**Сосина, Вероника Борисовна. Когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом 2 типа : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.01.11 / Сосина Вероника Борисовна; [Место защиты: ГОУВПО "Московская медицинская академия"].- Москва, 2010.- 160 с.: ил.**

ГОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет

им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения и социального развития Российской

Федерации

04.2.01 1 5 1 и о о *ffa правах рукописи*

Сосина Вероника Борисовна

КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

2 ТИПА (14.01.11 - нервные болезни)

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

д.м.н, доцент В.В. Захаров

Москва 2010 г.

**2**

ОГЛАВЛЕНИЕ

**ВВЕДЕНИЕ 4**

**ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР** **8**

1.1 ЭПИДЕМИОЛОГИЯ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ САХАРНОМ

ДИАБЕТЕ 9

1.2 ПРЕДПОЛАГАЕМЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ

КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 10

1.3 КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 19

1.4 ВЗАИМОСВЯЗЬ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ С

КЛИНИЧЕСКИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 23

1.5 ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 27

**ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ**

**БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ** **30**

1. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ 30
2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 39
3. Клинические методы исследования 39
4. Функциональные методы исследования 39
5. Лабораторные методы исследования 39
6. Нейропсихологические методы исследования 40
7. ЛЕЧЕНИЕ 42
8. СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА ДАННЫХ 46

**ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ** **49**

3.1 НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ 49

3.1.1 Сравнение результатов нейропсихологического исследования в

группе исследования и в контрольной группе 50

1. ОЦЕНКА ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТАТУС А 56
2. СОПОСТАВЛЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ И БИОХИМИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ПАЦИЕНТОВ ГРУПП 1 И 2 57
3. СРАВНЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ОЦЕНКИ КОГНИТИВНОГО

И ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ ГРУПП 1 И 2 , 61

3.4.1 Сравнение результатов нейропсихологического исследования

в группе 1 и в контрольной группе 61

3.4.2 Сравнение результатов нейропсихологического исследования

в группе 2 и в контрольной группе 69

3.4.3 Сравнение результатов нейропсихологического исследования

вгруппах 1 и2 *16*

*ЗАЛ* Сравнение результатов оценки эмоционального состояния пациентов

в группах 1 и 2 79

3.5 ПРЕДИКТОРЫ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ

САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 80

3.6 ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ТЕРАПИИ АКТОВЕГИНОМ НА

КОГНИТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА У ПАЦИЕНТОВ С СД И КН 85

