

<https://doi.org/10.29296/25877305-2018-09-01>

## Особенности развития когнитивных нарушений у пациентов с сахарным диабетом типа 2 и метаболическим синдромом

**В. Шишкова**<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук,  
**Л. Капустина**<sup>2</sup>, кандидат медицинских наук

<sup>1</sup>Центр патологии речи и нейрореабилитации, Москва

<sup>2</sup>Городская поликлиника №69 ДЗ Москвы

**E-mail:** veronika-1306@mail.ru

*Сахарный диабет (СД) типа 2 является одним из значимых независимых факторов риска развития когнитивных нарушений (КН) и деменции. Наличие возможных КН или их развитие у пациента с СД необходимо учитывать при подборе комплексной терапии. Лечение каждого пациента с СД должно быть индивидуальным, с учетом клинических особенностей, возможных осложнений и наличия коморбидных сосудистых заболеваний. При выборе лекарственных препаратов, улучшающих когнитивные функции, помимо прямого эффекта, следует принимать во внимание и другие их положительные эффекты, а также их переносимость и возможность безопасного сочетания в составе комплексной терапии.*

**Ключевые слова:** неврология, эндокринология, сахарный диабет типа 2, метаболический синдром, хроническая ишемия мозга, когнитивные нарушения.

**Для цитирования:** Шишкова В., Капустина Л. Особенности развития когнитивных нарушений у пациентов с сахарным диабетом типа 2 и метаболическим синдромом // Врач. – 2018; 29 (9): 3–10. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-09-01>

В последние десятилетия ученые стали рассматривать в комплексе различные метаболические нарушения или заболевания, ассоциированные с избыточной массой тела и центральным типом ожирения, и высказывать предположения об общности этих процессов. В 1988 г. американский ученый G. Reaven, объединив данные о нарушении углеводного обмена, артериальной гипертензии (АГ) и дислипидемии понятием «синдром X», впервые высказал предположение, что объединяющей основой этих нарушений могут быть инсулинорезистентность (ИР) и компенсаторная гиперинсулинемия (ГИ). В конце прошлого века метаболические нарушения и заболевания, развивающиеся у лиц с ожирением, объединили в понятие «метаболический синдром» (МС). Таким образом, МС – сочетание метаболических нарушений, в патогенезе которых важную роль играет ИР, потенцирующая ранее развитие атеросклероза и его осложнений [1].

### ИР: ВЗАИМОСВЯЗЬ АТЕРОСКЛЕРОЗА, АГ И САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2

Согласно современным представлениям, ключевым звеном патогенеза МС являются первичная ИР и компенсаторная ГИ.

ИР – это нарушение инсулинопосредованной утилизации глюкозы клетками, которое сопровождается ряд физиологических и патологических процессов. Физиологическая ИР выявляется в пубертатном периоде, при беременности, в климактерическом периоде, во время ночного сна, после приема жирной пищи [1].

Метаболическая ИР характерна для МС, сахарного диабета (СД) типа 2 (СД2), декомпенсированного СД типа 1 (СД1), диабетического кетоацидоза, ожирения, выраженной недостаточности питания, гиперурикемии, гипогликемии, индуцированной инсулином, злоупотреблением алкоголем. Эндокринная ИР отмечается при таких заболеваниях, как гипотиреоз, синдром Кушинга, акромегалия, феохромоцитомы. Неэндокринная ИР типична для гипертонической болезни, хронической почечной недостаточности, цирроза печени, сердечной недостаточности, ревматоидного артрита, черного акантоза, миотонической дистрофии, травм, ожогов, сепсиса, состояния после хирургических вмешательств, раковой кахексии [2].

Наибольшее клиническое значение при ИР имеет потеря чувствительности к инсулину мышечной, жировой и печеночной ткани. Предполагают, что причиной ускоренного атерогенеза и высокой летальности от ишемической болезни сердца и инсультов у больных СД2 также могут быть ИР и сопутствующая ей ГИ. У пациентов с ИР имеются дефекты генов, ответственных за передачу сигнала после соединения инсулина со своим рецептором (пострецепторные дефекты); прежде всего у них нарушены транслокация и синтез внутриклеточного транспортера глюкозы ГЛЮТ-4. Могут также выявляться генетические дефекты на уровне субстрата рецептора инсулина типа 1 и (или) фосфатидилинозитол-3-киназы, нарушения экспрессии других генов, обеспечивающих метаболизм глюкозы и липидов: глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, глюкокиназы, липопротеинлипазы, синтазы жирных кислот и др. Генетическая предрасположенность к ИР может не реализоваться и не проявиться клинически – в виде МС и (или) СД2 – при отсутствии необходимых для этого внешних факторов: избыточно калорийного питания (особенно жирной пищи) и низкой физической активности. Эти факторы сами по себе способствуют увеличению абдоминального ожирения, накоплению свободных жирных кислот (СЖК) и, следовательно, усилению ИР [1, 2].

