

© Коллектив авторов, 2007

О.З. Пузикова, А.А. Афонин, А.Я. Бабиянц, Л.С. Михайличенко

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПОДРОСТКОВ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1-ГО ТИПА

ФГУ Ростовский НИИ акушерства и педиатрии, г. Ростов-на-Дону, РФ

С целью исследования нейрофизиологических изменений мозга изучали параметры коротколатентных слуховых вызванных потенциалов при сахарном диабете (СД) у 55 подростков. Выявлены нейрофизиологические изменения вызванных ответов преимущественно в области среднего мозга, нарастающие с увеличением длительности заболевания, выраженность которых коррелировала со степенью повреждения нейрональных мембран, оцениваемой по уровню нейроспецифической енолазы (НСЕ) в крови. Установлено, что ведущее значение в формировании нейрофизиологических расстройств принадлежит влиянию хронических метаболических нарушений, обусловленных длительной гипергликемией, – повышению атерогенности и изменению вязкости крови. Наиболее выраженные расстройства проведения импульса выявлены в стволовых и мезэнцефальных структурах мозга.

Authors studied short latent auditory evoked potentials in 55 adolescents with diabetes mellitus type I in order to investigate neurophysiologic brain changes. Neurophysiologic changes of evoked responses increased in proportion as disease duration were detected in prevalence in midbrain zone; and their intensity correlated with severity of neuronal membranes lesion, estimated according to level of serum neurospecific enolase. Authors showed that such chronic metabolic disturbances due to persistent hyperglycemia as increased atherogenicity and changes of blood viscosity plaid the main role in forming of neurophysiologic disorders. Most significant disorders of neural impulse conductivity in brainstem and midbrain zones were associated with forming of hypertonic – hypokinetic type of circulation in main arteries in base of brain.

Несмотря на очевидную актуальность раннего выявления, лечения и профилактики расстройств ЦНС при сахарном диабете (СД), особенности нейрофизиологических процессов в ЦНС у детей и подростков, страдающих СД 1-го типа, на сегодняшний день изучены очень мало. Регистрация вызванных потенциалов (ВП) мозга является объективным и неинвазивным методом тестирования функций мозга [1]. Изучение характера изменений коротколатентных слуховых ВП (КСВП) является неоценимым средством для раннего обнаружения и прогноза неврологических расстройств при различных заболеваниях [2]. В настоящее время исследование ВП приобретает значение в качестве метода, позволяющего оценить степень тяжести и объем патологического процесса [3]. Однако подобные исследования при СД немногочисленны, а у детей и подростков – практически единичны [4, 5]. Обсуждалось влияние отдельных факторов на формирование патологии вызванных ответов мозга при СД – хронической гипергликемии, метаболических нарушений, гипогликемий, сосудистых осложнений [6–8]. Большинство авторов склонны считать, что патофизиология центральных нарушений при СД является многофакторной и до конца еще не изученной [9, 10].

Цель исследования – оценить характер нейрофизиологических изменений по данным исследо-

вания КСВП при СД 1-го типа у подростков и установить их взаимосвязь с метаболическими и микроциркуляторными осложнениями СД, а также клиничко-неврологическими и цереброваскулярными проявлениями.

Материалы и методы исследования

Обследовано 55 подростков в возрасте от 14 до 17 лет, страдающих СД 1-го типа с длительностью заболевания от 1 года до 10 лет (медиана длительности заболевания – 5 лет), находящихся в состоянии компенсации или субкомпенсации углеводного обмена.

Проводили клиничко-неврологическое и офтальмологическое обследование, уточняли анамнестические сведения о тяжести СД, наличии предшествующих СД неврологических заболеваний. Определяли среднесуточный уровень гликемии, содержание гликированного гемоглобина (HbA1c), β -липопротеидов (β -ЛП) в сыворотке крови. Изучение гемореологии проводили с определением активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ), протромбинового времени (ПТВ). Для определения степени поражения нейрональных мембран исследовали содержание нейроспецифической енолазы (НСЕ) (ИФА, «Roshe»).