3.7 ОЦЕНКА ДИНАМИКИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У

ПАЦИЕНТОВ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 94

3.8 ОЦЕНКА ДИНАМИКИ ЭМОЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У

ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 99

3.9 ПРЕДИКТОРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 99

**ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ 107**

**ВЫВОДЫ 118**

**ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 120**

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК 122**

**ПРИЛОЖЕНИЯ,**

**з СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АГ - артериальная гипертензия

АД - артериальное давление

БА - болезнь Альцгеймера

БТЛД - батарея тестов для оценки лобной дисфункции

ГІД 1-1 - глюкагоноподобный пептид

ГЭБ - гематоэнцефалический барьер

ДИ - доверительный интервал

ИБС - ишемическая болезнь сердца

КН - когнитивные нарушения

КПГ - конечные продукты гликозилирования

КШОПС - краткая шкала оценки психического статуса

ЛПВП - липопротеиды высокой плотности

ЛПНП - липопротеиды низкой плотности

ЛПОНП - липопротеиды очень низкой плотности

МАГ - магистральные артерии головы

МРТ - магнитно-резонансная томография

ОШ - отношение шансов

р-КПГ - рецепторы к конечным продуктам гликозилирования

СД - сахарный диабет

ТАГ - триацилглицериды

ТССП - таблетированные сахароснижающие препараты

ТТГ - тиреотропный гормон

УКН - умеренные когнитивные нарушения

ЭКГ - электрокардиография

HbAlC - гликозилированный гемоглобин

TSS - Total Symptom Score - шкала общей оценки симптомов

NIS - Neuropathy Impairment Score — счет невропатических нарушений

**4** ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) - сложное дисметаболическое заболевание, поражающее большинство органов и систем в организме. СД является одной из самых частых причин терминальной нефропатии, слепоты, гангрены нижних конечностей, приводит к развитию невропатии и кардиоваскулярных заболеваний [12]. Менее известным осложнением СД является диабетическая энцефалопатия, приводящая к когнитивному снижению. Когнитивная дисфункция приводит не только к ухудшению качества жизни пациентов, нарушая их социальную активность, но также снижает способность адекватного контроля за течением болезни и, следовательно, увеличивает риск развития грозных осложнений, приводящих к тяжелой инвалидизации и смерти [38].

Несмотря на' большое число работ посвященных изучению когнитивной сферы больных СД, до сих пор не сформировано единое представление о когнитивных нарушениях (КН) при этом заболевании. Данные о распространенности КН при СД 2 типа в литературе крайне немногочисленны, недостаточно исследованы качественные особенности нарушений. Данные разных авторов значительно варьируют в зависимости от выбранных методик и типа исследования. Обсуждается множество гипотез влияния хронической гипергликемии на структуру и функцию головного мозга, среди них: сосудистые нарушения, дегенерация нейронов, изменение глиального метаболизма, синаптической пластичности нейронов гиппокампа, нарушение обмена инсулина в мозге. Много общего найдено в механизмах формирования КН- в условиях нарушения углеводного обмена и в процессе естественного старения [60]. Спорным вопросом остается роль сосудистого фактора в генезе когнитивных расстройств при СД. Ряд ученых полагает, что СД приводит к когнитивным нарушениям опосредованно,

**,5** стимулируя развитие атеросклероза, дислипидемии и артериальной гипертонии [145]. Однако результаты широких эпидемиологических исследований доказывают, что сахарный диабет является независимым фактором риска как сосудистой деменции, так и болезни Альцгеймера (БА) [49,69,103,113].

Таким образом, в настоящее время, несмотря на растущую актуальность проблемы поздних диабетических осложнений и в частности диабетической энцефалопатии, связанную с эпидемическим темпом роста заболеваемости диабетом, остается большое число вопросов, требующих уточнения. Знание механизмов формирования КН при диабете, роли клинических и социальных факторов в генезе этих нарушений позволит разработать стратегию профилактики и патогенетического лечения КН при СД.

**Цель исследования:**

Целью нашего исследования являлось выявление качественных и количественных особенностей КН при СД 2 типа.

**Задачи исследования:**

1. Провести качественное и количественное нейропсихологическое исследование пациентов с СД 2 типа;
2. Оценить взаимосвязь когнитивных расстройств с клинико-лабораторными характеристиками СД 2 типа;
3. Оценить взаимосвязь когнитивных расстройств с клинико-лабораторными характеристиками сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний;
4. Провести оценку эмоционального состояния пациентов с СД 2 типа и его взаимосвязь с нарушениями в когнитивной сфере;
5. Выявить предикторы когнитивных нарушений у пациентов с СД 2 типа;
6. Провести анализ динамики КН с течением времени (через год) и после курса антигипоксантной терапии (актовегином).

**6 Научная новизна:**

В работе на репрезентативной» выборке пациентов проведено комплексное детальное клинико-психологическое исследование пациентов с СД 2 типа. Получены данные о распространенности, семиотике когнитивных и эмоциональных нарушений при СД. На основании сопоставления различных клинических, биохимических и нейропсихологических показателей сделано предположение о патогенетической основе формирования КН при СД 2 типа. Благодаря динамическому наблюдению за пациентами выделены факторы прогрессирования КН при СД и разработаны меры вторичной профилактики когнитивных расстройств. Показано положительное влияние антигипоксантов (актовегина) в отношении регуляторных функций и процессов нейродинамики особенно у пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией.

