

КОРРЕКЦИЯ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2

И. Гацких,
И. Брикман,
Т. Шалда,
Т. Попова, кандидат медицинских наук,
О. Веселова, кандидат медицинских наук,
М. Петрова, доктор медицинских наук, профессор
 Красноярский государственный медицинский университет
 имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России
E-mail: irinagackikh@mail.ru

У 126 пациентов с сахарным диабетом типа 2 в возрасте от 40 до 70 лет изучены когнитивные нарушения, выявленные в 80,9% случаев и носившие чаще легкий или умеренный характер. На фоне курса метаболической терапии препаратом Цитофлавин отмечено улучшение когнитивных функций, в частности оптико-пространственной деятельности, внимания, памяти.

Ключевые слова: сахарный диабет, когнитивные нарушения, тест МоСа, Цитофлавин.

Экспертами ВОЗ заболеваемость сахарным диабетом (СД) признана неинфекционной эпидемией XX века (Дедов И.И., 2013). Численность больных СД за последние годы выросла более чем в 2 раза и к 2013 г. достигла 371 млн [1]. Согласно прогнозам Международной диабетической федерации, к 2035 г. прирост числа больных СД составит 55% и численность их возрастет до 592 млн [6].

Внимание к проблеме СД, кроме его высокой распространенности, связано с высоким риском микро- и макрососудистых осложнений, приводящих к быстрой инвалидизации больных и сокращению продолжительности жизни [5].

Одной из «мишеней» СД типа 2 (СД2) является центральная нервная система. Клинические проявления и осложнения СД обусловлены хронической гипергликемией [7], которая является одной из ведущих патогенетических причин когнитивного снижения при СД2. О роли гипергликемии свидетельствуют ряд исследований, установивших связь между гипергликемией, длительностью СД и когнитивными нарушениями (КН) [8]. Первая попытка описать связь СД с КН была сделана в 1922 г. W. Miles и H. Root [11].

Особый интерес вызывают ранние КН при СД2, получившие название умеренных КН – УКН (mild cognitive impairment) [10]; они выходят за рамки возрастной нормы, но не достигают деменции. У пациентов с СД2 риск развития УКН повышен в 2–3 раза [9]. Наличие у больных СД2 даже УКН существенно снижает качество жизни, способность к адекватному контролю гипергликемии и увеличивает риск угрожающих жизни состояний и инвалидизации. При своевременной диагностике и лечении УКН, вызванные метаболическими расстройствами, могут полностью или частично регрессировать [4].

Нами изучена эффективность коррекции КН у больных СД2 препаратом Цитофлавин.

Проведено краткосрочное проспективное сравнительное рандомизированное исследование влияния метаболического комбинированного препарата Цитофлавин на динамику КН у больных СД2. Исследование проводилось на базе Красноярской городской поликлиники №7. Всего обследованы 126 пациентов в возрасте от 40 до 70 лет с клинически и лабораторно доказанным СД2, существующим >12 мес.

Критерии включения в исследование: верифицированный диагноз СД2; терапия пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП); результат тестирования по Монреальской когнитивной шкале (МоСа) 20–26 баллов; наличие информированного согласия.

В исследование не включали пациентов: перенесших кому за последние 2 мес, нейроинфекции, острое нарушение мозгового кровообращения (за предшествующие 6 мес); со стенокардией напряжения выше IV функционального класса по NYHA; с хронической обструктивной болезнью легких; с бронхиальной астмой в стадии декомпенсации, с гематологическими, онкологическими, серьезными инфекционными и травматическими заболеваниями.

Протокол исследования был одобрен Комитетом по этике Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого.

Диагноз СД2 верифицировался с учетом рекомендаций 6-го выпуска Алгоритмов специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом [1].