КСВП регистрировали при последовательной моноауральной стимуляции, проводимой с обеих сторон короткими щелчками длительностью 100 мкс с частотой подачи сигнала 10 Гц и интенсивностью сигнала на 70 дБ выше инди-

видуального порога слухового восприятия. Эпоха анализа составляла 10 мс. Производили усреднение не менее 1500–2000 ответов с каждой стороны в двух сериях. Регистровали абсолютные пиковые латентности: I – ответ от слухового нерва, II – ответ от проксимальной интракраниальной, но экстрамедуллярной части слухового нерва и части кохлеарных ядер, III – ответ от ядра верхней оливы, IV – ответ от латеральной петли, V – ответ от нижнего двуххолмья; межпиковые интервалы: I–III – нарушение проведения между улиткой и нижней частью моста, III–V – нарушение проведения между нижним мостом и средним мозгом, I–V – проведение между улиткой и средним мозгом, а также измеряли соотношение амплитуд пиков I/V и III/V.

Методом транскраниальной доплерографии (ТДГ) исследовали показатели мозгового кровотока в артериях основания головного мозга (парных среднемозговых, переднемозговых и основной артерии) и глубоких интракраниальных венозных коллекторах (базальных венах и прямом синусе); на экстракраниальном уровне определяли показатели церебральной гемодинамики в позвоночных артериях, а также верхнеглазничных венах, позвоночных и внутренних яремных венах.

Статистическую обработку осуществляли при помощи программы STATISTICA – версия 6.0 (Stat-Soft, 2001). Для сравнения независимых выборок использовали критерий Манна–Уитни (показатель T). Для сравнения относительных показателей использовали точный двусторонний критерий Фишера (p). При исследовании корреляционной зависимости использовали коэффициент Spearman R. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

У обследованных пациентов с СД (табл. 1) определялось удлинение времени латентностей всех пиков КСВП по сравнению с нормой, достоверное

по времени ответа V пика, а также замедление всех межпиковых интервалов и достоверное повышение величин амплитудных соотношений пиков III/V и I/V, свидетельствовавшее об уменьшении относительной величины V пика. Эти данные позволяли констатировать наличие нарушений в проведении импульса в ЦНС у пациентов с СД, особенно выраженные в области нижнего двуххолмья. Отмечалась умеренная отрицательная корреляция между уровнем HbA1c и амплитудами III и V пика ($r=-0,44$ и $r=-0,49$ соответственно), не достигавшая, однако, степени достоверности ($p>0,05$), а также умеренная положительная корреляция между уровнем β -ЛП и длительностью интервала III–V ($r=0,55$, $p=0,08$).

Анализ изучаемых показателей у пациентов с различной длительностью заболевания (см. рисунок) показал, что у пациентов с небольшой длительностью СД (до 5 лет) основные характеристики КСВП не отличались от нормативных значений, за исключением амплитудных соотношений I/V ($p=0,03$).

У пациентов, болеющих СД более 5 лет (табл. 1), абсолютные латентности всех пиков были больше, чем у пациентов с меньшим (менее 5 лет) стажем болезни, хотя межгрупповые различия были достоверными только по латентности II пика. Достоверное повышение соотношений амплитуд III/V и I/V в этой группе по сравнению с группой небольшой продолжительности СД ($p=0,01$) указывало на прогрессирующее снижение амплитуды ответа со стороны структур нижних бугров четверохолмия при увеличении длительности заболевания. Высокая положительная корреляция между уровнем β -ЛП и длительностью интервала III–V ($r=0,75$, $p=0,01$) позволяла предполагать значимое влия-

Таблица 1

Характеристика показателей КСВП у подростков с СД

Группы пациентов	Абсолютные латентности КСВП, мс (средние значения и стандартные отклонения)						Межпиковые интервалы, мс			Амплитудные соотношения	
	I	II	III	IV	V	VI	I–III	III–V	I–V	III/V	I/V
Все пациенты с СД	1,64± 0,16	2,63± 0,22	3,83± 0,22	4,99± 0,29	5,73± 0,22 ¹⁾	6,83± 0,53	2,19± 0,46	1,96± 0,29	4,15± 0,32	1,19± 0,58 ¹⁾	1,07± 0,49 ¹⁾
Пациенты с длительностью СД до 5 лет	1,59± 0,15	2,53± 0,23	3,79± 0,19	4,82± 0,26	5,61± 0,32	6,83± 0,56	2,22± 0,57	1,98± 0,31	4,19± 0,39	0,70± 0,25	1,08± 0,66 ¹⁾
Пациенты с длительностью СД от 5 до 10 лет	1,70± 0,17	2,76± 0,11 ²⁾	3,89± 0,25	5,12± 0,26	5,83± 0,30 ¹⁾	6,83± 0,51	2,17± 0,29	1,94± 0,28	4,11± 0,24	1,84± 0,65 ^{1),2)}	1,30± 0,53 ^{1),2)}
Норма	1,60± 1,15	2,55± 0,17	3,74± 0,19	4,75± 0,24	5,57± 0,25	6,3±0, 29	2,12± 0,15	1,90± 0,18	4,08± 0,23	0,5±0, 23	0,73± 0,48

Достоверность различия: ¹⁾ при сравнении показателей с нормой; ²⁾ при сравнении показателей у больных с длительностью СД до 5 лет и от 5 до 10 лет.

