

АНАЛИЗ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ I ТИПА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

БЫКОВ ЮРИЙ ВИТАЛЬЕВИЧ, ORCID ID 0000-0003-4705-3823; канд. мед. наук, ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, Ставрополь, ул. Мира, 310, тел. +7-962-443-04-92, e-mail: yubykov@gmail.com

Реферат. Цель исследования – оценка возможного когнитивного дефицита у подростков на фоне течения сахарного диабета I типа в различные стадии заболевания. **Материал и методы.** В исследовании приняли участие 52 подростка (14–18 лет) с диагнозом «сахарный диабет I типа», подтвержденным как клиническими, так и лабораторными методами исследованиями, и наличием повреждения центральной нервной системы (нарушения сознания до сопора), выраженной гипергликемией и кетоацидозом. Контрольная группа была сформирована из 26 подростков, поступивших на плановое лечение по поводу оперативного вмешательства (условно здоровые дети). Протокол исследования: когнитивную функцию оценивали при помощи «Монреальской когнитивной шкалы»: на 1-м этапе – при стабилизации состояния по сахарному диабету после первичного поступления в стационар (восстановление уровня сознания до ясного), на 2-м этапе – спустя 2 мес при повторной госпитализации для планового контроля состояния подростков. Контрольную группу подростков тестировали при поступлении в стационар на плановое лечение. Полученные данные обрабатывались с помощью программы Statistica 10. Различия между группами считались достоверными при $p < 0,05$. **Результаты и их обсуждение.** Когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом были выявлены как в острый, так и в отсроченные периоды. Максимальные проявления мозговой дисфункции у детей с сахарным диабетом I типа наблюдались именно в острый период при стабилизации состояния по сахарному диабету (восстановление уровня сознания до ясного, перевод из реанимационного в эндокринологическое отделение). Мозговая дисфункция также сохранялась и у детей спустя 2 мес после выписки, на этапе реабилитации, хотя ее выраженность была ниже. Связь между выраженностью когнитивных нарушений, длительностью заболевания и числом госпитализаций за все время болезни в отделении реанимации и интенсивной терапии была выявлена только в острый период заболевания. **Выводы.** Представленные результаты подтверждают гипотезу, что хроническое течение сахарного диабета I типа в педиатрической практике на фоне частых обострений, проявляющихся кетоацидозом и гипергликемией, приводят к поражению клеток головного мозга, что проявляется мозговой дисфункцией в виде когнитивных нарушений на фоне всего течения заболевания. Кроме этого, обнаружено, что выраженность когнитивных нарушений у подростков с сахарным диабетом имеет связь с количеством госпитализаций в отделение реанимации и длительностью заболевания (т.е. при каждой последующей госпитализации нарушения мозговых функций усиливаются), что может быть объяснено постепенной декомпенсацией нейропластичности центральной нервной системы.

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

Для ссылки: Быков, Ю.В. Анализ когнитивных нарушений у детей с сахарным диабетом I типа в зависимости от стадии заболевания / Ю.В. Быков // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14, вып. 2. – С. 12–15. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(2).12-15.

COGNITIVE DISORDERS ANALYSIS IN CHILDREN WITH DIABETES MELLITUS TYPE I DEPENDING ON THE STAGE OF THE DISEASE

БЫКОВ Ю. В., ORCID ID: 0000-0003-4705-3823; C. Med. Sci., assistant of professor of the Department of anesthesiology, resuscitation and emergency medicine of Stavropol State Medical University, Russia, 355017, Stavropol, Mir str., 310, +7-962-443-04-92, e-mail: yubykov@gmail.com

