

Когнитивные нарушения при сахарном диабете второго типа

Полозова Т.М., Шаповалов Д.Л.

Воронежский областной клинический психоневрологический диспансер, Россия, г. Воронеж

РЕЗЮМЕ: Умеренное когнитивное снижение (УКС) и сахарный диабет второго типа (СД2) – два распространенных социально-значимых патологических состояния. Нейродегенерация может быть как одной из причин инсулинорезистентности, так и ее следствием, что формирует порочный круг, ведущий к прогрессированию когнитивного снижения. Цель работы – оценить влияние препарата базисной терапии деменций ривастигмина на показатели гликемии и когнитивные функции у пациентов с УКС, сочетающимся с СД2. В пилотном открытом несравнительном исследовании приняли участие 28 амбулаторных пациентов в возрасте 55–72 года (мужчины – 9, женщины – 19). Ривастигмин назначался в начальной дозе 1,5 мг/сут с последующей титрацией до 6 мг/сут. Общая длительность исследования – 3 мес. Отмечено достоверное повышение общего балла Монреальской когнитивной шкалы к концу третьего месяца терапии (с $21,5 \pm 0,8$ до $22,5 \pm 1,0$) и достоверное снижение гликемии натощак, начиная с первого месяца терапии (с $10,2 \pm 1,3$ до $9,4 \pm 1,1$ ммоль/л). У 9 из 28 пациентов снизилась потребность в пероральных гипогликемических средствах.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: когнитивное снижение; сахарный диабет.

КОНТАКТ: orgmopnd@rambler.ru

Умеренное когнитивное снижение (УКС, англ. MCI – mild cognitive impairment) – симптомокомплекс нарушений познавательных функций, степень выраженности которых не нарушает способности к самообслуживанию и самостоятельному проживанию в привычных условиях, но существенно ограничивает способности адаптации к новым ситуациям, усвоения новых навыков и применения недавно усвоенных навыков.

Необходимо отметить, что с позиций клинической психиатрии УКС не является самостоятельным клиническим синдромом, а представляет собой симптомокомплекс в структуре церебрастенического либо психоорганического синдромов, находящийся в неразрывной связи с эмоционально-волевыми нарушениями. Его «обособление» связано с тем, что проблемами органической психической патологии в практическом здравоохранении в настоящее время больше занимаются неврологи, терапевты, эндокринологи, нежели психиатры. Когнитивные нарушения могут быть выявлены врачом, не имеющим специальных познаний в психиатрии, с помощью легко осваиваемых стандартизированных нейропсихологических методик, в то время как выявление и квалификация эмоционально-волевых нарушений при органической патологии головного мозга требуют навыка клинко-психопатологического исследования. Тем не менее термин «УКС» в настоящее время активно используется в литературе, скорее в качестве условной конструкции, облегчающей взаимопонимание врачей различных специальностей.

Актуальность изучения УКС определяется тем, что вероятность его прогрессирования с конверсией в сосудистую либо атрофическую деменцию в возрастной группе старше 65 лет составляет 5–15 % в год [3]. Распространенность самого УКС у лиц старше 65 лет – до 25 % населения соответствующих возрастных групп, что в пересчете на возрастную структуру населения РФ составляет около 8,3 млн чел.

Сахарный диабет второго типа (СД2) – распространенное у пожилых хроническое неинфекционное

заболевание: учтенная болезненность в возрастной группе старше 60 лет в РФ достигает 8 %, общее число учтенных больных – более 2,8 млн чел., а прогнозная фактическая численность больных – более 9 млн чел [2, 10]. СД2 является важным независимым фактором риска сердечно-сосудистой патологии, в том числе ее форм, угрожающих жизни (инфаркт миокарда, инсульт, хроническая недостаточность кровообращения). По мнению некоторых иностранных авторов [14], СД2 и УКС – два патологических состояния, наиболее распространенных у пожилых, что позволяет ставить вопрос о том, случайна ли их коморбидность.

Сходство СД2 и УКС с точки зрения эпидемиологии состоит не только в высокой распространенности, но также в низкой выявляемости обоих состояний и в недостаточной обращаемости пациентов за медицинской помощью, несмотря на потенциально фатальные последствия. Симптоматика обоих патологических состояний нарастает постепенно и в течение длительного срока не приводит к выраженным нарушениям адаптации. Между тем лечебные вмешательства наиболее эффективны на начальных стадиях как когнитивного снижения, так и нарушений углеводного обмена. Исследование когнитивных процессов не входит в существующие стандарты обследования пациентов с СД2, а исследования толерантности к глюкозе нет в рекомендациях по обследованию пациентов с УКС.

Как УКС, так и деменция весьма распространены у пациентов с СД2. При обследовании с использованием нейропсихологических тестов умеренное когнитивное снижение выявляется у 70–80 % пациентов, т. е. в 3 раза чаще, чем в общей популяции пожилых [4, 9, 11–13]. Эпидемиологические исследования деменций позднего возраста, опубликованные в англоязычной литературе, по данным обзора [14], позволяют сделать заключение о том, что наличие диагноза СД2 у представителей исследуемой группы в 2 раза повышает риск развития болезни Альцгеймера (БА) с поздним началом по сравнению

с лицами того же возраста, не страдающими СД2. Когнитивные нарушения существенно снижают качество жизни и уровень социальной адаптации больных СД2 [11]. Когнитивные нарушения при СД2 не являются следствием сосудистых осложнений заболевания или побочных эффектов лекарственных средств, применяемых для лечения СД2, поскольку они выявляются у больных с субклиническим нарушением толерантности к глюкозе и у больных СД2, никогда не получавших сахароснижающих препаратов.