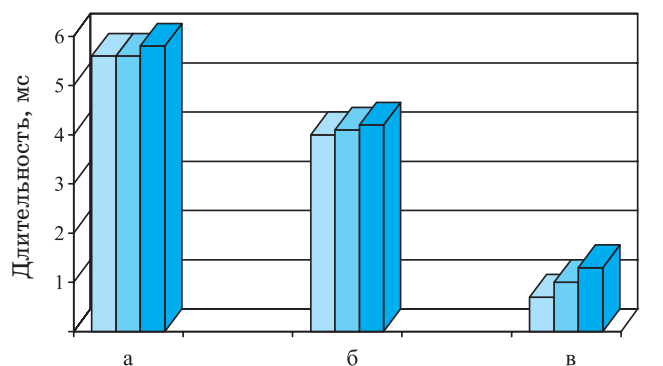


Рисунок. Длительность латентности V типа КСВП, межпикового интервала I-V и амплитудного соотношения I/V у подростков с СД 1-го типа в зависимости от продолжительности болезни.

а – латентность V пика, б – межпиковый интервал I-V, в – амплитудное соотношение I/V, 1-й столбик – норма, 2-й столбик – СД до 5 лет, 3-й столбик – СД свыше 5 лет.

ние повышения уровня атерогенных фракций липидного спектра крови на нарушение проведения импульса между нижним мостом и средним мозгом у этих пациентов. Феномен негативного влияния гиперлипидемии на удлинение латентности III и V пика, а также длительность интервала III-V ранее был установлен у лиц без диабета [11, 12]. Достоверной корреляции между уровнем HbA1c, АПТВ, ПТВ и всеми исследуемыми характеристиками КСВП в этой группе не было выявлено ($p > 0,05$). Длительная хроническая гипергликемия у больных СД усиливает липогенез и секрецию липопротеидов низкой плотности в печени, а хронический дефицит инсулина приводит к снижению скорости распада хиломикрон и липопротеидов очень низкой плотности, поскольку инсулин необ-

ходим для синтеза липопротеидлипазы в адипоцитах. Очевидно, повышение уровня HbA1c должно носить достаточно продолжительный характер, чтобы привести к долгосрочным нарушениям липидного спектра крови, микроциркуляторным и метаболическим изменениям в ЦНС.

Действительно, у пациентов без микроциркуляторных осложнений СД выявлялась более значимая положительная корреляция между уровнем HbA1c и латентностью V пика ($r=0,65$, $p=0,05$), указывавшая на определенную значимость предшествующего 12-недельного периода гипергликемии в формировании нейрофизиологических нарушений у данной категории больных. В этой группе также отмечена умеренная отрицательная корреляция между АПТВ и латентностью V пика ($r=-0,49$, $p > 0,05$), свидетельствующая о возможной связи между изменениями в реологии крови и проведением импульса в структурах среднего мозга. Влияние повышенной вязкости крови на замедление проведения нервного импульса отмечено у взрослых лиц без СД и клинико-неврологических нарушений [13]. В группе пациентов с микроциркуляторными осложнениями выявлялась очень высокая положительная корреляция между уровнем β -ЛП и длительностью интервала III-V ($r=0,78$, $p=0,002$) при отсутствии существенной связи между уровнем HbA1c и изучаемыми показателями КСВП ($p > 0,05$), что свидетельствовало о более значимом влиянии долгосрочных нарушений липидного спектра крови на формирование нейрофизиологических изменений по сравнению с актуальным состоянием гликемического контроля у данной категории больных.

У пациентов с наличием клинических проявлений мозговых дисфункций в виде когнитивных

Таблица 2

Показатели КСВП у подростков с СД с учетом наличия клинических проявлений церебральных дисфункций

Исследуемые параметры КСВП		Клинические проявления церебральных дисфункций	
		отсутствуют	имеются
Абсолютные латентности КСВП, мс (средние значения и стандартные отклонения)	I	1,63±0,16	1,65±0,17
	II	2,58±0,23	2,68±0,20
	III	3,81±0,20	3,86±0,21
	IV	4,89±0,25	5,11±0,33
	V	5,66±0,22*	5,80±0,16
Межпиковые латентности, мс	I-III	2,12±0,33	2,26±0,32
	III-V	1,91±0,40	1,98±0,30
Амплитудные соотношения	I/V	1,03±0,59	1,28±0,39
	III/V	1,64±0,54	0,60±0,16

* Достоверность различия показателей у больных с наличием и отсутствием церебральных дисфункций.

