

УМЕРЕННЫЕ КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-го ТИПА

Проф. Е. Л. ТОВАЖНЯНСКАЯ, И. О. БЕЗУГЛОВА, доц. М. Б. НАВРУЗОВ, Н. С. БАЛКОВАЯ

Харьковский национальный медицинский университет

Изложены современные представления об эпидемиологии, патогенезе, патоморфологии, клинике и диагностике когнитивных нарушений у больных сахарным диабетом 2-го типа. Показана высокая валидность Адденбрукского когнитивного опросника для скрининга, диагностики и прогноза когнитивного снижения диабетического генеза.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, когнитивные нарушения, диагностика, Адденбрукский когнитивный опросник.

В настоящее время проблема когнитивных нарушений приобретает все большую актуальность в связи с повышением требований к эффективной интеллектуальной деятельности общества во всех сферах его функционирования. В результате прогрессирующего старения населения и увеличения частоты связанных с возрастом патологических состояний снижение когнитивных функций отнесено к ведущим медицинским и социальным проблемам.

Повышенная забывчивость, снижение устойчивости внимания и работоспособности, трудности переключения когнитивной деятельности (определенная интеллектуальная «ригидность») — одни из наиболее распространенных симптомов в неврологической практике [1, 2]. Особенно часто когнитивные нарушения возникают в пожилом возрасте. В случае если указанные когнитивные расстройства обусловлены естественными инволютивными изменениями и не вызывают социальной дезадаптации, принято говорить о «возрастных когнитивных нарушениях» (англ. — *aging-associated cognitive decline*) [3]. Выраженные нарушения когнитивных функций, которые приводят к существенным ограничениям в повседневной жизни, профессиональной и социальной деятельности, определяют термином «деменция» [1, 4, 5]. Терапия деменций является очень сложной проблемой и не всегда бывает эффективной. В то же время лечение преддементных нарушений позволяет существенно замедлить прогрессирование процесса и предотвратить появление выраженного когнитивного дефицита. Поэтому в последние годы в центре внимания исследователей находятся «умеренные когнитивные нарушения» (УКН) (от англ. *mild cognitive impairment, MCI*), которые выходят за рамки возрастной нормы, но не достигают выраженности деменции [5–7]. Развитие умеренной когнитивной дисфункции существенно снижает качество жизни пациента, а также ограничивает его возможности эффективно выполнять рекомендации по лечению основного и сопутствующих заболеваний. Кроме того, умеренное когнитивное

снижение сочетается со значительным риском последующего развития деменции и тяжелой инвалидизации [2, 5, 8, 9].

Основными причинами развития синдрома УКН являются нейродегенеративный процесс, сосудистая мозговая недостаточность или их сочетание [2, 5–7], которые могут быть проявлением разнообразной патологии (цереброваскулярные, эндокринные заболевания, нейродегенеративные состояния, травматическое поражение мозга и др.). В последнее время чаще всего когнитивные расстройства дисметаболической природы связывают с сахарным диабетом (СД), рост заболеваемости которым в последние десятилетия приобрел характер эпидемии [10–12]. В настоящее время в мире складывается ситуация, когда возрастает число людей пожилого и старческого возраста и вместе с тем — число больных СД этого возраста, основную часть среди которых составляют больные СД 2-го типа (около 90%).

Достижения последних десятилетий в области контроля гликемии привели к росту удельного веса так называемых поздних осложнений СД (невропатия, нефропатия, ретинопатия). Среди неврологических осложнений СД наиболее изученной является дистальная симметричная полиневропатия, меньше внимания уделяется диабетической энцефалопатии (ДЭ), формирование которой тесно связано с нарушением когнитивных функций.

Впервые изменения высших мозговых функций у больных СД были описаны в 1922 г. исследователями W. R. Miles и H. F. Root в рамках концепции «центральной нейропатии» [13], а в 1965 г. N. Rescke и I. Nielsen, описав морфологические изменения головного мозга при СД 1-го типа, высказали предположение о том, что выявленные признаки диффузной дегенерации мозгового вещества и ангиопатии сосудов мозга составляли патоморфологическую основу «диабетической энцефалопатии», одним из ключевых признаков которой были когнитивные нарушения [цит. по 11].

О достоверной связи между наличием СД 2-го типа и риском возникновения когнитивных

нарушений свидетельствуют и результаты современных популяционных исследований, в которых отмечено двукратное увеличение риска развития сосудистой деменции или болезни Альцгеймера у больных с СД и повышение риска развития УКН в 2–3 раза по сравнению с популяцией без диабета [10, 14].