Несмотря на то что когнитивные нарушения при СД2 изучаются почти 100 лет [28], когда они трактовались в рамках концепции «центральной нейропатии», развивающейся вследствие гипергликемии, по механизму развития диабетической полинейропатии, в современной литературе отсутствует единое мнение как об их клинической картине, так и о патогенезе. Часть авторов [11, 27] утверждает, что УКС при СД2 клинически ближе к когнитивным нарушениям при сосудистых заболеваниях головного мозга и развивается в связи с макро- и микрососудистыми осложнениями СД2. В других работах [12, 13] в качестве ведущих составляющих УКС при СД2 описываются в том числе нарушения вербальной памяти и оптико-пространственных функций, что более характерно для БА, а не для сосудистой деменции. Данные прижизненной нейровизуализации мозга выявляют различные варианты изменений: сочетание глобальной атрофии, субкортикальной атрофии, лейкоареоза и лакунарных, но не крупных инфарктов [37], изолированных инфарктов гиппокампа, способных вызвать «альцгеймероподобную» клинику при сосудистой этиологии поражения [41]. В большинстве случаев МРТ-исследований выявляются диффузные атрофические изменения, считающиеся «маркером» БА с поздним началом, что противоречит «сосудистому» характеру клинической картины когнитивного снижения [27]. В исследовании Adult Changes in Thought Study у пациентов, страдавших деменцией и СД2, было выявлено преобладание сосудистых изменений (микроинфаркты), в отличие от пациентов с деменцией без СД2, у которых основным типом изменений была диффузная атрофия с отложением бета-амилоида [36]. В других исследованиях демонстрируется большая частота атрофических изменений именно у дементных пациентов с СД2 [27]. Наконец, по данным работы [39], риск деменции у больных СД2 повышается при наличии повторных эпизодов тяжелой гипогликемии, которая, в свою очередь, может быть обусловлена нарушениями комплаенса на фоне УКС.

Таким образом, особенности клиники и патогенеза органических психических расстройств с ведущим симптомокомплексом когнитивного снижения у больных СД2 требуют дальнейшего изучения, в том числе актуальны исследования клинко-психопатологического плана, подразумевающие не только констатацию наличия симптомокомплексов когнитивного снижения либо деменции, но выделение и описание ведущих синдромов и закономерностей их динамики. В цитируемых выше работах последних лет подобных сведений нет, так как их авторы, по

большой части, являются специалистами не в области психиатрии, а в областях кардиологии, неврологии и эндокринологии.

Приведенные данные касаются одной стороны патогенетических взаимосвязей СД2, УКС и деменции, т. е. развития когнитивной несостоятельности как следствия гипергликемии, гипогликемии, сосудистых осложнений СД2 или их сочетания. Однако при обсуждении взаимосвязей СД2 и УКС нельзя не учесть, что сам СД2 – состояние с неуточненной этиологией. Согласно существующим представлениям, ведущими звеньями патогенеза СД2 являются периферическая инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия, сменяющаяся в дальнейшем истощением островкового аппарата поджелудочной железы. Механизм формирования периферической инсулинорезистентности в настоящее время не выяснен. Однако в литературе последних лет появились данные о том, что периферическая инсулинорезистентность может быть следствием инсулинорезистентности нейронов головного мозга. В обзорной работе [14] приведены данные о том, что в ряде отделов мозга, в том числе в гипоталамусе и гиппокампе, имеется как высокая концентрация инсулина (выше таковой в периферических тканях), так и высокая плотность рецепторов к инсулину и к инсулиноподобному фактору роста. Известно, что нейроны и астроциты могут вырабатывать инсулин как сами (о чем свидетельствует выявление в данных клетках мРНК инсулина), так и получать его через гемато-энцефалический барьер с помощью специфического белка-переносчика. При этом мозг обоснованно считается нечувствительным к инсулину органом в том плане, что белок-переносчик глюкозы в нейронах и астроцитах к концентрации инсулина нечувствителен. По данным работ [14, 24], связывание инсулина с нейрональными рецепторами ведет не к активации транспорта глюкозы, а *на клеточном уровне* – к активации ряда протеинкиназ, деполаризации мембраны и изменению экспрессии ряда генов, связанных с функциями цитоскелета (ген тубулина), контролем роста аксонов, пролиферацией клеток-предшественников нейронов, катаболизмом бета-амилоида, апоптозом; *на органном уровне* – к изменению чувствительности нейронов к нейромедиаторам иной химической природы (моноамины, ацетилхолин, возбуждающие аминокислоты), изменению соотношения растворимой и фибриллярной форм бета-амилоида, модификации процессов долговременной постсинаптической потенциации и, как следствие, нейропластичности; *на организменном уровне* – к модификации эффектов гормонов, регулирующих аппетит (адипонектин, лептин, грелин), изменениям секреции гонадотропинов (ФСГ, ЛГ) и контринсулярных гормонов (АКТГ, соматотропин). В том числе известно, что микроинъекция инсулина в область гипоталамуса вызывает преходящую инсулинорезистентность ткани печени.