Таблица 3

Показатели содержания гликогемоглобина и β -липопротеидов в крови у подростков с СД

Показатели	Средние значения и стандартные отклонения	Длительность СД		Клинические проявления церебральных дисфункций		Латентность V пика КСВП у пациентов без клинических проявлений	
		менее 5 лет	5–10 лет	отсутствуют	имеются	$\leq 5,7$ мс	$> 5,7$ мс
НbA1c, %	$7,7 \pm 1,3$	$7,5 \pm 1,4$	$8,0 \pm 1,2$	$8,1 \pm 1,15$	$7,5 \pm 1,7$	$8,9 \pm 0,7$	$7,9 \pm 1,12$
β -ЛП, Ед	$56,0 \pm 15,3$	$52,0 \pm 11,7$	$61,7 \pm 19,8$	$50,9 \pm 12,5$	$62,2 \pm 17,8$	$51,3 \pm 8,5^*$	$78,5 \pm 10,7$

* Достоверность различия показателей между группами больных.

и эмоциональных нарушений, выявляемых при традиционном неврологическом и психологическом обследовании (табл. 2), обнаруживалась тенденция к удлинению абсолютных латентностей и межпиковых интервалов по сравнению с пациентами без клинической симптоматики, достоверная по латентности V пика ($p=0,03$). Отсутствие существенных различий по большинству показателей КСВП свидетельствовало о достаточно высоком уровне субклинических нейрофизиологических нарушений у пациентов с СД, не имеющих явной клинко-неврологической симптоматики. Действительно, у последних наличие субклинических нейрофизиологических нарушений, оцениваемых по замедлению латентности V пика более 5,7 мс, сопровождалось достоверно повышен-

ным уровнем β -ЛП по сравнению с пациентами, имеющих нормальную (до 5,7 мс) латентность V пика ($p=0,007$), при отсутствии различий в уровне НbA1c (табл. 3).

Уровень НСЕ в сыворотке крови в группе пациентов с СД был повышен, составляя $15,6 \pm 4,0$ мкг/мл (в контроле $6,5 \pm 1,1$ мкг/мл), и положительно коррелировал с длительностью интервала III–V ($r=0,66$, $p=0,04$), а отрицательно – с амплитудой пика V ($r=-0,59$, $p=0,05$). Эти данные позволяют констатировать, что изменения параметров КСВП, свидетельствующие о нарушениях в мезэнцефальной области, пропорциональны степени повреждения нейрональных мембран, оцениваемой по уровню НСЕ. Ранее подобная связь между центральными нейрофизиологическими наруше-

Таблица 4

Показатели КСВП у подростков с СД с учетом варианта доплерографических изменений мозгового кровотока

Изучаемые параметры КСВП		ТДГ0–1	ТДГ2	ТДГ3
Абсолютные латентности КСВП, мс (средние значения и стандартные отклонения)	I	$1,49 \pm 0,12^{1)}$	$1,69 \pm 0,15^{2)}$	$1,72 \pm 0,14$
	II	$2,60 \pm 0,26$	$2,68 \pm 0,17$	$2,62 \pm 0,24$
	III	$3,7 \pm 0,13$	$3,87 \pm 0,30^{2)}$	$3,9 \pm 0,19$
	IV	$4,82 \pm 0,23$	$5,03 \pm 0,28$	$5,1 \pm 0,33$
	V	$5,62 \pm 0,28$	$5,73 \pm 0,31$	$5,83 \pm 0,37$
Межпиковые латентности, мс	I–III	$1,88 \pm 0,24^{1)}$	$2,26 \pm 0,33^{2)}$	$2,42 \pm 0,60$
	III–V	$2,18 \pm 0,18^{1)}$	$1,92 \pm 0,28^{2)}$	$1,80 \pm 0,29$
Амплитудные соотношения	I/V	$0,83 \pm 0,66^{1)}$	$0,21 \pm 0,10$	$2,15 \pm 0,7$
	III/V	$0,72 \pm 0,66$	$0,21 \pm 0,10$	$2,53 \pm 0,9$

Достоверность различия: ¹⁾ при сравнении показателей ТДГ0–1 и ТДГ2; ²⁾ при сравнении показателей ТДГ0–1 и ТДГ3.