В патогенезе когнитивного дефицита при диабетической энцефалопатии играют роль хроническая гипергликемия и инициируемые ею патологические процессы: оксидантный стресс, нарушение липидного обмена, формирование макро- и микроангиопатий, необратимое гликозилирование белков и др. [10, 11, 14–17]. При этом ведущая роль в формировании УКН при СД отводится сосудистым нарушениям. Развитие диабетических макро- и микроангиопатий приводит к формированию небольших по размерам (лакунарных) инфарктов мозга, которые часто развиваются без клиники инсульта, и/или лейкоареоза [10, 11, 14, 15]. С другой стороны, нарушение церебрального кровотока вызывает формирование тканевой гипоксии и энергетического дефицита в нейронах мозга, что составляет метаболическую основу когнитивного снижения при СД. Результатом указанных сосудисто-метаболических нарушений при СД 2-го типа является поражение глубинных структур головного мозга, разобщение передних корковых и подкорковых его отделов с формированием вторичной дисфункции лобных долей мозга, что клинически проявляется формированием когнитивного снижения.

Определенную роль в развитии когнитивных нарушений при СД играют также инсулинорезистентность, частые гипогликемические эпизоды, связанные с противодиабетической терапией, более высокая распространенность эмоциональных нарушений и сочетание СД 2-го типа и артериальной гипертензии (АГ) у данной категории больных [10, 14, 16, 17].

Когнитивные и эмоциональные нарушения в виде снижения работоспособности, общей слабости, ухудшения памяти, эмоциональной лабильности являются первыми клиническими проявлениями диабетической энцефалопатии. В дальнейшем нарастают нарушение памяти, недостаточность внимания, ухудшение интеллектуальных способностей, появляются головные боли, головокружение, атактические расстройства, нарушение сна, более отчетливой становится неврологическая симптоматика [10, 11, 17]. В свою очередь, ухудшение когнитивных функций, создавая препятствия на пути выполнения больными мероприятий по глюкозоконтролю, отрицательно влияет на течение СД и его осложнений.

В настоящее время для диагностики когнитивных нарушений общепринятым стандартом скрининга является тестирование по краткой шкале оценки психического статуса MMSE [18,19]. Однако данная методика позволяет оценить функции преимущественно задних отделов коры головного

мозга, таких как память, ориентировка, счет, речь и конструктивный праксис. В то же время лобные исполнительные функции, зрительно-пространственные навыки и семантическая память остаются вне поля диагностики. Таким образом, существует необходимость в оптимизации диагностических подходов к проблеме когнитивной дисфункции с использованием скрининговых и диагностических шкал, покрывающих более широкий спектр интеллектуальных функций. Одним из наиболее популярных стал Адденбрукский когнитивный опросник — Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE-R) [19, 20], который включает шкалу MMSE, расширяя возможности оценки памяти, языка, зрительно-пространственного восприятия и беглости речи.

Учитывая высокую частоту встречаемости когнитивных расстройств при СД, а также необходимость раннего их выявления и оценки степени тяжести, нам представилось интересным и перспективным изучить возможности шкалы ACE-R для скрининга и диагностики когнитивных расстройств у больных СД 2-го типа и диабетической энцефалопатией, что и стало целью настоящего исследования.

Было обследовано 55 пациентов с СД 2-го типа и диабетической энцефалопатией 2-й степени (39 женщин и 16 мужчин) в возрасте $60,3 \pm 3,6$ лет, со стажем заболевания в среднем $8,1 \pm 4,9$ лет. Диабет у 74,5% больных определялся как среднетяжелый, у 25,5% — как тяжелый. В качестве базовой сахароснижающей терапии у 52,7% пациентов применяли инсулин, у 47,3% больных — таблетированные препараты. Среди осложнений диабета у 72,7% пациентов наблюдалась дистальная диабетическая полинейропатия, у 92,7% пациентов — диабетическая ангиопатия на глазном дне, у 25,5% больных — признаки диабетической нефропатии. У 65,5% наряду с СД отмечалась гипертоническая болезнь II или III стадии, 85,5% пациентов имели нарушения липидного обмена по данным биохимического анализа крови. Пациенты, перенесшие инфаркты и инсульты в анамнезе, а также имевшие сопутствующую тяжелую или нестабильную соматическую патологию, в исследование не включались.

Оценка состояния когнитивных функций проводилась с использованием шкал MMSE и ACE-R [18–20]. Последняя представляет собой опросник, включающий 26 заданий, разделенных на пять доменов (областей) — внимание и ориентация, память, беглость речи, язык, зрительно-пространственные навыки, — с максимальным общим баллом 100. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программного пакета Statistica 6.0 методами параметрической и непараметрической статистики.