С учетом сказанного перечисленные авторы предполагают, что инсулинорезистентность нейронов может как приводить к периферической инсулинорезистентности (клиническая манифестация СД2), так и запускать нейродегенеративный процесс, харак-

терный для БА, с явлениями апоптоза, накопления фибриллярного бета-амилоида и внутриклеточных фибрилл тау-белка. В более ранних по времени работах [22, 23] показано, что у пациентов с БА без клинических проявлений СД2 снижена плотность рецепторов к инсулину в тканях головного мозга, снижен уровень инсулина в цереброспинальной жидкости и повышен уровень инсулина плазмы; перечисленные показатели коррелируют с тяжестью заболевания. Все это позволило авторам выдвинуть гипотезу «диабета третьего типа», состояния облигатной коморбидности БА и СД2, при этом БА рассматривается как следствие центральной инсулинорезистентности, а СД2 – периферической.

Развитием гипотезы «диабета третьего типа» послужили исследования, посвященные внутримозговому обмену глюкозы при БА и стрептозотоциновой модели данного заболевания. Так, в работе [16] приведены доказательства в пользу того, что при БА имеется недостаточность поглощения глюкозы нейронами на фоне дефицита тиамина в нервной ткани, что, как предполагают авторы, обусловлено центральной инсулинорезистентностью. В работе [33] дано описание стрептозотоциновой модели БА. При введении стрептозотоцина, внутрибрюшинная инъекция которого используется для экспериментального моделирования сахарного диабета, в желудочки мозга, у крыс развиваются нарушения памяти и нейроморфологические изменения, сходные с таковыми при БА. Данные этих исследований послужили основанием к проведению клинических испытаний наиболее современных пероральных антидиабетических средств – агонистов PPAR-гамма-рецептора – и инсулина в качестве средств для лечения БА, в том числе не сопровождающейся СД2. В опубликованном отчете о результатах пилотного рандомизированного контролируемого исследования антагониста PPAR-гамма-рецептора пиоглитазона при БА [17] подчеркнута хорошая переносимость препарата, отсутствие эпизодов гипогликемии, но не приведены сведения об его эффективности. Применительно к инсулину имеется ряд серий случаев БА и УКС (обобщены в обзоре [21]), в которых интраназальное введение простого или пролонгированного инсулина приводило к улучшению результатов тестов на сохранность памяти и повышению церебрального метаболизма глюкозы.

Следует подчеркнуть, что все приведенные выше данные о роли центральной инсулинорезистентности в патогенезе деменций допускают и иную трактовку. Центральная инсулинорезистентность может быть не причиной нейродегенеративного процесса или распространенных гипоксических изменений нервной ткани, а их следствием. Однако центральная инсулинорезистентность способна вызвать периферическую инсулинорезистентность – «ядро» патогенеза СД2. Возникнув как следствие нейродегенерации и центральной инсулинорезистентности, СД2 ускоряет старение мозга по сосудистому механизму, что, в свою очередь, усугубляет центральную инсулинорезистентность и формирует «порочный круг» взаимного отягощения. Следствием этого круга являются

конверсия умеренного когнитивного снижения в деменцию альцгеймеровского или смешанного типов и прогрессирование СД2.

Если приведенные соображения верны, то воздействие на нарушенный обмен нейромедиаторов может способствовать преодолению инсулинорезистентности. Действительно, на стрептозотоциновой модели БА показано, что назначение антидементных средств, ингибиторов ацетилхолинэстеразы, такрина и донепезила [34], мемантина [32], предотвращает индуцированный внутримозговым введением стрептозотоцина дефицит памяти у лабораторных животных. В качестве клинического следствия можно предположить, что назначение пациенту с СД2 и УКС одного из лекарственных средств, эффективных при нейродегенеративных заболеваниях позднего возраста, будет как снижать выраженность самого когнитивного снижения, так и предотвращать конверсию умеренного когнитивного снижения в деменцию в результате разрыва патогенетического «порочного круга».

Одной из актуальных проблем современной гериатрической психиатрии является выделение подгрупп пациентов с УКС, нуждающихся в раннем назначении препаратов базисной терапии деменций (ингибитор ацетилхолинэстеразы либо мемантин). В роли такой подгруппы (если приведенные соображения верны) могут выступать пациенты, у которых УКС сочетается с СД2 либо нарушением толерантности к глюкозе. Дополнительной выгодой для этих пациентов может стать снижение числа одновременно назначаемых лекарственных средств, так как вместо двух лекарственных препаратов (для коррекции когнитивных нарушений и гипергликемии) будет назначаться единственный препарат базисной терапии деменций или иное лекарственное средство, эффективное при нейродегенеративных заболеваниях.

В связи со сказанным, целью настоящей работы было получение предварительных данных о влиянии одного из препаратов базисной терапии деменций на когнитивные функции и показатели углеводного обмена у пациентов с УКС, сочетающимся с СД2.

Пациенты и методы исследования

Для достижения поставленной цели на базе диспансерного отделения № 1 и консультативно-го отдела Воронежского областного клинического психоневрологического диспансера (ВОКПНД) было проведено открытое несравнительное проспективное исследование влияния ривастигмина 6 мг/сут (оральная форма) на когнитивные функции и уровень глюкозы крови у пациентов с УКС, сочетающимся с СД2. Для диагностики УКС использовались модифицированные диагностические критерии Petersen R.S., Touchon J. [31]. Наличие СД2 и стадия его течения (компенсация, субкомпенсация, декомпенсация) устанавливались на основании письменного заключения врача-эндокринолога в медицинской документации. В исследовании приняли участие 28 пациентов (мужчины – 9, женщины – 19) в возрасте от 55 до 72 лет.

Выбор препарата был обусловлен следующим. Имеющиеся литературные данные [38] свидетельствуют о том, что ривастигмин может уменьшать выраженность когнитивных нарушений у больных УКС, при этом не повышает уровень смертности. Его способность предотвращать «конверсию» УКС в деменцию остается предметом дискуссии. В то же время некоторые исследователи [25] предполагают, что ривастигмин за счет двойного ингибирующего действия на ацетилхолинэстеразу и бутирилхолинэстеразу может замедлять прогрессирование нейродегенерации.