Развивающаяся при ИР компенсаторная ГИ, с одной стороны, позволяет вначале поддерживать углеводный обмен в норме, с другой – способствует развитию метаболических, гемодинамических и ор-

ганных нарушений, приводящих в конечном счете к развитию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и СД2 [3].

ИР мышечной ткани проявляется снижением поступления глюкозы из крови в миоциты и ее утилизацией в мышечных тканях, ИР жировой ткани – резистентностью к антилипидическому действию инсулина, приводящему к накоплению СЖК и глицерина. СЖК поступают в печень, где становятся основным источником формирования атерогенных липопротеидов очень низкой плотности. ИР ткани печени характеризуется снижением синтеза гликогена и активацией процессов распада гликогена до глюкозы (гликогенолиз) и синтеза глюкозы *de novo* из аминокислот, лактата, пирувата, глицерина (глюконеогенез), в результате чего кислота из печени поступает в кровоток [3].

В целом ИР – эволюционно закрепленный механизм выживания в неблагоприятных условиях, когда периоды изобилия чередовались с периодами голода. Наличие ИР обеспечивало накопление энергии в виде отложений жира, запасов которого хватало на то, чтобы пережить голод. В современных условиях в странах с высоким экономическим развитием, постоянным изобилием и склонностью к малоподвижному образу жизни сохранившиеся в генетической памяти механизмы ИР продолжают работать на накопление энергии, что способствует развитию абдоминального ожирения, дислипидемии, раннему атеросклерозу, АГ и СД2 [1–3].

ИР играет существенную роль в развитии АГ. Взаимосвязь ГИ (маркера ИР) и эссенциальной АГ настолько прочна, что при высокой концентрации инсулина в плазме крови можно прогнозировать развитие у больного в скором времени АГ, причем эта связь прослеживается как у больных с ожирением, так и у лиц с нормальной массой тела. Существует несколько механизмов, объясняющих повышение АД при ГИ [4].

Инсулин способствует активации симпатической нервной системы (СНС), повышению АД при ГИ, увеличению реабсорбции Na и воды в почечных канальцах, внутриклеточному накоплению Na и Ca; как митогенный фактор инсулин активирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, что ведет к утолщению их стенок. Механизм влияния инсулина на СНС до конца неясен. Предполагают, что инсулин может активировать СНС путем прямого воздействия на центральную нервную систему (ЦНС), проникая через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) в перивентрикулярную область гипоталамуса, где, связываясь со своими рецепторами на поверхности нейронов, блокирует активность парасимпатической нервной системы и, напротив, активирует СНС.

G. Reaven – ученый, который ввел понятие синдрома ИР, предположил, что причиной гиперактивации

СНС в условиях гипергликемии может быть повышенный метаболизм глюкозы в ядрах гипоталамуса, тормозящий передачу блокирующих импульсов на симпатические центры продолговатого мозга [4].

Стимуляция СНС при ГИ сопровождается увеличением сердечного выброса, повышением общего периферического сосудистого сопротивления, что неизбежно приводит к повышению АД. Одновременное снижение активности парасимпатической системы, вызванное ГИ, увеличивает частоту сердечных сокращений.

Инсулин прямо воздействует на проксимальные каналцы нефронов, повышая реабсорбцию Na и жидкости. Помимо антинатрийуреза, инсулин вызывает антикалийурез и антиурикозурию. В результате увеличивается объем циркулирующей жидкости, что приводит к повышению сердечного выброса [3, 4].

Внутриклеточное накопление Na и Ca – эффект действия инсулина. Инсулин блокирует активность Na-K- и Ca-Mg-АТФазы клеточных мембран, что приводит к повышению внутриклеточного содержания Na и Ca. Вследствие накопления этих электролитов в стенке сосудов повышается чувствительность сосудистых рецепторов к действию сосудосуживающих факторов. Как уже упоминалось, под влиянием инсулина происходит утолщение стенок сосудов. Митогенные свойства инсулина достаточно давно показаны в серии экспериментальных работ.