Основными жалобами обследованных пациентов с СД 2-го типа и диабетической энцефалопатией 2-й степени были нарушение памяти на текущие события, снижение работоспособности,

головные боли (в 98,2% случаев), головокружение (в 85,5%), неустойчивость при ходьбе (в 74,6%), эмоциональная лабильность (в 63,6%), астения (в 38,2%), нарушение сна (в 69,1%). При неврологическом осмотре выявлялись цефалгический, вестибуло-атактический, подкорковый, полиневропатический синдромы, недостаточность VII и/или XII пары черепно-мозговых нервов, пирамидная недостаточность в виде повышения сухожильных рефлексов с расширением рефлексогенных зон. Диагноз умеренных когнитивных нарушений соотноствовал критериям R. S. Petersen [21].

У всех обследованных больных наблюдались диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга в виде дезорганизации основных ритмов, сглаженности зональных различий, повышения индекса медленноволновой активности. Ультразвуковая доплерография выявила у 8 пациентов (14,6%) стенозы сонных и/или позвоночных артерий более 50% диаметра сосуда, у 9 (16,4%) пациентов – гемодинамически значимую извитость позвоночных артерий. При проведении МРТ головного мозга выявлялись признаки гипотрофии коры в зоне лобных и теменных долей (56,4%), лакунарные дефекты (36,4%), признаки лейкоареоза (43,6%).

Средний балл по шкале MMSE у обследованных больных с диабетической энцефалопатией 2-й степени составил 26–28 баллов, что соответствует легкому и умеренному когнитивному снижению. При оценке интеллектуальных функций больных по шкале ACE-R было выявлено снижение общего балла до 73–79 баллов (нижний предел нормальных показателей для данной возрастной группы – 85–86 баллов [20]), что соответствовало умеренной когнитивной дисфункции. При этом наиболее значимо ухудшились память (9–14 баллов по ACE-R при возрастной норме > 19 баллов; –36,8%, $p < 0,01$), беглость речи (6–8 баллов по ACE-R при возрастной норме > 10 баллов; –25,6%, $p < 0,01$), внимание и ориентация (13–16 баллов по ACE-R при возрастной норме > 17 баллов; –11,8%, $p < 0,05$). Языковые функции и зрительно-пространственные способности имели лишь тенденцию к снижению (на 5,6% и 8,4% соответственно, $p > 0,05$), в большинстве случаев оставаясь по бальной оценке на нижней границе возрастной нормы.

Такая характеристика когнитивного дефицита отражает нарушение деятельности лобно-подкорковых отделов мозга и нейродинамики стволово-подкорковых структур.

Для оценки прогноза возможного типа деменции в случае прогрессирования заболевания было использовано предложенное P. S. Mathuranath и соавт. [22] дифференциально-диагностическое соотношение: беглость речи + язык / ориентация + память (РЯОП). По мнению авторов, соотношение РЯОП > 3,2 повышает вероятность развития болезни Альцгеймера (БА) до 76%, при соотношении < 3,2 вероятность отсутствия БА равна 83%. Если у пациента соотношение < 2,2, то возрастает вероятность развития фронто-темпоральной деменции (ФТД) до 71%, если показатель выше 2,2, то ФТД исключается с вероятностью 95% [20, 22].

Полученные нами расчетные данные соотношения РЯОП у обследованных больных с диабетической энцефалопатией ($1,13 \pm 0,08$) свидетельствуют о том, что в случае развития деменции при СД 2-го типа выраженное когнитивное снижение будет носить черты ФТД, что совпадает с выявленными нами в группе обследованных больных структурными изменениями головного мозга по данным МРТ.

Таким образом, УКН – частые осложнения СД 2-го типа, что связано как с возрастным аспектом заболевания, так и с негативным влиянием патологического дисметаболического каскада, лежащего в основе развития неврологических осложнений СД. Когнитивное снижение при СД 2-го типа является смешанным (сосудисто-дегенеративным) и характеризуется наличием симптомов лобной дисфункции и активности височно-теменных отделов головного мозга. Для скрининга и диагностики когнитивного снижения при СД 2-го типа хорошую валидность показал Адденбрукский когнитивный опросник, который позволяет выявить особенности нарушения когнитивных функций и предсказать тип возможной деменции. В свою очередь, раннее выявление когнитивного снижения и назначение адекватной терапии позволит предотвратить прогрессирование патологического процесса, улучшить качество жизни и социальной адаптации данной когорты пациентов.