Критериями включения были: 1) наличие симптомокомплекса УКС в соответствии с модифицированными диагностическими критериями Petersen R.S., Touchon J. [31]; 2) общий балл шкалы MMSE (КШОПС) 24–27; 3) общий балл шкалы депрессии Монтомгери – Асберга (MADRS) ≤ 15 (отсутствие клинически выраженной депрессивной симптоматики, способной исказить оценку когнитивных функций); 4) наличие СД2 в стадии компенсации (субкомпенсации) на фоне соблюдения диеты либо соблюдения диеты и приема оральных гипогликемических средств. В исследование не включались пациенты: 1) с галлюцинаторной либо бредовой симптоматикой на момент обследования; 2) ранее обращавшиеся к психиатру по поводу психических расстройств, не обусловленных органическим поражением головного мозга; 3) с декомпенсацией СД2 либо иной фоновой соматической патологией; 3) с инсулинпотребным СД2; 4) перенесшие острое нарушение мозгового кровообращения либо инфаркт миокарда менее 6 мес. назад; 5) ранее злоупотреблявшие либо продолжающие злоупотреблять алкоголем или психоактивными веществами; 6) с сопутствующими заболеваниями, при которых нежелателен прием ривастигмина (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, бронхиальная астма, брадиаритмии сердца, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, тяжелые заболевания печени, судорожные приступы в анамнезе).

Исследование проводилось в соответствии с национальным стандартом качественной клинической практики и было одобрено Локальным этическим комитетом ВОКПНД. После подписания информированного согласия пациентам назначался ривастигмин 1,5 мг внутрь утром в течение 7 дней. В дальнейшем доза повышалась каждые 7 дней на 1,5 мг, так что к 28 дню терапии все пациенты получали ривастигмин по 3 мг внутрь 2 раза в день (утром и в обед). В последующем пациенты принимали ривастигмин 6 мг/сут в 2 приема еще в течение двух месяцев, так что общая длительность исследования составила три месяца.

В течение исследования пациенты продолжали прием пероральных гипогликемических средств и других препаратов для лечения фоновой соматической патологии в соответствии с имевшимися у них рекомендациями специалистов. Исключался прием ингибиторов ацетилхолинэстеразы центрального действия, мемантина, прекурсоров ацетилхолина, ноотропных и нейропротективных средств, нейролеп-

тиков, антидепрессантов, транквилизаторов и нормотимиков.

Использовались следующие методы обследования: 1) клинико- психопатологический; 2) стандартизированные нейропсихологические и психометрические шкалы MMSE по [20] однократно для оценки критериев включения, MADRS по [29] однократно для оценки критериев включения, Монреальская когнитивная шкала MoCa по [30] – для оценки динамики когнитивных функций при включении в исследование и далее на Д28, Д56, Д84; 3) определение глюкозы крови натошак экспресс-методом в капле капиллярной крови с использованием полуавтоматического глюкометра (при включении в исследование и далее на Д28, Д56, Д84). Одновременное использование шкал MMSE и MoCa было связано с тем, что шкала MMSE надежно разделяет деменцию и УКС (чего не позволяет сделать MoCa), но при этом MoCa более чувствительна к динамике состояния пациентов с УКС в процессе терапии.

Все включенные в выборку пациенты завершили исследование, случаев выбытия в связи с непереносимостью исследуемого препарата не отмечалось.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием стандартных методов описательной статистики. Для оценки достоверности различий использовался непараметрический критерий Уилкоксона с 95%-ным доверительным интервалом.

Результаты исследования

В клиническом плане симптомокомплекс УКС у включенных в исследование пациентов характеризовался следующим. Ведущей активно предъявляемой жалобой было ухудшение памяти на текущие события, неспецифичное к какой-либо модальности или виду ситуаций (пациенты с равным успехом забывали текущее число, имя только что увиденного человека, съеденные блюда и сдачу в магазине). У большинства больных отмечался феномен реминесценции, относимый ими также к нарушениям памяти (имя давно знакомого человека или нужный номер телефона «вертелось на кончике языка», но не могли быть произвольно воспроизведены). При этом через некоторое время, при снижении эмоционального напряжения, казалось бы, забытая информация вспоминалась.

Утрата ранее приобретенных моторных и когнитивных навыков, включая достаточно сложные (вождение автомобиля, пользование компьютером), не была характерна для обследованных больных. В то же время имели место выраженные трудности приобретения новых навыков (так, одна из пациенток, дважды пройдя курсы пользователей персонального компьютера, не могла выполнить даже элементарные операции типа сохранения файла), что в ряде случаев вело к снижению профессиональной адаптации. При этом больные продолжали успешно выполнять хорошо освоенные ранее трудовые операции. При общей сохранности речевых функций у части пациентов, перенесших ранее острые нарушения мозгового кровообращения, отмечались явления негрубой ам-

нестической дисфазии, проявлявшейся затруднениями при подборе слов в беседе.

В ходе клинического интервью обращали на себя внимание прежде всего ригидность мышления больных, трудности отвлечения от избранной темы беседы, «застывание» на мелких подробностях, зачастую с потерей общей нити разговора. Выраженных нарушений памяти на события жизни не отмечалось, основные факты биографии излагались в верной последовательности, хотя не всегда с верной привязкой ко времени события. Способность к суждению также грубо не нарушалась, имела место формальная критика к имеющимся когнитивным расстройствам. В то же время при обсуждении сравнительно отвлеченных тем можно было подметить шаблонность суждений больных, косную приверженность оценкам, сформированным в молодости, либо некритическое доверие к авторитетам. При выполнении нейропсихологических тестов обращала на себя внимание истощаемость, быстрое снижение продуктивности работы при увеличении ее длительности.