Abstract. Aim. The aim of the study was to estimation of possible cognitive deficits in adolescents with type I diabetes mellitus at different stages of the disease. **Material and methods.** The study involved 52 adolescents (14–18 years old) with a diagnosis of type I diabetes mellitus, confirmed by both clinical and laboratory tests, and the presence of central nervous system damage (from impaired consciousness to sopor), marked hyperglycemia and ketoacidosis. The control group consisted of 26 adolescents admitted for scheduled surgical treatment (conditionally healthy children). Study protocol: cognitive function was assessed using the «Montreal Cognitive Scale»: at stage 1 – when the state of diabetes mellitus was stabilized, after initial admission to the hospital (restoration of consciousness to a clear level), and at stage 2 – two months later, at rehospitalization for routine follow-up in adolescents. The control group of adolescents was tested upon admission to the hospital for scheduled treatment. The obtained data were processed using Statistica 10 software. Differences between the groups were considered significant at $p < 0,05$. **Results and discussion.** Cognitive dysfunction in patients with diabetes mellitus was detected in both acute and delayed periods. Maximum manifestations of brain dysfunction in children with type I diabetes mellitus were observed exactly in the acute period upon stabilization of diabetes mellitus (restoration of consciousness level to clear, transfer from the intensive care unit to the endocrinology department). Cognitive dysfunction also persisted in children two months after discharge, at the stage of rehabilitation, although its severity was lower. The association between the severity of cognitive impairment, the duration of the disease, and the number of hospitalizations in the intensive care unit during the entire period of illness was revealed only for

the acute period of the disease. **Conclusion.** The presented results confirm the hypothesis that the chronic course of type I diabetes in pediatric practice on the background of frequent exacerbations, manifested by ketoacidosis and hyperglycemia, leads to brain cell damage, which is manifested by brain dysfunction in the form of cognitive impairment throughout the course of the disease. In addition, it was found that the severity of cognitive impairment in adolescents with diabetes mellitus has a relationship with the number of hospitalizations to the intensive care unit and the duration of the disease (that is, with each subsequent hospitalization brain dysfunction increases), which can be explained by the gradual decompensation of neuroplasticity of the central nervous system.

Key words: diabetes mellitus, ketoacidosis, cognitive impairments, cerebral dysfunction.

For reference: Bykov YuV. Cognitive disorders analysis in children with diabetes mellitus type I depending on the stage of the disease. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2021; 14 (2): 12-15. **DOI:** 10.20969/VSKM.2021.14(2).12-15.

Введение. С начала XX в. заболеваемость сахарным диабетом (СД) I типа у детей во всем мире неуклонно возрастает [1], что подтверждено многими эпидемиологическими исследованиями в разных странах [2]. Еще 10 лет назад мировая заболеваемость СД I типа колебалась от 0,1 до 36,8 на 100 тыс. детского населения [3]. В Российской Федерации за последние 5 лет регистрируется от 4 до 13 новых случаев СД I типа ежегодно на 100 тыс. детского населения [4]. Особая значимость проблемы СД I типа в педиатрической практике определяется угрозой ранней инвалидизации, снижением общей продолжительности жизни в связи с развитием тяжелых осложнений и преждевременной летальностью [5]. На фоне многочисленных осложнений СД I типа у детей и подростков отдельное место занимает мозговая дисфункция и выраженные когнитивные нарушения [6]. Многочисленными зарубежными исследованиями показано, что СД I типа в детской практике протекает с выраженными нарушениями в когнитивной сфере, главным образом, за счет снижения интеллекта, памяти и внимания [7, 8]. С другой стороны, данные об исследованиях сосудистых церебральных расстройств у детей и подростков при СД, в том числе и оценка когнитивных нарушений, в отечественной литературе встречаются крайне редко [9]. В связи с этим представлялось интересным оценить выраженность когнитивных нарушений у подростков с СД I типа в различные стадии заболевания.

Цель исследования – оценить возможный когнитивный дефицит у подростков на фоне течения СД I типа в различные стадии заболевания.

Материал и методы. В открытое сравнительное исследование были включены 52 подростка в возрасте от 14 до 18 лет [средний возраст $16,7 \pm 1,25$ года], в том числе 30 (57,6%) девочек и 22 (42,4%) мальчика. 26 подростков, больных СД I типа, составили группу исследования (I группа), другие 26 подростков (не болеющих СД I типа) составили контрольную группу (II группа). Родители всех подростков дали информированное согласие на участие детей в исследовании.

Критерии включения в группу исследования:

- Диагноз СД I типа, подтвержденный клинико-лабораторными критериями.
- Возраст пациентов от 14 до 18 лет.
- Тяжелое состояние (декомпенсация СД I типа с проявлениями кетоацидоза и гипергликемии).
- Госпитализация в реанимационное отделение с нарушенным уровнем сознания (оглушение, сопор).

Критерии исключения из группы исследования:

- Госпитализация в реанимационное отделение с нарушенным уровнем сознания до комы, с последующей искусственной вентиляцией легких (ИВЛ).