В норме инсулин, связываясь с рецепторами на поверхности клеток эндотелия, может действовать двумя различными путями. Первый путь – активация секреции оксида азота (NO) через субстраты инсулиновых рецепторов и фосфатидилинозитол-3-киназу. Этот механизм обеспечивает сосудорасширяющие и антиатерогенные свойства инсулина, участвует в инсулин-зависимом транспорте глюкозы в клетки. Второй путь – реализация митогенных свойств инсулина через каскад посредников, повышающих активность митоген-активированной протеинкиназы (МАРК), что завершается пролиферацией и миграцией гладкомышечных клеток, активацией синтеза сосудосуживающего фактора эндотелина-1 и повышением АД. Оказалось, что в условиях ИР первый механизм не работает – именно этот путь резистентен к действию инсулина, следовательно молекула NO не синтезируется. В то же время 2-й механизм сохраняет высокую активность. Поэтому ГИ, развивающаяся в результате ИР (при МС, СД2, висцеральном ожирении), не только не снижает АД, а напротив, оказывает прогипертензивное и атерогенное действие [3, 4].

Существует взаимосвязь между активностью ренин-ангиотензиновой системы (РАС), уровнем АД и чувствительностью тканей к инсулину. Хорошо известно, что гиперактивность РАС стойко поддерживает высокое АД. Однако лишь недавно в экспериментальных условиях получены убедительные данные, согласно которым, ангиотензин II (АТII) дозозависим-

мо ингибирует пострецепторную сигнальную систему инсулина, реализующую транспорт глюкозы в клетки и продукцию NO. Одновременно АТII стимулирует МАРК, задействованную в осуществлении митогенной и пролиферативной активности инсулина [5]. Следовательно, гиперактивность РАС и АТII, в свою очередь, вызывает резистентность тканей к антиатерогенному и гипотензивному действию инсулина, что приводит к развитию АГ, прогрессированию ССЗ, блокаде транспорта глюкозы в клетки, в результате чего развивается СД2.

Таким образом, описанные механизмы, объединяющие патогенез развития СД2 и ССЗ, дают представление о масштабе микро- и макрососудистых осложнений СД2, формирующихся одновременно с началом заболевания.

### **ХРОНИЧЕСКАЯ ИШЕМИЯ МОЗГА У БОЛЬНЫХ СД2**

Наряду с другими диабетическими осложнениями структурные и функциональные изменения нервной системы играют роль фактора, лимитирующего качество и продолжительность жизни больных СД. СД2 – наиболее важный фактор риска (ФР) развития ишемических инсультов и транзиторных ишемических нарушений в головном мозге (ГМ). Относительный риск развития инсульта у лиц с СД2 в 1,8–6,0 раза выше, чем у лиц без СД. В исследовании MRFIT риск смерти от инсульта среди пациентов с СД был в 2,8 раза выше, чем у пациентов без СД; при этом риск смерти от ишемического инсульта был выше в 3,8 раза, от субарахноидального кровоизлияния – в 1,1 раза, от внутримозгового кровоизлияния – в 1,5 раза [6].

СД является ФР развития нарушений мозгового кровообращения (НМК) независимо от наличия других ФР (АГ и повышение уровня холестерина) [6]. В развитии инсульта при СД ведущая роль принадлежит хронической ишемии мозга (ХИМ). Существенную роль в развитии ХИМ при СД играет патология магистральных артерий – сонных и позвоночных, которые при СД быстро поражаются атеросклерозом. Показано, что СД и гипергликемия без СД (предиабет, например) являются независимыми ФР развития системного атеросклероза с поражением сосудов разных локализаций, в том числе мозговых [7]. Кроме того, для СД характерно системное поражение сосудов микроциркуляторного русла (микроангиопатия), которое сопровождается развитием нарушений микроциркуляции в органе-мишени, в том числе в ГМ. Микроангиопатия мозговых сосудов усугубляет метаболические нарушения, развивающиеся при ХИМ, и повышает риск развития деменции; при этом отмечается значимое повышение риска развития болезни Альцгеймера (БА) [8].

Дополнительной проблемой при СД является проблема компенсации уровня сахара в крови, связан-

ная с риском возникновения резких гипогликемий (снижение содержания глюкозы в крови до уровня ниже нормальных значений). Известно, что индекс гипогликемии нарастает при длительности СД > 6 лет; при этом выраженные гипогликемии ассоциированы с высоким риском развития деменции, а различия в дополнительном риске развития деменции у лиц без гипогликемических эпизодов и с зарегистрированными эпизодами – 2,39% в год [8]. По данным многочисленных публикаций, при СД гораздо раньше, чем при изолированной АГ или атеросклерозе, отмечаются уменьшение скорости психомоторных реакций, нарушение функции лобной доли, снижение памяти, комплексные моторные нарушения, снижение внимания и другие клинические проявления ХИМ [8–11].