Эмоционально-волевая сфера характеризовалась выраженной лабильностью, склонностью к быстро истощаемым аффектам, в ряде случаев достигающей уровня слабодушия. Наиболее бурные эмоциональные реакции отмечались при обнаружении когнитивной несостоятельности больных. При этом высказывания пациентов приобретали внешнеобвиняющий характер – «картинки на бланке слишком мелкие», «Вы слишком быстро прочитали задание», что является косвенным признаком снижения критических и прогностических возможностей. Помимо эмоциональной лабильности для большинства обследованных была характерна достаточно выраженная тревожность, проявлявшаяся вербализуемым беспокойством в ходе обследования и отдельными соматическими симптомами (дрожь в голосе, ощущение «комка в горле», тахикардия в покое).

В использованных нами модифицированных диагностических критериях УКС по [31] существенным признаком является ухудшение когнитивных функций пациента «в последнее время», т. е. прогрессирующий характер состояния. В данном исследовании мы понимали «последнее время» как «не менее чем в течение последних полугода», что позволяло различить УКС от преходящих потенциально обратимых колебаний психического тонуса и работоспособности, обусловленных изменениями соматического фона (артериальное давление, гликемия).

Фоновая соматическая и неврологическая патология у участников исследования характеризовалась следующим. Помимо СД2 у 26 (92,9 %) пациентов отмечалась гипертоническая болезнь, у 23 (82,1 %) – ишемическая болезнь сердца (стабильная стенокардия напряжения, атеросклеротический кардиосклероз, постинфарктный кардиосклероз), у 14 (50,0 %) – хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, не исключающие прием ривастигмина (хронический панкреатит, хронический холецистит), у 12 (42,9 %) – мочекаменная болезнь, хронический пиелонефрит вне обострения.

Со стороны центральной нервной системы у всех включенных пациентов неврологом выявлялась дисциркуляторная энцефалопатия II–III стадии. Со стороны периферических нервов у 9 (32,1 %) больных определялась диабетическая полинейропатия с преобладанием расстройств чувствительности. Инфаркт миокарда в анамнезе имел место у 8 (28,6 %) пациентов, острое нарушение мозгового кровообращения – у 11 (39,3 %) пациентов. Таким образом, у подавляющего большинства участников исследования имелись хронические заболевания сердечно-сосудистой системы, что объясняет «сосудистую» окраску клинической картины психических расстройств.

Динамика общего балла шкалы MoCa на фоне приема ривастигмина 6 мг/сут отражена в табл. 1.

Как видно из представленных данных, незначительно выраженное, но достоверное улучшение когнитивных функций пациентов было отмечено только к концу третьего месяца лечения, что соответствует существующим представлениям о закономерностях развития терапевтического эффекта ингибиторов ацетилхолинэстеразы центрального действия. Клинически к указанному сроку можно было отметить некоторую активизацию больных, снижение истощаемости, большую собранность в беседе, улучшение припоминания недавних событий. У пяти пациентов, со слов родственников, стали проявляться ранее отсутствовавшие раздражительность и эмоциональная лабильность, что также можно связать с активирующим эффектом ривастигмина.

Динамика уровня глюкозы капиллярной крови натощак на фоне приема ривастигмина 6 мг/сут отражена в табл. 2.

Как видно из представленных данных, динамика уровня глюкозы не совпадала с динамикой когнитивного функционирования – уже к концу первого месяца терапии отмечалось достоверное снижение гликемии натощак, которое в последующем сохранялось в течение всего исследования. Кроме снижения гликемии натощак можно отметить, что 9 из

Таблица 1. Динамика когнитивных функций пациентов на фоне приема ривастигмина 6 мг/сут

Дни исследования	Д0	Д28	Д56	Д84
Общий балл MoCa	21,5 ± 0,8	21,6 ± 0,9	21,8 ± 0,9	22,5 ± 1,0*

* Достоверные ($p < 0,05$) различия с Д0.

Таблица 2. Динамика гликемии натощак на фоне приема ривастигмина 6 мг/сут

Дни исследования	Д0	Д28	Д56	Д84
Глюкоза крови, ммоль/л	10,2 ± 1,3	9,3 ± 1,1*	9,1 ± 1,0*	9,4 ± 1,1*

* Достоверные ($p < 0,05$) различия с Д0.

Таблица 3. Частота побочных эффектов при приеме ривастигмина 6 мг/сут

Побочный эффект	Число пациентов	
	Абсолютное	Относительная доля, %
Боли в эпигастрии	4	14,3
Тошнота	3	10,7
Диарея	1	3,5
Одышка	1	3,5
Брадикардия (до 55 уд/мин)	1	3,5
Всего пациентов с побочными эффектами	6	21,4

28 пациентов, вопреки настояниям исследователей, снизили дозировки применявшихся ими пероральных гипогликемических средств либо отменили один из препаратов в составе комбинированной терапии. Однако это не привело к росту гликемии у данных больных.

Сведения о побочных эффектах ривастигмина, отмеченных в ходе исследования, суммированы в табл. 3.