- Наличие сопутствующей неврологической или психиатрической патологии: дети с сенсорными нарушениями (нарушения слуха и зрения), с задержкой психического развития.

- Возраст подростков младше 14 лет.

Критерии включения в контрольную группу:

- Отсутствие сопутствующих хронических соматических и эндокринных (в том числе СД) заболеваний.

- Возраст подростков от 14 до 18 лет.

Критерии исключения из контрольной группы:

- Наличие сопутствующей неврологической или психиатрической патологии: дети с сенсорными нарушениями (нарушения слуха и зрения), с задержкой психического развития.

- Возраст подростков младше 14 лет.

Все подростки, вошедшие в группу исследования, были госпитализированы в реанимационное отделение (ОРИТ) в связи с тяжелым состоянием, на фоне декомпенсации СД I типа, с проявлениями кетоацидоза и гипергликемии. У всех подростков I группы были диагностированы нарушения слуха (оглушение, сопор), согласно критериям Шкалы Ком Глазго – 10–13 баллов [10]. Всем подросткам была проведена интенсивная терапия, направленная на компенсацию СД, коррекцию мозговой дисфункции, которая включала инсулинотерапию внутривенно, инфузионную терапию, гепатопротекторы, сорбенты.

Контрольную группу составили подростки, госпитализированные на плановое малое оперативное вмешательство в хирургическое отделение (II группа).

Уровень когнитивной функции оценивали по «Монреальской когнитивной шкале» [11] в утренние часы при помощи письменного заполнения опросника. Оценка в 26 баллов и более считали нормой. Подростков из I группы исследования оценивали в 2 этапа: 1-й этап (острый период) – при стабилизации состояния по СД (восстановление уровня сознания до ясного, перевод из реанимационного в эндокринологическое отделение), 2-й этап (отсроченный период) – спустя 2 мес при повторной госпитализации в стационар на плановое лечение для коррекции инсулинотерапии препаратами. Подростков из контрольной группы (условно здоровые дети) тестировали в день поступления в стационар до

проведения малого хирургического вмешательства (по поводу грыжесечения).

Статистический анализ полученных результатов измерений проводился с применением прикладных программ Statistica (StatSoftInc., США). С помощью критерия Шапиро – Уилка оценивали нормальность распределения. Если распределение было нормальным, использовали критерий Стьюдента. При ненормальном распределении величин применяли критерий Манна – Уитни. Различия между группами считались достоверными при $p < 0,05$. Проводился также корреляционный анализ с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и их обсуждение. С учетом тяжелого состояния детей на момент поступления в острый период, на фоне декомпенсации СД I типа, в начале проводилась интенсивная терапия, направленная на купирование кетоацидоза, стабилизацию гликемического профиля, нормализацию водно-электролитных нарушений и нормализацию функции ЦНС. При улучшении состояния детей до средней степени тяжести, восстановлении ясного сознания, на этапе перевода из ОРИТ в эндокринологическое отделение в утренние часы проводилось тестирование когнитивной функции по вышеописанной методике. Повторное тестирование детей из данной группы проводилось спустя 2 мес.

Длительность течения СД составила 8 лет (6–9) [Me; (Q_{25-75%})], а количество госпитализаций по анамнестическим данным – 5 раз (4–6).

Был проведен сравнительный анализ показателей когнитивной функции по «Монреальской когнитивной шкале» между больными детьми с СД I типа (I группа) и здоровыми пациентами (II группа) (табл. 1). В острый период наблюдалось существенное снижение показателей когнитивной функции оцениваемых по шкале по сравнению со здоровыми детьми ($p=0,00001$). Через 2 мес у больных СД наблюдалось отчетливое улучшение когнитивной функции. По сравнению с тестированием в острый период сумма баллов по «Монреальской когнитивной шкале» увеличивалась до Me=25 (Q_{25-75%} 22–26) ($p=0,00001$). Однако по сравнению с группой здо-

ровых детей этот показатель оказался достоверно более низким ($p=0,0077$).

Таким образом, когнитивные нарушения у больных СД были выявлены как в острый, так и в отсроченные периоды. Следовательно, можно сделать вывод, что максимальные проявления мозговой дисфункции у детей с СД I типа наблюдались именно в острый период, после госпитализации в ОРИТ, на фоне кетоацидоза и гипергликемии и нарушения уровня сознания (оглушение, сопор). Мозговая дисфункция также сохранялась у этих детей и спустя 2 мес после выписки, на этапе реабилитации, хотя ее выраженность была несколько ниже.