Таким образом, тяжесть повреждений ЦНС при СД определяется степенью и длительностью снижения мозгового кровотока, обусловленного атеросклерозом и (или) АГ, а также нарушениями метаболизма в ГМ.

### **СД2 – ПРИЧИНА КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ**

СД2 является одним из значимых независимых ФР развития когнитивных нарушений (КН) и деменции. При этом сопутствующая диабету сердечно-сосудистая патология определяет лишь более значимое снижение психической активности и интеллектуальной гибкости, что отражает более выраженную дисфункцию структур ГМ [9]. КН не всегда бывают следствием только его структурного поражения, их развитие может быть обусловлено метаболическими расстройствами или сочетанием нескольких патологических факторов (сосудистый и метаболический) [10, 11]. Увеличение распространенности и тяжести КН с течением времени у пациентов с СД2 связано в первую очередь с прогрессированием ХИМ [12].

Исследования показали, что в дебюте СД2 около 50% больных уже имеют макро- и микрососудистые осложнения. Возможно, это – результат того, что метаболические нарушения возникают гораздо раньше первых клинических проявлений СД и к моменту постановки диагноза приводят к необратимым сосудистым изменениям [9–13]. Наиболее драматично протекает развитие центральных форм диабетической нейропатии, к которым относятся острые нервно-психические расстройства на фоне декомпенсации метаболизма (кетацидоз, лактатацидоз гиперосмолярного и гипогликемического состояний), острые (инсульт) и преходящие НМК, прогрессирующая диабетическая энцефалопатия (ДЭ). К истинно диабетической принято относить прогрессивно развивающуюся на фоне нарушений углеводного обмена метаболическую энцефалопатию [10]. Однако выделение «чистой» метаболической формы энцефалопатии при СД весьма проблематично, поскольку с течением заболевания прогрессируют церебральные сосудистые нарушения, обусловленные развитием сосудистых из-

менений, прогрессированием атеросклероза, АГ и автономной нейропатии.

ДЭ обычно развивается исподволь; у молодых пациентов ее хронические проявления усугубляются последствиями перенесенных острых гипер- и гипогликемических эпизодов, у пожилых – НМК [11–13].

Как и при других метаболических энцефалопатиях, клинические проявления ДЭ неспецифичны; наиболее часто развивается нарушение когнитивных функций (КФ): снижение памяти и внимания, замедление мышления, снижение скорости психических реакций и способности к обучению. Эти проявления ДЭ очень важны для правильного понимания всех трудностей взаимодействия с такими пациентами в лечебном процессе [10, 11].

Установлена общность механизмов развития когнитивного дефицита при СД и БА; больные СД входят в группу риска развития деменции. Известно, что в процессе старения мозга принимают участие те же патогенетические механизмы, что и в развитии диабетических осложнений, ключевым из которых является оксидативный стресс [14].

Оксидативный стресс при СД может быть следствием различных механизмов:

- повышенного образования свободных радикалов при окислении как самих углеводов, так и углеводов, образующих комплексы с различными белками, а также при аутоокислении жирных кислот в триглицеридах, фосфолипидах и эфирах холестерина;
- снижения активности антиоксидантной системы, которая представлена глутатионом, глутатионпероксидазой, каталазой, супероксиддисмутазой, витаминами К, Е, С,  $\alpha$ -липоевой кислотой и другими антиоксидантами (таурин, каротин, мочевиная кислота и коэнзим-Q10);
- нарушения ферментов полиолового обмена глюкозы, митохондриального окисления, обмена простагландинов и лейкотриенов и снижения активности глиоксалазы;
- нарушения концентрации или обмена глутатиона и ионов некоторых металлов.

Кроме того, ишемия, гипоксия и псевдогипоксия тканей, наблюдающиеся при СД, являются дополнительными факторами, способствующими повышенному образованию свободных радикалов в различных органах и тканях [14].

Изменения, выявляемые при нейропсихологическом обследовании больных СД2, более стойкие, чем при СД1. Это – чаще всего средней степени выраженности нарушения вербальной памяти и процесса обработки информации; при СД определяются также нарушения праксиса, гнозиса, речевых и пространственных функций, зрительной и слуховой памяти, расстройства межполушарных взаимодействий с дисфункцией правого полушария [14, 15].

Течение СД сопровождается частыми колебаниями уровня сахара в крови, порой резкими, которым придается очень большую роль в развитии расстройств ЦНС. Особенно опасны в этом отношении гипогликемические эпизоды, возникающие во время терапии инсулином или пероральными сахароснижающими средствами, стимулирующими выработку инсулина.