Из представленных данных видно, что наиболее часто побочные эффекты ривастигмина отмечались со стороны желудочно-кишечного тракта. Общее число пациентов с побочными эффектами составило 21,4 % пролеченных, что находится в пределах существующих в литературе оценок (15–25 %). Необходимо отметить, что побочные эффекты имели легкую степень выраженности, во всех случаях самопроизвольно разрешились к концу первого месяца лечения и ни в одном случае не послужили причиной отказа пациента от терапии.

Обсуждение результатов

Проведенное исследование имело пилотный характер и не претендует на окончательное решение вопроса о полезности препаратов базисной терапии деменций для пациентов с УКС, сочетающимся с СД2. Его основные методические недостатки – отсутствие контрольной группы, рандомизации и малое число пациентов, что не позволяет с достаточной степенью объективности и доказательности судить, связано ли улучшение когнитивных функций и снижение гликемии с фармакологическим действием собственно ривастигмина либо с плацебо-эффектом или со спецификой течения УКС и СД2 в обследованной выборке. Тем не менее полученные данные в определенной степени подтверждают предположение о том, что назначение препарата базисной терапии деменций пациенту с СД2 и УКС может привести как к улучшению когнитивных функций, так и к положительной динамике показателей углеводного обмена. Клиническая картина УКС и ассоциированных с ними эмоционально-волевых нарушений у участников нашего исследования в традиционной отечественной систематике соответствует умеренно выраженному сосудистому психоорганическому синдрому. «Альцгей-

мероподобных» клинических картин, описанных в англоязычных работах по когнитивному снижению при СД2, нам обнаружить не удалось. В частности, в отличие от данных [15], нам не удалось отметить у обследованных больных признаков апатического симптомокомплекса – снижения уровня побуждений, уплощенности аффективных реакций. В то же время отсутствие пациентов с «альцгеймероподобной» клинической картиной в изученной нами ограниченной когорте больных не исключает их наличия в больших по объему выборках пациентов с УКС и СД2. Кроме того, «сосудистая» окраска клинической картины УКС у пациентов с СД2 не исключает как роли нейродегенерации в генезе УКС, так и риска его быстрого прогрессирования с «конверсией» в деменцию. Более того, по нашему мнению, пациенты с УКС на фоне СД2 – одна из групп высокого риска такой «конверсии», что и является одним из оснований к раннему применению препаратов базисной терапии деменций. Способность ривастигмина улучшать когнитивные функции у пациентов с различными вариантами интеллектуально-мнестических расстройств в целом хорошо известна. Так, прием ривастигмина улучшал когнитивные функции в ограниченной выборке пациентов, у которых данный УКС развился после субарахноидального кровоизлияния [40]. Согласно данным исследования InDDEX [19], длительная терапия ривастигмином способна замедлить «конверсию» УКС в деменцию альцгеймеровского типа у женщин с данным симптомокомплексом. Некоторые авторы [18, 38], напротив, считают, что способность ривастигмина замедлять «конверсию» УКС в деменцию не доказана и не рекомендуют его применение. При приеме центральных ингибиторов ацетилхолинэстеразы отмечалось лишь кратковременное (3–6 месяцев) улучшение когнитивных функций [38]. Таким образом, результаты нашего исследования не противоречат имеющейся информации об эффектах ривастигмина при УКС.

Публикаций, специально посвященных динамике гликемии на фоне приема ингибиторов ацетилхолинэстеразы центрального действия, в доступной отечественной и англоязычной литературе нам обнаружить не удалось, что свидетельствует об определенной новизне полученных данных. Эти результаты требуют подтверждения в дальнейших исследова-

ниях, спланированных в соответствии с принципами доказательной медицины.

Для психиатрии значительный интерес представляет еще одна сторона взаимосвязей когнитивного снижения и СД2 – влияние метаболических побочных эффектов антипсихотической фармакотерапии на выраженность симптомов нейрокогнитивного дефицита у больных шизофренией. По существующим литературным данным, обобщенным в обзоре [1], частота метаболического синдрома, одной из составляющих которого являются СД2 либо нарушение толерантности к глюкозе, у больных шизофренией в 2–4 раза превышает таковую в общей популяции. Заболеваемость СД2 у больных шизофренией в конце XX в. оценивалась в 14,9 % [6]. Факторы повышенного риска СД2 у больных шизофренией включают, в том числе, общие генетические детерминанты, особенности поведения, субклиническое хроническое воспаление [1]. Как подчеркивается в работе [6], повышенный риск СД2 у больных шизофренией описан в 1926 г., задолго до появления первых антипсихотиков. Тем не менее антипсихотическая фармакотерапия с использованием препаратов как второй, так и первой генерации является существенным фактором риска СД2 у больных шизофренией.

По данным российского мультицентрового эпидемиологического исследования [8], частота гипергликемии у пациентов, получавших наиболее распространенные препараты второй генерации (рисперидон, оланзапин, клозапин, кветиапин, амисульприд), составляла от 10,3 до 26,0 %, а у пациентов, принимавших препарат первой генерации галоперидол, – 28,9 %. Гиперинсулинемия отмечена у 17,8 % пациентов, получавших препараты первой генерации, и у 26,1 % пациентов, получавших препараты второй генерации (различия статистически недостоверны).

Вопросу о влиянии метаболических побочных эффектов антипсихотиков на выраженность нейрокогнитивного дефицита у больных шизофренией было посвящено исследование [26]. В исследовании было установлено, что больные шизофренией с признаками метаболического синдрома имеют большую выраженность нейрокогнитивного дефицита в пла-

не общего темпа психических процессов, функций внимания, рабочей памяти и способности к решению проблем, в сравнении с больными шизофренией без метаболических расстройств. В то же время назначение больным шизофренией с СД2 либо нарушением толерантности к глюкозе антидиабетического препарата пиоглитазона не снизило выраженность нейрокогнитивного дефицита [35].