**Практическая значимость:**

Разработана методика комплексного качественного и количественного нейропсихологического исследования КН у пациентов с СД 2 типа. Выявлены клинико-биохимические факторы, определяющие тяжесть и прогрессирование когнитивной дисфункции при СД. Разработаны меры первичной и вторичной профилактики КН у больных СД с учетом сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Показано положительное влияние терапии актовегином на КН у пациентов с СД, при этом выявлено, что препарат оказывает более выраженное влияние на пациентов с сопутствующими цереброваскулярными нарушениями.

**Основные положения, выносимые на защиту:**1. СД 2 типа приводит преимущественно к легким и умеренным КН, при

этом распространенность УКН выше, чем в популяции и составляет около 50%. Профиль КН при СД свидетельствует о недостаточности регуляторной составляющей произвольной деятельности как о ведущем механизме нарушений у данной категории больных.

**7**

1. СД 2 типа является независимым фактором риска КН, при этом сопутствующая диабету клинически-значимая сердечно-сосудистая патология определяет более значимое снижение психической активности и интеллектуальной гибкости, что отражает более выраженную дисфункцию неспецифических активирующих церебральных структур и дорзолательных отделов префронтальной коры соответственно.
2. Патогенетической основой КН при СД 2 типа, по нашим данным, являются как сосудистые так и дисметаболические нарушения. Особую роль в развитии КН играет инсулинорезистентность, предопределяющая развитие артериальной гипертензии, дислипидемии, СД и ожирения. Артериальная гипертензия (АГ) и высокий уровень тревоги являются наиболее сильными предикторами развития КН при СД 2 типа. Прогрессирование когнитивной дисфункции с течением времени в большей степени обусловлено развитием микроваскулярной патологии, связанной с АГ и диабетической микроангиопатией.
3. Терапия препаратом актовегин оказывает положительное влияние на регуляторную, динамическую, мнестическую составляющие когнитивной. деятельности, в особенности у тех пациентов, у которых СД сочетается с другими сосудистыми факторами. Однако, данный эффект не является стойким и нивелируется в течение года после прекращения приема препарата.

**8 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР**

Сахарный диабет (СД) 2 типа - одно из самых распространенных заболеваний людей пожилого возраста. Последние годы отмечается стремительный рост заболеваемости СД. Каждые 10-15 лет во всех странах мира число больных увеличивается приблизительно вдвое. В 2003 году ВОЗ по данным официальной регистрации зафиксировала 194 млн. человек больных СД, при этом ожидаемый прирост заболеваемости составит более 5% к 2025 году. Если в 1995 г больных СД 2 типа было 135 млн., то к 2025 г. их число предположительно составит 300 млн. [36]. В России показатель заболеваемости СД ниже среднего мирового и равен 1:50, то есть страдает СД каждый пятидесятый россиянин [9].

СД является хроническим дисметаболическим заболеванием, основным проявлением которого является гипергликемия, связанная с нарушением секреции инсулина либо нарушением его взаимодействия с клетками организма. Хроническое течение, а также нарушение всех видов обмена (углеводного, жирового, белкового, минерального и водно-солевого) приводит к развитию осложнений со стороны большинства органов и тканей организма, определяя тем самым низкое качество жизни пациентов, раннюю инвалидизацию и высокую летальность [10].

Первые попытки описать нарушения когнитивных функций при СД были предприняты еще в 1922 году исследователями W.R.Miles и H.F.Root [110]. На сегодняшний день существуют неоспоримые доказательства того, что хроническая гипергликемия приводит к повреждению центральной- нервной системы. Церебральные осложнения при СД как 1-го так и 2-го типов могут быть обозначены термином «диабетическая энцефалопатия» - такая концепция была предложена Е. Reske-Nielsen в 1965 году [127]. С тех пор проведено немалое

**9** число, работ, большей, частью профильных и сравнительных, реже -проспективных и лонгитудинальных. Исследованы качественные особенности когнитивных расстройств при СД, связь клинических характеристик диабета и состояния когнитивных функций, нейрофизиологические и нейрохимические основы нарушений высших мозговых функций при СД. Однако по сей день остается много открытых вопросов, связанных с феноменологией, патогенезом, диагностикой когнитивных нарушений (КН) при СД. Более пристальное внимание проблема КН при СД получила в последние годы, в связи с обнаруженной связью СД с заболеваемостью болезнью Альцгеймера (БА).