Когнитивный дефицит часто имеет место и у больных с впервые диагностированным СД2, еще не получавших сахароснижающую терапию, но у которых уже диагностируется энцефалопатия (состояние, по мнению многих ученых, неизбежное при диабете) [15]. Патогенез ДЭ представляет собой многофакторный процесс, сходный с таковым при диабетической полинейропатии, когда в патологический процесс оказываются вовлеченными сосудистая эндотелиальная дисфункция, приводящая к уменьшению кровоснабжения нервов и мозговой ткани, нарушение трофики и прямое токсическое влияние гипергликемии на нервы. Влияние диабета на мозг больше выражено у людей среднего и пожилого возраста, приводя к ускорению обусловленного старением когнитивного снижения и развитию энцефалопатии [13–16].

Особый аспект общей проблемы СД – влияние инсулина на КФ. Инсулин, идентичный панкреатическому, и типичные инсулиновые рецепторы широко экспрессируются в разных отделах мозга, в частности в височных долях. Инсулин проникает в мозг в результате рецепторзависимого транспорта через ГЭБ и принимает участие в регуляции энергетического гомеостаза, репродуктивных процессах и КФ. Вопросы, касающиеся нейрональных эффектов инсулина, остаются во многом дискуссионными, однако в последнее десятилетие получены убедительные доказательства того, что инсулин и инсулинрецепторная сигнальная система мозга необходимы для нормального функционирования нейронов. Дисфункция этой системы приводит к развитию нейродегенеративных заболеваний [16].

Показано, что инсулин и инсулиновые рецепторы играют важную роль в синаптической передаче и могут быть связаны с такими важнейшими функциями мозга, как пищевое поведение, обучение и память. Имеются данные, согласно которым инсулин может принимать непосредственное участие в реализации ряда КФ, а при нарушении его метаболизма возможно возникновение ряда неврологических синдромов и КР. Гиперинсулинемия может определять когнитивное снижение, а нарушения в системе синтеза и секреции инсулина – негативно влиять на КФ [17].

Выполняя в ГМ медиаторные функции, инсулин принимает участие и в регуляции синтеза белка-предшественника амилоида и продукта его метаболизма  $\beta$ -амилоида – основного компонента амилоидных отложений; он регулирует также фосфорилирование тау-протеина, составляющего основу нейрофибрил-

лярных образований. [16, 17]. Таким образом, можно говорить о патогенетической связи СД2 не только с сосудистым поражением ГМ, но и с нейродегенеративным процессом, лежащим в основе деменции. В настоящее время нет клинических исследований, в которых была бы доказана эффективность любых сахароснижающих препаратов, применяемых в современной терапии СД (особенно СД2) для предотвращения развития именно КН, что делает вопрос профилактики развития этих состояний особенно актуальным [18–20].

### ВОЗМОЖНОСТЬ КОРРЕКЦИИ И ПРОФИЛАКТИКИ РАЗВИТИЯ КН У ПАЦИЕНТОВ С СД И МС

Наличие возможных КН или их развитие у пациента с СД необходимо учитывать при подборе комплексной терапии. Одно из перспективных направлений лечения и профилактики КН у пациентов с СД и МС – применение средств нейротрофического действия [20, 21]. Церебролизин – пептидергический препарат с доказанной *in vitro* и *in vivo* нейронспецифической нейротрофической активностью, аналогичной действию собственных нейротрофических факторов (НТФ) [22–25]. Обоснованность применения препарата при СД и МС имеет ряд доклинических и клинических обоснований.

Экспериментальные работы показывают, что Церебролизин увеличивает экспрессию гена-транспортера глюкозы ГЭБ-ГЛЮТ-1, который осуществляет транспорт глюкозы через ГЭБ и активность которого уменьшается при различных патофизиологических состояниях, в том числе и при болезни Альцгеймера [26, 27]. Считается, что экспрессия гена ГЭБ-ГЛЮТ-1 регулируется трофическими факторами [28]. В составе Церебролизина были выявлены фрагменты следующих НТФ: цилиарный нейротрофический фактор (CNTF), нейротрофический фактор глиальных клеток (GDNF), инсулиноподобные факторы роста-1 и -2 (ИФР1, ИФР2) [25]. ИФР1 – белок из семейства инсулиноподобных факторов роста, по структуре и функциям похожий на инсулин. Он участвует в эндокринной, аутокринной и паракринной регуляции процессов роста, развития и дифференцировки клеток и тканей организма. Для человека важную роль играет соотношение гормона роста/ИФР1. При относительно большом количестве гормона роста (при недостатке ИФР1) могут развиваться такие симптомы, как ожирение, умственная отсталость, непереносимость глюкозы (синдром Ларона) [29].