Литература

1. Дамулин И. В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция / Под ред. Н. Н. Яхно. – М., 2002. – 85 с.
2. Захаров В. В., Яхно Н. Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте: методическое пособие. – М., 2005. – 72с.
3. Petersen R. J. MCI as a useful clinical concept // *Geriatric Times*. – 2004. – Vol. 5. – P. 30–36.
4. Roman G. C. Vascular dementia: distinguishing characteristics, treatment, and prevention // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2003. – Vol. 51(Suppl. 5). – P. 296–304.
5. Дамулин И. В. Когнитивные расстройства при цереброваскулярной патологии // *Здоров'я України*. – 2009. – № 3. – С. 45–47.
6. Mild cognitive impairment with subcortical vascular features. Clinical characteristics and outcome / G. B. Frisoni, S. Galluzzi, L. Bresciani et al. // *J. Neurol.* – 2002. – Vol. 249. – P. 1423–1432.
7. Association between mild vascular cognitive impairment and impaired activities of daily living in older stroke survivors without dementia / S. Stephens, R. A. Kenny,

- E. Rowan et al. // J. Am. Geriatr. Soc.— 2005.— Vol. 53, № 1.— P. 103–107.
8. Progression of impairment in patients with vascular cognitive impairment without dementia / C. Wentzel, K. Rockwood, C. MacKnight et al. // Neurology.— 2001.— Vol. 57.— P. 714–716.
 9. Rockwood K., Black S., Feldman H. Progression to dementia in patients with vascular cognitive impairment without dementia; a multi-centre clinical study // 2nd Congress of the International Society for Vascular Behavioural and Cognitive Disorders (Vas-Cog). Abstract book.— Florence, 2005.— 105 p.
 10. Паньків В. І. Когнітивні порушення у хворих на цукровий діабет 2-го типу // Здоров'я України.— 2008.— № 19.— С. 55–56.
 11. Захаров В. В., Сосина В. Б. Возможности антиоксидантов в лечении умеренных когнитивных нарушений у больных сахарным диабетом // Здоров'я України.— 2010.— № 1.— С. 18–19.
 12. De Jong R. N. The nervous system complications in diabetes mellitus with special reference to cerebrovascular changes // J. Nerv. Ment. Dis.— 1950.— Vol. 111.— P. 181–206.
 13. Miles W. R., Root H. F. Psychologic tests applies in diabetic patients // Arch. Int. Med.— 1922.— Vol. 30.— P. 767–770.
 14. Harris M. I. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U. S. adults // Diabetes Care.— 1998.— Vol. 21.— P. 518–524.
 15. Sima A. A., Kamiya H., Li Z. G. Insulin, C-peptide, hyperglycemia, and central nervous system complications in diabetes // Eur. J. Pharmacol.— 2004.— Vol. 490.— P. 187–197.
 16. Beckman J. A., Creager M. A., Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management // JAMA.— 2002.— Vol. 287.— P. 2570–2581.
 17. Баранцевич Е. П., Посохина О. В. Подходы к терапии неврологических проявлений сахарного диабета // Журн. неврологии и психиатрии.— 2010.— № 4.— С. 63–67.
 18. Folstein M. F., Folstein S. E., McHugh P. R. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // J. Psychiatr. Res.— 1975.— Vol. 12.— P. 189–198.
 19. Трещинская М. А. Оценка познавательных функций «у постели больного» // Нейрон-ревю.— 2009.— № 5.— С. 25–29.
 20. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening / E. Mioshi, K. Dawson, J. Mitchell et al. // Int. J. Geriatr. Psychiatry.— 2006.— Vol. 21.— P. 1078–1085.
 21. Petersen R. S. Current concepts in mild cognitive impairment // Arch. Neurol.— 2001.— Vol. 58.— P. 1985–1992.
 22. A brief cognitive test battery to differentiate Alzheimer's disease and frontotemporal dementia / P. S. Mathuranath, P. J. Nestor, G. E. Berrios et al. // Neurology.— 2000.— Vol. 55.— P. 1613–1620.

ПОМІРНІ КОГНІТИВНІ ПОРУШЕННЯ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ 2-го ТИПУ

О. Л. ТОВАЖНЯНСЬКА, І. О. БЕЗУГЛОВА, М. Б. НАВРУЗОВ, Н. С. БАЛКОВА

Викладено сучасні уявлення про епідеміологію, патогенез, патоморфологію, клініку та діагностику когнітивних порушень у хворих на цукровий діабет 2-го типу. Показано високу валідність Адденбрукського когнітивного опитувальника для скринингу, діагностики та прогнозу когнітивного зниження діабетичного генезу.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, когнітивні порушення, діагностика, Адденбрукський когнітивний опитувальник.

MODERATE COGNITIVE DISORDERS IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS

E. L. TOVAZHNIANSKAYA, I. O. BEZUGLOVA, M. B. NAVRUZOV, N. S. BALKOVAYA

Modern ideas about the etiology, pathogenesis, pathomorphism, clinical manifestations, and diagnosis of cognitive disorders in patients with type 2 diabetes mellitus are featured. A high validity of Addenbrooke's cognitive examination in screening, diagnosis, and prognosis of cognitive disorders of diabetic origin is shown.

Key words: type 2 diabetes mellitus, cognitive disorders, diagnosis, Addenbrooke's cognitive examination.

Поступила 12.10.2011