ниями и повышенным уровнем НСЕ была показана при билирубиновой энцефалопатии [14].

По данным ультразвуковой доплерографии у пациентов с СД выявлено преимущественно 3 типа ангиодистонических изменений: 1-й тип (ТДГ1) – экстракраниальный компенсированный тип церебральной венозной дисгемии (18,8%), 2-й тип (ТДГ2) – в виде церебральной венозной дисгемии по интракраниальному типу II степени (30,3%), 3-й тип (ТДГ3) – в виде гипертонически-гипокинетического варианта кровотока в артериях основания головного мозга, в большинстве случаев сочетающегося с признаками церебральной венозной дисгемии I–II степени (40%). У небольшой группы больных СД (10,9%) параметры доплерографии соответствовали возрастной норме (ТДГ0).

Анализ изучаемых параметров КСВП показал, что от 1-го типа ангиодистонических нарушений к 3-му (табл. 4), происходило увеличение как абсолютных латентностей пиков, которые были достоверными по I, III пику, так и межпиковых интервалов (все различия достоверны), а также соотношения амплитуд I/V и III/V. Это указывало на прогрессирование нарушений проведения импульса между стволовыми и мезэнцефальными структурами по мере декомпенсации и утяжеления цереброваскулярных изменений у пациентов

с СД. Возможная обусловленность нарушений вызванной активности мозга цереброваскулярными изменениями подтверждается в ряде исследований с применением позитронноэмиссионной томографии [15].

Заключение

По данным исследования КСВП у детей и подростков с СД 1-го типа выявляются существенные нейрофизиологические изменения, преимущественно в области среднего мозга, нарастающие с увеличением длительности заболевания. Формирование нейрофизиологических расстройств преимущественно связано с гиперлипидемией и, в определенной степени, с актуальным состоянием метаболического контроля, определяемого по уровню HbA1c. Выраженность нейрофизиологических нарушений коррелирует со степенью повреждения нейрональных мембран, оцениваемой по уровню НСЕ в крови. Наиболее выраженные расстройства проведения импульса в стволовых и мезэнцефальных структурах мозга отмечены при гипертонически-гипокинетическом варианте кровотока в артериях основания головного мозга в сочетании с декомпенсированной церебральной венозной дисгемией. КСВП могут служить неинвазивным маркером доклинических нейрофизиологических нарушений в ЦНС при СД у подростков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зенков Л.Р., Ронкин М.А. Функциональная диагностика нервных болезней. – М.: МЕДпресс, 2004. – 488 с.
2. Гнездицкий В.В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. – М.: МЕДпресс-информ, 2003. – 264 с.
3. Kundra O. // Ideggyogy Sz. – 2005. – Vol. 58, №11–12. – P. 364–379.
4. Seidl R., Birnbacher R., Hauser E. et al. // Diabetes Care. – 1996. – Vol. 19, №11. – P. 1220–1224.
5. Niedzielska G., Katska E. // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. – 1998. – Vol.1, №44 (1). – P. 1–4.
6. Kurita A., Mochio S., Isogai Y. // Acta Neurol Scand. – 1995. – Vol. 92, №4. – P. 319–323.
7. Bayazit Y., Yilmaz M., Kepekci Y. et al. // J. Neurol. Sci. – 2000. – Vol. 181, №1–2. – P. 29–32.
8. Bayazit Y., Bekir N., Gungor K. et al. // Auris Nasus Larynx. – 2000. – Vol. 27, №3. – P. 219–222.
9. Comi G. // Clin. Neurosci. – 1997. – Vol. 4, №6. – P. 374–379.
10. Pierzchala K. // Wiad Lek. – 2002. – Vol. 55, №1–2. – P. 64–71.
11. Zhang H., Wang W. // Lin. Chuang. Er. Bi. Yan. Hou. Ke. Za. Zhi. – 2002. – Vol. 16, №1. – P. 19–20.
12. Namys E., Owski G., Trybalska G. et al. // Otolaryngol. Pol. – 2003. – Vol. 57, №5. – P. 725–730.
13. Bernath I., Bernat I., Pongracz E. et al. // Clin. Hemorheol. Microcirc. – 2004. – Vol. 31, №2. – P. 123–128.
14. Akman I., Ozek E., Kulekci S. et al. // Int. J. Audiol. – 2004. – Vol. 43, №9. – P. 16–22.
15. Toyoda K., Ibayashi S., Yamamoto T. et al. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 1998. – Vol. 64, №6. – P. 777–784.