Улучшению КФ может способствовать выявленное в эксперименте влияние Церебролизина на активацию процесса нейропластичности и восстановление нейрососудистой единицы за счет стимуляции процессов нейрогенеза, синаптогенеза, олигодендрогенеза и ангиогенеза, а также способность предотвращать дегенерацию холинергических нейронов [30, 31]. Принимая

во внимание, что у некоторых больных СД развитие КН связано с нарушением метаболизма амилоида, важно отметить выявленную способность Церебролизина уменьшать отложение  $\beta$ -амилоида и фосфорилирование тау-протеина в эксперименте на трансгенных животных [32, 33].

На современном этапе изучения Церебролизина уделяется особое внимание нейротрофической составляющей, предупреждающей развитие апоптоза, т.е. программируемой гибели нейронов. Входящие в состав Церебролизина олигопептиды и НТФ имеют большой выбор «мишеней», через которые осуществляется коррекция нейроапоптоза на разных стадиях развития повреждения, реализуясь через механизмы нейропластичности. Стимуляции эндогенного процесса нейропластичности лежит в основе терапевтической активности препарата в лечении широкого спектра неврологических и психических заболеваний, в первую очередь – в лечении КН у пациентов с различной сопутствующей патологией, в том числе СД [22, 24, 34–37].

Клинические исследования эффективности Церебролизина в лечении разных форм деменции показали статистически достоверную эффективность такой терапии. Церебролизин повышает эффективность ассоциативных процессов в мозге (мышление), улучшает умственную активность, память, внимание, стабилизирует эмоциональный фон, способствует регрессу двигательных и экстрапирамидных расстройств. Клиническая эффективность курсовой терапии Церебролизина для поддержания и восстановления КФ была продемонстрирована в 2 метаанализах, один из которых был посвящен БА, а второй – сосудистой деменции.

В 2013 г. научной общественности был представлен Кокрановский обзор по сосудистой деменции; 6 исследований с участием 597 пациентов соответствовали стандартам надлежащей клинической практики и строгим требованиям к доказательности, предъявляемым Кокрановским центром. Результаты испытаний продемонстрировали положительное действие Церебролизина на когнитивную и общую сферы деятельности у пациентов пожилого возраста с сосудистой деменцией легкой и умеренной степени. Общие КФ оценивались по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE) и когнитивной подшкале оценочной шкалы нарушений при БА (ADAS-cog+). Общий клинический статус пациентов изучался по шкалам CIBIC+ и CGI [38].

В 2015 г. был опубликован метаанализ 6 рандомизированных двойных слепых клинических исследований применения Церебролизина при легкой и умеренной стадии БА; были также подтверждены положительное влияние Церебролизина на КФ по шкалам MMSE, ADAS-Cog, ADAS-Cog+ и тесту связывания чисел, улучшение общего клинического со-

стояния по шкалам CIBIC+ и CGI. Показано также, что препарат оказывает общее положительное влияние (комбинированный эффект = КФ + общее клиническое улучшение). Была рассчитана величина NNT (число больных, которых нужно лечить, чтобы получить 1 положительный эффект от терапии) — она составила 3 (для терапии в дозе 30 мл внутривенно, 5 дней в неделю в течение 4 нед) и NNN (число больных, которых нужно лечить, чтобы получить 1 нежелательное явление, которое потребует отмены продолжения терапии) — 501, что свидетельствует о благоприятном соотношении пользы и риска [39]. Таким образом, Церебролизин положительно влияет на уровень общего функционирования, активности в повседневной жизни и, конечно, улучшает КФ.

В заключение следует подчеркнуть, что лечение каждого пациента с СД должно быть индивидуальным, учитывающим клинические особенности и возможные осложнения, а также наличие коморбидных сосудистых заболеваний. При выборе лекарственных препаратов, улучшающих КФ, помимо прямого эффекта, следует принимать во внимание другие положительные эффекты каждого препарата, а также их переносимость и возможность безопасного сочетания в составе комплексной терапии. Этими качествами в полной мере обладает эффективный препарат с мультимодальным действием — Церебролизин.