Всем пациентам проведены комплексное соматическое, общеклиническое, офтальмологическое обследование, а также ряд лабораторных исследований: определены уровень глюкозы в плазме крови, уровень HbA1c, липидный спектр; выполнена ультразвуковая доплерография экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий. Клинико-неврологическое обследование проходило в 2 этапа: 1-й этап – изучение анамнеза жизни и болезни, сбор жалоб неврологического характера; 2-й этап – объективное исследование неврологического статуса. При изучении анамнеза заболевания учитывали факторы риска развития КН, проводили скрининг КН по тесту МоСа (Nasreddine Z., 2004). Шкала МоСа разработана для быстрого скрининга легких КН (ЛКН) или УКН и была предложена как проверочный тест для разных форм КН, лишенный известных ограничений шкалы краткого исследования психического статуса (MMSE). МоСа оценивает разные аспекты когнитивной деятельности: зрительно-пространственный праксис (куб, часы); номинативную функцию речи (название животных, повторение 2 синтаксически сложных предложений); память; «лобные» функции (тест соединения букв и цифр, беглость речи и обобщение); счет и ориентированность. Обследование пациента с помощью МоСа занимает около 10 мин, максимальное число баллов – 30; норма – ≥26; 20–26 баллов – УКН [3].

В целях метаболической терапии использовали комбинированный препарат янтарной кислоты Цитофлавин (янтарная кислота – 300 мг, рибоксин – 50 мг, никотинамид – 25 мг, рибофлавин – 5 мг).

Широкое использование Цитофлавина обусловлено его разнообразными метаболическими воздействиями: он стимулирует дыхание и энергообразование в клетках; улучшает утилизацию кислорода тканями; восстанавливает

ЦИТОФЛАВИН®

ГАРМОНИЧНАЯ НЕЙРОПРОТЕКТИВНАЯ КОМПОЗИЦИЯ

ет активность ферментов антиоксидантной защиты; активирует внутриклеточный синтез белка; способствует утилизации глюкозы, жирных кислот и ресинтезу в нейронах γ -аминомасляной кислоты через шунт Робертса; улучшает коронарный и мозговой кровоток; активирует метаболические процессы в центральной нервной системе; устраняет нарушения чувствительности и интеллектуально-мнестические функции мозга [2]. Основные показания к применению препарата Цитофлавин – дисциркуляторная (сосудистая) энцефалопатия I–II стадии и последствия нарушения мозгового кровообращения (хроническая ишемия мозга); токсические и гипоксические энцефалопатии при острых и хронических отравлениях, эндотоксикозах; посленаркотическое угнетение сознания.

Результаты исследования обработаны с применением программного обеспечения Microsoft Excel 2010 и пакета статистических программ SPSS версии 22.0.

КН выявлены у 102 (80,9%) пациентов с СД2, в том числе ЛКН – у 67 (53,14%), УКН – у 24 (19,03%), деменция легкой степени – у 11 (8,72%). Диагностика КН проводилась в соответствии с критериями Н.Н. Яхно и соавт. (2005).

С целью изучения эффективности метаболической терапии из числа пациентов с ЛКН и УКН были отобраны 60 человек с учетом критериев включения/исключения. Эти пациенты были подразделены на 2 группы (контрольную и основную), рандомизированные по возрасту, «стажу» СД, уровню HbA1c (табл. 1). Все 60 пациентов получали базисную терапию ПССП: метформин в режиме монотерапии – 26 (43,3%) человек, комбинированную терапию (метформин + гликлазид) – 34 (56,6%). У большинства пациентов имелись специфические диабетические осложнения в органах-мишенях разной степени выраженности: ретинопатия – у 28; у 8 – препролиферативная, у 20 – непролиферативная; нефропатия – у 16; микроальбуминурия – у 12; протеинурия – у 4; сенсомоторная полинейропатия – у 34. Основными жалобами обследованных были нарушение памяти на текущие события, снижение работоспособности, головные боли, головокружение и эмоциональная лабильность.

Группу контроля (n=30) составили больные, получающие ПССП без дополнительной метаболической терапии препаратом янтарной кислоты Цитофлавин, основную группу (n=30) – больные, получающие ПССП + метаболический препарат Цитофлавин (ежедневно капельно 10 мл раствора Цитофлавина, разведенного в 200 мл 0,9% натрия хлорида; длительность инфузионной терапии – 10 дней; далее пациенты получали препарат Цитофлавин *per os* в течение 25 сут по 2 таблетки 2 раза в день, согласно инструкции к применению) [12].

