и гликемией натощак ( $\chi^2 = 27,620$ ,  $p = 0,024$ ). У этих же пациентов корреляционный анализ исследования выявил наличие когнитивной дисфункции и снижение памяти ( $\chi^2 = 12,872$ ,  $p = 0,025$ ) и внимания

( $\chi^2=6,820$ ,  $p=0,033$ ) по МоСа тесту. В исследованиях Ineke Brands было отмечено, что атрофия вещества головного мозга была значительно меньше выражена у пациентов, получающих инсулин в помповом режиме и имеющих удовлетворительный гликемический контроль [11]. В проводимом исследовании таких закономерностей выявлено не было.

Согласно исследованиям голландских ученых, пациенты с диабетической ретинопатией имели значительно меньший объем белого вещества, который был связан с нарушением когнитивной функции, что, возможно, было частично опосредовано повреждением мелких сосудов [20]. В представленном исследовании повреждение белого вещества, а именно наличие дисциркуляторных очагов коррелировало с развитием пролиферативной ретинопатии у пациентов с СД1 ( $\chi^2=9,124$ ,  $p=0,028$ ). У всех пациентов с очаговыми изменениями белого вещества было отмечено снижение общей суммы баллов по МоСа тесту ( $\chi^2=4,539$ ,  $p=0,033$ ).

## Заключение

Одной из основных причин когнитивной дисфункции по данным исследования является хроническая гипергликемия. Большинство показателей шкалы МоСа теста, определяющие когнитивную дисфункцию, были снижены у пациентов с СД1, а именно в заданиях на функции память и внимание. У пациентов

с СД1 выявлен высокий уровень достоверной значимости различий по уровню нейроспецифических белков, который коррелировал с декомпенсацией углеводного обмена и наличием когнитивного дефицита. У пациентов с СД1 с небольшой длительностью заболевания, находящихся в состоянии хронической гипергликемии, были выявлены изменения в МРТ-картине головного мозга. Наиболее частым морфологическим изменением со стороны центральной нервной системы было наличие признаков атрофии серого вещества лобных и теменных долей, коррелирующее с гипергликемией и когнитивной дисфункцией. Кроме того, анализ МРТ-картины головного мозга показал наличие поражения белого вещества головного мозга, а именно мелких очагов дисциркуляторного характера и небольших проявлений лейкоареоза, сочетающиеся как с когнитивными нарушениями, так и с микрососудистыми изменениями.

## Информация о спонсорах и конфликте интересов

Работа выполнена при финансовой поддержке ГБОУ ВПО "СибГМУ" Минздрава России и ООО "ЛДЦ Международный институт биологических систем".

*Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведением исследования и публикацией настоящей статьи.*

## Список литературы

1. Сунцов ЮИ, Болотская ЛЛ, Маслова ОВ, Казаков ИВ. Эпидемиология сахарного диабета и прогноз его распространенности в Российской Федерации. Сахарный диабет. 2011;(1):15–18 [Suncov JuI, Bolotskaja LL, Maslova OV, Kazakov IV. Epidemiology and prognosis of diabetes mellitus prevalence in the Russian Federation. Diabetes mellitus 2011;(1):15–18.] DOI: <http://dx.doi.org/10.14341/2072-0351-6245>
2. Kodl CT, Seaquist ER. Cognitive Dysfunction and Diabetes Mellitus. Endocrine Reviews. 2008;29(4):494–511. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/er.2007-0034>
3. Dejong RN. The nervous system complications of diabetes mellitus, with special reference to cerebrovascular changes. The Journal of Nervous and Mental Disease. 1950;111(3):181–206. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00005053-195011130-00001>
4. Trudeau F, Gagnon S, Massicotte G. Hippocampal synaptic plasticity and glutamate receptor regulation: influences of diabetes mellitus. European Journal of Pharmacology. 2004;490(1–3):177–186. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2004.02.055>
5. Захаров ВВ. Нейропсихологические тесты. Необходимость и возможность применения. CONSILIUM MEDICUM. 2011; 13(2):82–90 [Zakharov VV. Neyropsikhologicheskie testy. Neobkhodimost' i vozmozhnost' primeneniya. CONSILIUM MEDICUM. 2011; 13(2):82–90]
6. Гришанова ТГ, Будаев АВ, Григорьев ЕВ, Вавин ГВ. Повреждение головного мозга при тяжелой травме: значимость клинических шкал и нейрональных маркеров. Медицина в Кузбассе. 2010; (3):3–8. [Grishanova TG, Budaev AV, Grigor'ev EV, Vavin GV. Pathogenesis, markers of brain injury and integral evaluation of condition of patients with severe combined traumas. Meditsina v Kuzbasse 2010;(3):3–8.]
7. McIntyre EA, Abraha HD, Perros P, Sherwood RA. Serum S-100beta protein is a potential biochemical marker for cerebral oedema complicating severe diabetic ketoacidosis. Diabet Med. 2000;17(11):807–809. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1464-5491.2000.00370.x>
8. Sahin K, Tuzcu M, Orhan C, Ali S, Sahin N, Gencoglu H, et al. Chromium modulates expressions of neuronal plasticity markers and glial fibrillary acidic proteins in hypoglycemia-induced brain injury. Life Sciences. 2013;93(25–26):1039–1048. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2013.10.009>
9. Zimmer DB, Weber DJ. The Calcium-Dependent Interaction of S100B with Its Protein Targets. Cardiovascular Psychiatry and Neurology. 2010;2010:1–17. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2010/728052>
10. Jing L, He Q, Zhang J, Li PA. Temporal Profile of Astrocytes and Changes of Oligodendrocyte-Based Myelin Following Middle Cerebral Artery Occlusion in Diabetic and Non-diabetic Rats. Int. J. Biol. Sci. 2013;9(2):190–199. DOI: <http://dx.doi.org/10.7150/ijbs.5844>
11. Petzold A, Keir G, Green AJE, Giovannoni G, Thompson EJ. An ELISA for glial fibrillary acidic protein. Journal of Immunological Methods 2004;287(1–2):169–177. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jim.2004.01.015>