ВЫВОДЫ

1. Сахарный диабет 2 типа (СД) приводит преимущественно к легким и умеренным КН, при этом распространенность УКН составляет около 50%, ЛКН -около 20%.
2. В структуре когнитивных расстройств при СД 2 типа преобладают нарушения регуляции произвольной деятельности, что свидетельствует о преимущественной дисфункции передних отделов коры головного мозга. Гиппокампальные (первичные) нарушения памяти встречаются при СД приблизительно с той же частотой, что и при дисциркуляторной энцефалопатии.
3. СД 2 типа является независимым фактором риска КН. Сопутствующая СД сердечно-сосудистая патология определяет лишь более значимое снижение психической активности и интеллектуальной гибкости, что отражает более выраженную дисфункцию неспецифических активирующих структур головного мозга и дорзолательных отделов префронтальной коры.
4. Патогенез КН при СД 2 типа многофакторный и включает как дисметаболические так и сосудистые факторы, реализуемые, по-видимому, через развитие и прогрессирование микроангиопатии (гипертонической и диабетической). Инсулинорезистентность также играет значимую роль в развитии и прогрессировании КН.
5. Эмоциональные нарушения распространены у пациентов с СД 2 типа, у большинства определяется высокий уровень тревоги. Высокая личностная тревожность пациентов является значимым предиктором КН.
6. Лечение препаратом актовегин пациентов с КН оказывает положительное влияние на регуляторную, нейродинамическую, мнестическую составляющие когнитивной деятельности, в особенности у тех пациентов, у

119 которых СД сочетается с другими сосудистыми факторами. Однако, данный эффект не является стойким и нивелируется в течение года после прекращения приема препарата.

7. Увеличение распространенности и тяжести КН с течением времени

связано, в первую очередь, с прогрессированием цереброваскулярной недостаточности.

120 **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. По результатам проведенного исследования разработана методика комплексного качественного и количественного нейропсихологического исследования КН у пациентов с СД 2 типа. Для объективизации КН у пациентов с СД рекомендуется использовать следующие нейропсихологические тесты: КШОПС, БТЛД, тест рисования часов, тест «12 слов», тест Струпа, тест литеральных и семантических категориальных ассоциаций, тест последовательного соединения букв и цифр.
2. Предложена стратегия первичной и вторичной профилактики КН у пациентов с СД 2 типа:
3. Достижение «строгой» компенсации показателей углеводного обмена (уровень НЬА1С<6,5%, уровень гликемии натощак < 5,5 ммоль/л, уровень гликемии через 2 часа после еды < 7,5 ммоль/л));
4. Тщательный контроль показателей АД (при необходимости с использованием аппарата СМАД), с достижением целевых цифр АД (130/80 мм.рт.ст. - согласно европейским и американским клиническим рекомендациям [8711]);
5. Регулярный осмотр офтальмолога с оценкой состояния глазного дна;
6. Контроль показателя ИМТ и его коррекция при необходимости;
7. Выявление пациентов, имеющих метаболический синдром (группа риска КН);
8. Оценка выраженности когнитивных и эмоциональных нарушений пациентов с их коррекцией с помощью медикаментозных и психотерапевтических методов.

121
3. Для лечения КН, не достигающих степени деменции у пациентов с СД 2

типа целесообразно применение антигипоксантов-антиоксидантов, например препарата актовегин, в особенности в тех случаях, у когда диабет сочетается с другими сосудистыми факторами риска. При этом курсовое лечение необходимо повторять несколько раз в году для поддержания высокого уровня эффективности.