Был проведен корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции по Спирмену между показателями длительности заболевания, числа госпитализаций в ОРИТ и показателями когнитивной функции по «Монреальской когнитивной шкале» у больных детей в различные периоды заболевания: в острый и отсроченный периоды. Интересно, что связь между выраженностью когнитивных нарушений, длительностью заболевания и числом госпитализаций в ОРИТ была выявлена в острый период заболевания (табл. 2). Что касается отсроченного периода, то связи между этими показателями у детей с СД I типа выявлено не было.

Выводы. Выявленные нарушения свидетельствуют в пользу того, что проявления мозговой дисфункции у детей с СД I типа обнаруживаются как на этапе острого периода (выражены максимально при декомпенсации заболевания), так и на этапе восстановления (выражены умеренно в период реабилитации). Наши данные подтверждают теорию о том, что хроническое течение СД I типа в детском возрасте на фоне частых обострений, проявляющихся кетоацидозом и гипергликемией, приводят к поражению клеток головного мозга, что проявляется выраженной мозговой дисфункцией за счет когнитивных нарушений на фоне всего течения заболевания [12].

С другой стороны, нами было обнаружено, что выраженность когнитивных нарушений имеет достоверную связь с количеством госпитализаций в ОРИТ

Таблица 1

Сравнительная оценка показателей «Монреальской когнитивной шкалы» у больных СД и условно здоровых детей (контрольная группа) [Me (Q 25–75%)]

| Показатель | Медиана | Q25% | Q75% |
|---|---------|------|------|
| Оценка по «Монреальской когнитивной шкале» в острый период | 22 | 21 | 24 |
| Оценка по «Монреальской когнитивной шкале» в отсроченный период (через 2 мес) | 25 | 22 | 26 |
| Оценка по «Монреальской когнитивной шкале» в контрольной группе | 29 | 28 | 30 |

Таблица 2

Коэффициент корреляции по Спирмену у детей, больных СД

| Показатель | 1 | 2 | 3 | 4 |
|---|------------------|------------------|------------------|-----------|
| Длительность болезни | 1,000000 | 0,782795 | -0,834530 | -0,085267 |
| Число госпитализаций в ОРИТ | 0,782795 | 1,000000 | -0,890947 | -0,180487 |
| Оценка по Монреальской когнитивной шкале в острый период | -0,834530 | -0,890947 | 1,000000 | 0,006606 |
| Оценка по Монреальской когнитивной шкале в отсроченный период (через 2 мес) | -0,085267 | -0,180487 | 0,006606 | 1,000000 |

в анамнезе и длительностью заболевания именно в острый период на фоне тяжелого состояния и декомпенсации СД I типа в детском возрасте. В дальнейшем, по ходу улучшения состояния детей, эта связь между длительностью заболевания и числом госпитализаций в ОРИТ исчезала. Это может быть объяснено нейропластичностью ЦНС и восстановлением функции головного мозга при компенсации СД и назначением поддерживающей терапии.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Автор полностью принимал участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Автор не получал гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Search for diabetes in youth study incidence trends of type 1 and type 2 diabetes among youths, 2002-2012 / E.J. Mayer-Davis, J.M. Lawrence, D. Dabelea [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2017. – № 376. – P.1419–1429.
2. *Ширяева, Т.Ю.* Динамика основных эпидемиологических показателей сахарного диабета I типа у детей и подростков в Российской Федерации / Т.Ю. Ширяева, Е.А. Андрианова, Ю.И. Сунцов // Сахарный диабет. – 2013. – № 3. – С.21–29.
3. Epidemiology of type 1 diabetes / D.M. Maahs, N.A. West, J.M. Lawrence [et al.] // Endocrinol. Metab. Clin. North. Am. – 2010. – № 39. – P.481–497.
4. *Погребняк, Д.Н.* Впервые выявленный сахарный диабет I типа у детей и подростков Белгородской области за 2018 год / Д.Н. Погребняк, С.Н. Погребняк, Д.В. Коханец // Аллея науки. – 2019. – № 1. – С.414–419.
5. Mortality in youth-onset type 1 and type 2 diabetes: the search for diabetes in youth study / K. Reynolds, S.H. Saydah, S. Isom [et al.] // J. Diabetes Complications. – 2018. – Vol. 32, № 6. – P.545–549.
6. Cognitive Dysfunction in Type 1 Diabetes Mellitus / A. Shalimova, B. Graff, D. Gasecki [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2019. – Vol. 104, № 6. – P.2239–2249.
7. *Ryan, C.M.* Diabetes, aging, and cognitive decline / C.M. Ryan // Neurobiol. Aging. – 2005. – № 26. – P.21–25.
8. Cognitive function in children with type 1 diabetes: a meta-analysis / P.A. Gaudieri, R. Chen, T.F. Greer [et al.] // Diabetes Care. – 2008. – № 31. – P.1892–1897.
9. *Чаплова, О.И.* Особенности поражения центральной нервной системы у детей при сахарном диабете 1-го типа / О.И. Чаплова, Н.В. Болотова, И.В. Кац // Проблемы эндокринологии. – 2006. – № 1. – С.11–14.
10. The Glasgow Outcome Scale – 40 years of application and refinement / T. McMillan, L. Wilson, J. Ponsford [et al.] // Nat. Rev. Neurol. – 2016. – Vol. 12, № 8. – P.477–485.

11. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment / Z.S. Nasreddine, N.A. Phillips, V. Bédirian [et al.] // J. Am. Geriatr. Soc. – 2005. – Vol. 53, № 4. – P.695–699.
12. *Cameron, F.J.* The effect of type 1 diabetes on the developing brain / F.J. Cameron, E.A. Northam, C.M. Ryan // Lancet Child Adolesc Health. – 2019. – Vol. 3, № 6. – P.427–436.

REFERENCES

1. Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Dabelea D, et al. SEARCH for Diabetes in Youth Study Incidence Trends of Type 1 and Type 2 Diabetes among Youths, 2002-2012. N Engl J Med. 2017; 376: 1419-1429.
2. Shiryayeva TYu, Andrianova EA, Suncov Yul. Dinamika osnovnyh epidemiologicheskikh pokazatelej saharnogo diabeta 1 tipa u detej i podrostkov v Rossijskoj Federacii [Dynamics of main epidemiological characteristics of type 1 diabetes mellitus in children of the Russian Federation]. Saharnyj diabet [Diabetes mellitus]. 2013; 3: 21-29.
3. Maahs DM, West NA, Lawrence JM, et al Epidemiology of type 1 diabetes. Endocrinol Metab Clin North Am. 2010; 39: 481–497.
4. Pogrebnyak DN, Pogrebnyak SN, Kohanec DV. Vpervye vyjavlennyj saharnyj diabet 1 tipa u detej i podrostkov Belgorodskoj oblasti za 2018 god [Newly diagnosed type 1 diabetes mellitus in children and adolescents of the Belgorod region in 2018]. Alleya nauki [Alley of Science]. 2019; 1 (28): 414-419.
5. Reynolds K, Saydah SH, Isom S, et al. Mortality in Youth-Onset Type 1 and Type 2 Diabetes: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. J Diabetes Complications. 2018; 32 (6): 545-549.
6. Shalimova A, Graff B, Gasecki D, et al. Cognitive Dysfunction in Type 1 Diabetes Mellitus. J Clin Endocrinol Metab. 2019; 104 (6): 2239-2249.
7. Ryan CM. Diabetes, aging, and cognitive decline. Neurobiol. Aging. 2005; 26: 21–25.
8. Gaudieri PA, Chen R, Greer TF, et al. Cognitive function in children with type 1 diabetes: a meta-analysis. Diabetes Care. 2008; 31: 1892–1897.
9. Chapova OI, Bolotova NV, Kac IV. Osobennosti porazheniya central'noj nervnoj sistemy u detej pri saharnom diabete 1-go tipa [The specific features of central nervous system lesions in children with type 1 diabetes mellitus]. Problemy endokrinologii [Problems of Endocrinology]. 2006; 1 (52): 11-14.
10. McMillan T, Wilson L, Ponsford J, et al. The Glasgow Outcome Scale – 40 years of application and refinement. Nat Rev Neurol. 2016; 12 (8): 477-485.
11. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. J Am Geriatr Soc. 2005; 53 (4): 695-699.
12. Cameron FJ, Northam EA, Ryan CM. The effect of type 1 diabetes on the developing brain. Lancet Child Adolesc Health. 2019; 3 (6): 427-436.