Таблица 1
Основные характеристики групп больных (M \pm σ)

Показатель	Контроль	Основная группа (Цитофлавин)
Число больных (м/ж)	30 (10/20)	30 (6/24)
Возраст, годы	64,21 \pm 6,91	63,99 \pm 6,99
«Стаж» СД2, годы	8,13 \pm 4,16	8,01 \pm 1,60
Уровень HbA1c, %	8,02 \pm 2,68	7,94 \pm 2,44
Индекс массы тела, кг/м ²	32,60 \pm 10,98	32,90 \pm 10,78



- ✓ Уменьшает объем ишемического поражения и снижает смертность при инсульте
- ✓ Снижает уровень инвалидности
- ✓ Восстанавливает когнитивные функции
- ✓ Наименьшая сумма затрат на лечение пациентов с ОНМК

Средний уровень HbA1c в контроле составил $8,02 \pm 2,68\%$, в основной группе – $7,94 \pm 2,44\%$, т.е. больные обеих групп имели неудовлетворительный метаболический контроль и не достигли индивидуальных целевых значений этого показателя. Целевой уровень HbA1c устанавливали в соответствии с алгоритмами специализированной медицинской помощи больным СД [1].

Липидный профиль у пациентов обеих групп характеризовался повышением уровней триглицеридов (ТГ), холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и снижением уровней ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП); табл. 2.

По результатам нейропсихологического обследования (тест МоСА) в обеих группах до исследования выявлялись 3 диссоциации: между нарушением спонтанного рисования часов и точным копированием, между относительно сохранной семантической речевой активностью и низкой фонетической речевой активностью, между снижением точности свободного воспроизведения и относительно правильным узнаванием в тесте на зрительную память, что свидетельствовало о преобладании лобной (дизрегуляторной) дисфункции (табл. 3). При выполнении теста рисования часов проверялась способность к копированию нарисованных часов, указывающих определенное время. Неспособность правильно нарисовать часы самостоятельно при сохранном копировании (куб) указывала на дизрегуляторный дефект, связанный с дисфункцией лобно-подкорковых отделов мозга и нейродинамики стволково-подкорковых структур.

Средний балл по шкале МоСА в начале исследования составил в контроле 22,27, в основной группе – 21,93, что соответствует ЛКН и УКН у пациентов с СД2 (Яхно Н.Н., 2005).

На фоне метаболической терапии препаратом Цитофлавин отмечено увеличение среднего балла по шкале МоСА в основной группе до 25,47, тогда как в контрольной группе оно менее значительно – до 23,13 балла ($p < 0,001$). При оценке интеллектуальных функций больных по шкале МоСА после терапии выявлено улучшение в основной группе таких функций, как оптико-пространственная деятельность ($4,01 \pm 1,96$ балла), кратковременная память ($3,67 \pm 2,18$ балла) и речь ($2,33 \pm 1,16$ балла; $p < 0,05$).

Таким образом, согласно данным исследования, КН широко распространены среди пациентов с СД2 (у 80,9%). Установленные изменения в когнитивной сфере в основном соответствуют ЛКН (у 53,14% больных) и УКН (у 19,03%).

По результатам нейропсихологического обследования (тест МоСА), когнитивное снижение при СД2 является смешанным (сосудисто-дегенеративным) и характеризуется лобной дисфункцией (нарушение оптико-пространственной деятельности, интеллектуальной гибкости, конструктивного праксиса), снижением фонетической речевой активности, памяти (свободного воспроизведения) и активности височно-теменных отделов головного мозга. В скрининге и диагностике ЛКН и УКН хорошую валидность показала шкала МоСА, которая позволяет быстро (за время около 10 мин) выявить особенности нарушения когнитивных функций у больного СД2. Раннее выявление КН у пациентов с СД2 и назначение им адекватной терапии позволяет предотвратить прогрессирование когнитивного снижения, улучшить качество жизни и социальную адаптацию пациентов.

На фоне метаболической терапии препаратом Цитофлавин у больных СД2 отмечается статистически достоверное увеличение среднего балла по тесту МоСА в сравнении с таковым в группе контроля. Особенно значительно препарат влияет на такие параметры, как оптико-пространственная деятельность (куб, часы, ломаная линия), кратковременная память (5 слов), фонетическая речь (называние слов на определенную букву за 1 мин); вероятно, это связано с тонизирующим действием янтарной кислоты, входящей в состав препарата. Результаты исследования позволяют рассматривать Цитофлавин как перспективное средство профилактики и лечения КН у больных СД2.