\* \* \*

*Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.*

## Литература

- DeFronzo R., Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease // *Diabetes Care*. — 1991; 14 (3): 173–94.
- Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет / М.: Медицинское Информационное Агентство, 2005; 677 с.
- Rosenzweig J., Ferrannini E., Grundy S. et al. Primary prevention of cardiovascular disease and type 2 diabetes in patients at metabolic risk: an Endocrine Society clinical practice guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008; 93 (10): 3671–89.
- Brands J. et al. Obesity and Hypertension: Roles of Hyperinsulinemia, Sympathetic Nervous System and Intrarenal Mechanisms // *J. Nutr.* — 1995; 125 (6): 1725–31.
- Nigro J., Osman N., Dart A. et al. Insulin resistance and atherosclerosis // *Endocrine Rev.* — 2006; 27 (3): 242–59.
- Stamler J., Vaccaro O., Neaton J. et al. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial // *Diabetes Care*. — 1993; 16: 434–44.
- Stegmayr B., Asplund K. Diabetes as a risk factor for stroke. A population perspective // *Diabetologia*. — 1995; 38: 1061–8.
- Stewart R., Liolitsa D. Type 2 diabetes mellitus, cognitive impairment and dementia // *Diabetic Med.* — 1999; 16 (2): 93–112.
- Захаров В.В., Сосина В.Б. Когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом // *Неврол. журн.* — 2009; 4 (14): 54–8.
- Калинин А.П., Котов С.В. Неврологические расстройства при эндокринных заболеваниях / М.: Медицина, 2001; 272 с.
- Шишкова В.Н. Взаимосвязь развития метаболических и когнитивных нарушений у пациентов с сахарным диабетом, предиабетом и метаболическим синдромом // *Consilium Medicum (Неврология/ревматология)*. — 2010; 1: 36–43.
- Vanhanen M., Koivisto K., Karjalainen L. et al. Risk for non-insulin-dependent diabetes in the normoglycaemic elderly is associated with impaired cognitive function // *Neuroreport*. — 1997; 8 (6): 1527–30.
- Kalmijn S., Feskens E., Launer L. et al. Glucose intolerance, hyperinsulinaemia and cognitive function in a general population of elderly men // *Diabetologia*. — 1995; 38 (9): 1096–102.
- Балаболкин М.И., Креминская В.М., Клебанова Е.М. Роль окислительного стресса в патогенезе диабетической нейропатии и возможность его коррекции препаратами  $\alpha$ -липовой кислоты // *Проблемы эндокринологии*. — 2005; 51 (3): 22–32.
- Pasquier F. et al. Diabetes mellitus and dementia // *Diabetes Metab.* — 2006; 32 (5 Pt 1): 403–14.
- Ott A., Stolk R., van Harskamp F. et al. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study // *Neurology*. — 1999; 53 (9): 1937–42.
- Бондарева В.М., Чистякова О.В. Инсулин и инсулинрецепторная сигнальная система мозга // *Нейрохимия. Академиздат-центр «Наука» РАН*. — 2007; 24: 8–20.
- Gasparini L. et al. Does insulin dysfunction play a role in Alzheimers disease? // *Trends Pharmacol. Sci.* — 2002; 23 (6): 288–393.
- Areosa S., Grimley E. Effect of treatment of type II diabetes mellitus on the development of cognitive impairment and demencia // *Cochrain Database Syst. Rev.* — 2002; 4: CD003804.
- Шишкова В.Н. Когнитивные нарушения как универсальный клинический синдром в практике терапевта // *Тер. арх.* — 2014; 11: 128–34.
- Шишкова В.Н. Особенности развития неврологических осложнений у пациентов с метаболическим синдромом: возможность коррекции и профилактики // *Тер. арх.* — 2015; 1: 109–14.
- Albretch E. et al. The effects of Cereblysin on survival and sprouting of neurons from cerebral hemispheres and from the brainstem of chick embryos in vitro // *Adv. Biosci.* — 1993; 87: 341–2.
- Гомазков О.А. Нейротрофические и ростовые факторы мозга: регуляторная специфика и терапевтический потенциал // *Успехи физиол. наук*. — 2005; 36 (2): 1–25.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Гоголева И.В. Механизмы нейротрофического и нейропротекторного действия препарата церебролизин при ишемии головного мозга // *Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова*. — 2014; 3 (2): 43–50.
- Chen H. et al. Trophic factors counteract elevated FGF-2-induced inhibition of adult neurogenesis // *Neurobiol. Aging*. — 2007; 28 (8): 1148–62.
- Boado J. Brain-derived peptides regulate the steady state levels and increase stability of the blood-brain barrier GLUT1 glucose transporter mRNA // *Neurosci. Letters*. — 1995; 197: 179–82.
- Boado J. Blood-brain barrier GLUT1 glucose transporter molecular level regulation by brain-derived peptides // *J. Neural. Transm.* — 1998; 53: 323–31.
- Stewart P., Wiley M. Developing nervous tissue induces formation of blood-brain characteristics in invading endothelial cells: a study using quail-chick transplantation chimera // *Dev. Biol.* — 1981; 84: 183–92.
- Pawlikowska L. et al. Association of common genetic variation in the insulin/IGF1 signaling pathway with human longevity // *Aging Cell*. — 2009; 8 (4): 460–72. DOI: 10.1111/j.1474-9726.2009.00493.x.
- Chunling Zhang, Michael Chopp et al. Cerebrolysin Enhances Neurogenesis in the Ischemic Brain and Improves Functional Outcome After Stroke // *J. Neurosci. Res.* — 2010; 88: 3275–81.
- Ubhi K., Rockenstein E., Vazquez-Roque R. et al. Cerebrolysin Modulates Proneurotrophin Growth Factor/Nerve Growth Factor Ratio and Ameliorates the Cholinergic Deficit in a Transgenic Model of Alzheimer's Disease // *J. Neurosci. Res.* — 2013; 91: 167–77.
- Rockenstein E. et al. Cerebrolysin Decreases Amyloid- $\beta$  Production by Regulating Amyloid Protein Precursor Maturation in a Transgenic Model of Alzheimer's Disease // *J. Neurosci. Res.* — 2006; 83: 1252–61.
- Ubhi K. et al. Neurofi brillary and neurodegenerative pathology in APP-transgenic mice injected with AAV2-mutant TAU: neuroprotective effects in Cerebrolysin // *Acta Neuropathol.* — 2009; 117: 699–712.
- Masliah E., Diez-Tejedor E. The pharmacology of neurotrophic treatment with Cerebrolysin: brain protection and repair to counteract pathologies of acute and chronic neurological disorders // *Drugs Today (Barc)*. — 2012; 48 (Suppl. A): 3–24. DOI: 10.1358/dot.2012.48(Suppl.A).1739716.
- Шишкова В.Н., Зотова Л.И., Малюкова Н.Г. и др. Оценка влияния терапии церебролизином у пациентов с постинсультной афазией на уровень BDNF в зависимости от наличия или отсутствия нарушений углеводного обмена // *Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова*. — 2015; 5: 57–63.