Из приведенных данных можно заключить, что СД2 у больных шизофренией не только повышает риск смерти и сердечно-сосудистых осложнений [7], но и увеличивает выраженность нейрокогнитивного дефицита, что затрудняет проведение реабилитационных мероприятий и ухудшает прогноз заболевания. Настороженность в отношении возможного возникновения СД2 необходима и уместна не только при назначении «атипичных» антипсихотиков, но также и при использовании «классических» препаратов, включая галоперидол. Возможности медикаментозной коррекции СД2 и вызванного им «дополнительного» когнитивного снижения у больных шизофренией требуют отдельного обсуждения, выходящего за рамки данной статьи.

Выводы

1. Умеренное когнитивное снижение у пациентов с сахарным диабетом второго типа – актуальная проблема не только психиатрии, но и здравоохранения в целом, ряд аспектов этой проблемы требует дальнейшего изучения.
2. Сочетание умеренного когнитивного снижения и сахарного диабета второго типа может быть обусловлено не только их высокой распространенностью, но и патогенетическими взаимосвязями, в том числе способностью нейродегенерации вызывать либо усугублять нарушения углеводного обмена.
3. У пациентов с умеренным когнитивным снижением, сочетающимся с сахарным диабетом второго типа, положительный эффект в отношении динамики когнитивных функций, снижения гликемии и уменьшения потребности в пероральных гипогликемических средствах оказывал центральный ингибитор холинэстеразы ривастигмин.

Список литературы

1. Алфимов П.В. Метаболический синдром у больных шизофренией (обзор литературы) // Современная терапия психических расстройств. – 2014. – № 3. – С. 8–14.
2. Аметов А.С., Карпова Е.В. Подходы к терапии пожилых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, преимущества ингибитора ДПП-4 вилдаглиптина и клинические аспекты его применения // Русский медицинский журнал. – 2011. – № 13. – С. 853–857.
3. Гаврилова С.И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. – М.: ВНИЦПЗ РАМН, 2007. – 258 с.
4. Зуева И.Б. Когнитивные нарушения у больных с метаболическим синдромом: механизмы развития, подходы к терапии и профилактике: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2013. – 39 с.
5. Захаров В.В., Сосина В.Б. Возможности антигипоксантов в лечении когнитивных нарушений у больных сахарным диабетом // Лечащий врач. – 2010. – № 3. – С. 83–88.
6. Мосолов С.Н. Метаболические побочные эффекты современной антипсихотической фармакотерапии // Социальная и клиническая психиатрия. – 2008. – Т. 18, № 3. – С. 75–90.
7. Мосолов С.Н., Кабанов С.О. Метаболические нарушения при антипсихотической терапии // Социальная и клиническая психиатрия. – 2003. – Т. 13, № 2. – С. 162–172.
8. Мосолов С.Н., Капилетти С.Г., Шафаренко А.А. Российское мультицентровое эпидемиологическое исследование по оценке нарушений обмена глюкозы и других проявлений метаболического синдрома у больных шизофренией // Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике). – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – С. 863–884.
9. Петрова М.М., Прокопенко С.В., Пронина Е.А. Когнитивные и эмоциональные нарушения у пациентов с сахарным диабетом типа 2 // Сибирское медицинское обозрение. – 2008. – Т. 52, № 4. – С. 83–85.
10. Чугунов П.А., Семенова И.В. Сахарный диабет и когнитивные нарушения // Сахарный диабет. – 2008. – Т. 38, № 1. – С. 61–68.
11. Сосина В.Б. Когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом 2-го типа: Автореф. дисс. канд. мед. наук. – М., 2010. 30 с.
12. Товажнянская Е.Л. Умеренные когнитивные нарушения при сахарном диабете 2-го типа // Международный медицинский журнал. – 2012. – № 1. – С. 6–9.