Таблица 2

Характеристика липидного профиля лиц, включенных в исследование ($M \pm \sigma$)

Показатель	Контроль	Основная группа (Цитофлавин)
ОХС, ммоль/л	$5,22 \pm 2,86$	$5,99 \pm 2,6$
ТГ, ммоль/л	$1,85 \pm 1,15$	$2,16 \pm 1,24$
ЛПВП, ммоль/л	$1,27 \pm 0,73$	$1,41 \pm 0,61$
ЛПНП, ммоль/л	$3,11 \pm 1,77$	$3,6 \pm 1,64$
КА	3,28	3,35

Примечание. КА – коэффициент атерогенности; ОХС – общий ХС.

Таблица 3

Характеристика когнитивных функций по МоСА-тесту ($M \pm \sigma$)

Показатель	Максимальное число баллов	Контроль		Основная группа (Цитофлавин)	
		начало исследования	конец исследования	до лечения	после лечения
Оптико-пространственная деятельность (куб, часы, ломаная линия)	5	$2,83 \pm 1,77$	$3,21 \pm 2,24$	$2,84 \pm 1,25$	$4,01 \pm 1,96$
Называние животных	3	$2,92 \pm 1,37$	$3,00 \pm 1,79$	$2,93 \pm 0,82$	$3,00 \pm 1,96$
Память (5 слов)	5	$2,58 \pm 1,58$	$3,00 \pm 2,19$	$2,94 \pm 1,55$	$3,67 \pm 2,18$
Внимание	6	$4,67 \pm 2,29$	$5,00 \pm 1,36$	$3,86 \pm 1,74$	$3,83 \pm 2,26$
Речь	3	$1,83 \pm 1,19$	$1,80 \pm 1,06$	$1,64 \pm 0,75$	$2,33 \pm 1,16$
Абстрактное мышление	2	$1,58 \pm 1,02$	$1,50 \pm 2,19$	$1,36 \pm 1,04$	$1,75 \pm 0,98$
Ориентированность	6	$5,83 \pm 2,72$	$5,90 \pm 3,53$	$5,79 \pm 1,59$	$5,83 \pm 2,72$

Литература

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (6-й вып.) // Сахарный диабет. – 2013; (1s): 1–121. DOI: <http://dx.doi.org/10.14341/DM20131S1-121>
2. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биомембранах / М.: Медицина, 1975; 176 с.
3. Захаров В.В., Вознесенская Т.Г. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты 2-е изд. / М.: МЕДпресс-информ, 2013; 320 с.
4. Неврологические расстройства при эндокринных заболеваниях / М.: Медицина, 2001; 272 с.
5. Петрова М.М., Прокопенко С.В., Пронина Е.А. Когнитивные и эмоциональные нарушения у пациентов сахарным диабетом 2 типа // Сибирское медицинское обозрение. – 2008; 4 (52): 83–5.
6. IDF Diabetes Atlas. 6-th edition. 2013. Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas>
7. Buse J. Progressive use medical therapies in Type 2 diabetes // Diabetes spectrum. – 2000; 13 (4): 211–28.
8. Elias P. et al. NIDDM and blood pressure as risk factors for poor cognitive performance // Diabetes Care. – 1997; 20: 1388–95.
9. Ott A., Stolk R., van Harskamp F. Diabetes mellitus and the risk of dementia: the Rotterdam Study // Neurology. – 1999; 53: 1937–42.
10. Ritchie K., Touchon J. Mild cognitive impairment: conceptual basis and current nosological status // Lancet. – 2000; 355 (9199):225–8.
11. Miles W., Root H. Psychologic tests applies in diabetic patients (1922) // Arch. Int. Med. – 1922; 30: 767–70.
12. <http://grls.rosminzdrav.ru>

CORRECTION OF COGNITIVE IMPAIRMENTS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

I. Gatskikh; I. Brikman; T. Shalda; T. Popova, Candidate of Medical Sciences; O. Veselova, Candidate of Medical Sciences; Professor M. Petrova, MD Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia

A total of 126 patients aged 40 to 70 years with type 2 diabetes mellitus were examined and found to have mild or moderate cognitive impairments in 80.9% of cases. Metabolic therapy with Cytoflavin improved cognitive functions, among them opticospatial performance, attention, and memory.

Key words: diabetes mellitus, cognitive impairments, MoCa test, Cytoflavin.