36. Шишкова В.Н., Зотова Л.И., Ременник А.Ю. и др. Влияние Церебролизина на постинсультную афазию и уровень фактора роста нервов при нарушениях углеводного обмена // Доктор.ру (Неврология/психиатрия). – 2015; 5 (106): 25–30.

37. Шишкова В.Н., Зотова Л.И., Ременник А.Ю. и др. Динамика уровня цилиарного нейротрофического фактора у пациентов с постинсультной афазией и нарушениями углеводного обмена на фоне терапии // Обозрение психиат. и мед. психол. им. В.М. Бехтерева. – 2015; 4: 129–37.

38. Chen N., Yang M., Guo J. et al. Cerebrolysin for vascular dementia // Cochrane Database Syst. Rev. – 2013; 1: CD008900.

39. Gauthier S. et al. Cerebrolysin in Mild-to – Moderate Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials // Dement. Geriatr. Cogn. Disord. – 2015; 39: 340–55.

---

## FEATURES OF THE DEVELOPMENT OF COGNITIVE IMPAIRMENT IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND METABOLIC SYNDROME

**V. Shishkova**<sup>1</sup>, Candidate of Medical Sciences; **L. Kapustina**<sup>2</sup>, Candidate of Medical Sciences

<sup>1</sup>Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation, Moscow

<sup>2</sup>City Polyclinic Sixty-Nine, Moscow Healthcare Department

*Type 2 diabetes mellitus (DM) is one of the most important independent risk factors for cognitive impairment (CN) and dementia. The presence of possible CN or its development in a patient with DM should be taken into account when choosing the right combination therapy. Each patient with DM should be treated individually, by taking into consideration the clinical features and possible complications, as well as the presence of comorbid vascular diseases. When choosing cognitive function-improving drugs, it is necessary to keep in mind their other positive as well as direct effects, their tolerability and the possibility of their safe combination in combination therapy.*

**Key words:** neurology; endocrinology, type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome, chronic cerebral ischemia, cognitive impairment.

**For citation:** Shishkova V., Kapustina L. Features of the development of cognitive impairment in patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome // *Vrach.* – 2018; 29 (9): 3–10. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-09-01>