12. Brands AMA, Biessels GJ, de Haan EHF, Kappelle LJ, Kessels RPC. The effects of type 1 diabetes on cognitive performance: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2005;28(3):726–735. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.28.3.726>
13. Ho MS, Weller NJ, Ives FJ, Carne CL, Murray K, vanden Driesen RI, et al. Prevalence of Structural Central Nervous System Abnormalities in Early-Onset Type 1 Diabetes Mellitus. *The Journal of Pediatrics*. 2008;153(3):385–390. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.03.005>
14. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (6-й выпуск). Сахарный диабет. 2013;(1s):1–121. [Dedov I, Shestakova M, Aleksandrov A, Galstyan G, Grigoryan O, Esayan R, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II, Shestakova MV (6<sup>th</sup> edition). *Diabetes mellitus*. 2013;(1S):1–120.] DOI: <http://dx.doi.org/10.14341/DM20131S1-121>
15. Montreal Cognitive Assessment. [Internet]. 2013. Available from: <http://www.mocatest.org>
16. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М: Практика; 1998 [Glanc S. Biomedical statistics [translation from English]. Moscow: Praktika; 1998.]
17. Strachan MWJ, Abraha HD, Sherwood RA, Lammie AG, Deary IJ, Ewing FME, et al. Evaluation of serum markers of neuronal damage following severe hypoglycaemia in adults with insulin-treated diabetes mellitus. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 1999;15(1):5–12. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1520-7560\(199901/02\)15:13.O.CO;2-S](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1520-7560(199901/02)15:13.O.CO;2-S)
18. Coleman E, Judd R, Hoe L, Dennis J, Posner P. Effects of diabetes mellitus on astrocyte GFAP and glutamate transporters in the CNS. *Glia*. 2004 Nov;48(2):166–178. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/glia.20068>
19. Hoffman WH, Artlett CM, Zhang W, Kreipke CW, Passmore GG, Rafols JA, et al. Receptor for advanced glycation end products and neuronal deficit in the fatal brain edema of diabetic ketoacidosis. *Brain Res*. 2008;1238:154–162. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2008.08.041>
20. Van Duinkerken E, Klein M, Schoonenboom NS, Hoogma RP, Moll AC, Snoek FJ, et al. Functional brain connectivity and neurocognitive functioning in patients with longstanding type 1 diabetes with and without microvascular complications. *Diabetes*. 2009 Oct;58(10):2335–43. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/db09-0425>

Самойлова Юлия Геннадьевна

д.м.н., проф. кафедры эндокринологии и диабетологии, ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет», Томск

**Новоселова Мария Владимировна**

соискатель кафедры эндокринологии и диабетологии, ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет», Томск  
**E-mail: [novoselova.mariia@yandex.ru](mailto:novoselova.mariia@yandex.ru)**

Жукова Наталья Григорьевна

д.м.н., проф. кафедры неврологии и нейрохирургии, ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет», Томск

Тонких Ольга Сергеевна

к.м.н., врач-рентгенолог, ООО «АДЦ МИБС-Томск», Томск