13. Шишкова В., Осыченко М. Профилактика метаболических и когнитивных нарушений при ожирении и сахарном диабете типа 2 // Врач. – 2011. – № 4. – С. 31–34.
14. Blázquez E. Insulin in the brain: its pathophysiological implications for states related with central insulin resistance, type 2 diabetes and Alzheimer's disease // Front Endocrinol (Lausanne). – 2014. – Vol. 10, No 5. – P. 161–165.
15. Bruce D.G. Apathy in Older Patients with Type 2 Diabetes // Am J Geriatr Psychiatry. – 2014. – No 10. – P. 152.
16. Chen Z., Zhong C. Decoding Alzheimer's disease from perturbed cerebral glucose metabolism: implications for diagnostic and therapeutic strategies // Prog Neurobiol. – 2013. – Vol. 108, No 9. – P. 21–43.
17. Geldmacher D.S. A randomized pilot clinical trial of the safety of pioglitazone in treatment of patients with Alzheimer disease // Arch Neurol. – 2011. – Vol. 68, No 1. – P. 45–50.
18. Farlow M.R. Treatment of mild cognitive impairment (MCI) // Curr Alzheimer Res. – 2009. – Vol. 6, № 4. – P. 362–367.
19. Ferris S. Effects of gender on response to treatment with rivastigmine in mild cognitive impairment: A post hoc statistical modeling approach // Gen Med. – 2009. – Vol. 6, No 2. – P. 345–355.
20. 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 // Journal of Psychiatric Research. – 1975. – Vol. 12, No 3. – P. 189–198.
21. Hölscher C. First clinical data of the neuroprotective effects of nasal insulin application in patients with Alzheimer's disease // Alzheimers Dement. – 2014. – Vol. 10, No 2 (Suppl. 1). – P. 33–37.
22. Hoyer S. Is sporadic Alzheimer disease the brain type of non-insulin dependent diabetes mellitus? A challenging hypothesis // J Neural Transm. – 1998. – Vol. 105. – P. 415–422.
23. Hoyer S. The aging brain. Changes in the neuronal insulin/insulin receptor signal transduction cascade trigger at late-onset sporadic Alzheimer disease (SAD) // J Neural Transm. – 2002. – Vol. 109, No 7–8. – P. 991–1002.
24. Kleinridders A. Insulin action in brain regulates systemic metabolism and brain function // Diabetes. – 2014. – Vol. 63, No 7. – P. 2232–2243.
25. Lane R.M., Darreh-Shori T. Understanding the Beneficial and Detrimental Effects of Donepezil and Rivastigmine to Improve their Therapeutic Value // J Alzheimers Dis. – 2014. – Nov 14 [Epub ahead of print].
26. Lindenmayer J.P. Relationship between metabolic syndrome and cognition in patients with schizophrenia // Schizophr Res. – 2012. – Vol. 142, No 1–3. – P. 171–176.
27. Luchsinger J.A. Type 2 diabetes and cognitive impairment: linking mechanisms // Alzheimers Dis. – 2012. – Vol. 30 (Suppl. 2). – P. 185–198.
28. Miles W.R., Root H.F. Psychological tests applied in diabetic patients // Arch Int Med. – 1922. – Vol. 30. – P. 767–770.
29. Montgomery S.A., Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change // British Journal of Psychiatry. – 1979. – Vol. 134, No 4. – P. 382–389.
30. Nasreddine Z.S. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA): A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment // J Am Geriatr Soc. – 2005. – Vol. 53. – P. 695–699.
31. Petersen R.S., Touchon J. Consensus on mild cognitive impairment // Research and practice in AD. EADS-ADCS joint meeting. – 2005. – Vol. 10. – P. 24–32.
32. Ponce-Lopez T. Lithium, phenserine, memantine and pioglitazone reverse memory deficit and restore phospho-GSK3β decreased in hippocampus in intracerebroventricular streptozotocin induced memory deficit model // Brain Res. – 2011. – Vol. 1426, No 12. – P. 73–85.
33. Salkovic-Petrisic M. What have we learned from the streptozotocin-induced animal model of sporadic Alzheimer's disease, about the therapeutic strategies in Alzheimer's research // J Neural Transm. – 2013. – Vol. 120, No 1. – P. 233–252.
34. Saxena G., Patro I.K., Nath C. ICV STZ induced impairment in memory and neuronal mitochondrial function: A protective role of nicotinic receptor // Behav Brain Res. – 2011. – Vol. 224, No 1. – P. 50–57.
35. Smith R.C. Effects of pioglitazone on metabolic abnormalities, psychopathology, and cognitive function in schizophrenic patients treated with antipsychotic medication: a randomized double-blind study // Schizophr Res. – 2013. – Vol. 143, No 1. – P. 18–24.
36. Sonnen J.A. Different patterns of cerebral injury in dementia with or without diabetes // Arch. Neurol. – 2009. – Vol. 66. – P. 315–322.
37. Tiehuis A.M. Diabetes increases atrophy and vascular lesions on brain MRI in patients with symptomatic arterial disease // Stroke. – 2008. – Vol. 39. – P. 1600–1603.
38. Tricco A.C. Efficacy and safety of cognitive enhancers for patients with mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis // CMAJ. – 2013. – Vol. 185, No.16. – P. 1393–1401.
39. Whitmer R.A. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus // JAMA. – 2009. – Vol. 301. – P. 1565–1572.
40. Wong G.K. Rivastigmine for cognitive impairment after spontaneous subarachnoid haemorrhage: a pilot study // J Clin Pharm Ther. – 2009. – Vol. 34, No 6. – P. 657–663.
41. Wu W. The brain in the age of old: the hippocampal formation is targeted differentially by diseases of late life // Ann Neurol. – 2008. – Vol. 64. – P. 698–706.

Cognitive impairment in type 2 diabetes mellitus

Polozova T. M. Shapovalov D. L.

Voronezh Regional State Mental Health Clinic, Russia, Voronezh

SUMMARY. Mild cognitive impairment (MCI) and type 2 diabetes mellitus (DM2) are two common disabling states. Neurodegeneration can be a reason for insulin resistance, as well as a consequence of insulin resistance. So, vicious circle, resulting in progression of cognitive impairment, forms. The aim of this study was to estimate influence of ant dement drug rivastigmine on cognitive functioning and glycaemia in patients with MCI co morbid to DM2. 28 outpatients, aged 55–72 (m. – 9, f. – 19), were included to the pilot, open-label, non-comparative study, lasting 3 months. The initial dose of rivastigmine was 1,5 mg/d, with the consequent titration to 6 mg/d. The total score of MoCa scale statistically significantly increased from 21,5 ± 0,8 at DO to 22,5 ± 1,0 at the end of the study. Glycaemia statistically significantly decreased from 10,2 ± 1,3 mmol/l at DO to 9,4 ± 1,1 mmol/l, from the 1st month of the study. 9 from 28 patients also decreased dosage and/or number of oral hypoglycemic drugs.

KEY WORDS: cognitive impairment, diabetes mellitus.

CONTACTS: orgmopnd@rambler.ru