

А.А. Фирсов*, Е.А. Мащенко

ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», Институт инновационно-образовательных программ в здравоохранении, кафедра гериатрии и организации геронтологической помощи, г. Москва

КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Резюме

КН при СД у лиц пожилого возраста являются медико-социальной проблемой. В статье рассмотрены патогенетические и терапевтические аспекты КН на фоне СД, в частности применение Актовегина для коррекции когнитивного статуса.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, сахарный диабет, пожилой возраст, Актовегин.

Abstract

Cognitive impairment in elderly patients with diabetes is an important medical and social problem. The article covers aspects of pathogenesis and treatment approaches of cognitive impairment and diabetes mellitus; in particular Actovegin as a treatment option for correction of cognitive status in diabetic patients.

Key words: cognitive impairment, diabetes, Actovegin.

ДЭ — диабетическая энцефалопатия, КН — когнитивные нарушения, СД — сахарный диабет.

КН, представляющие собой полиэтиологический синдром, развивающийся при различных заболеваниях головного мозга, являются одним из распространённых симптомов в неврологической практике. С увеличением численности лиц пожилого возраста возрастает число пациентов с когнитивными расстройствами. Пожилой возраст является фактором риска развития нарушений высших мозговых (когнитивных) функций. В результате прогрессирующего старения населения и увеличения частоты возраст-ассоциированных патологических состояний, снижение когнитивных функций отнесено к ведущим медицинским и социальным проблемам. По статистическим сведениям, тенденция к «постарению» населения экономически развитых стран мира будет сохраняться и усугубляться и к 2030 г. более трети населения экономически развитых стран составят лица пожилого возраста [5]. Возрастное ухудшение когнитивных способностей начинается приблизительно с 30–35-летнего возраста, однако наиболее значительные изменения происходят в возрастном промежутке между 45–60 годами. В дальнейшем прогрессирование возрастных КН происходит крайне медленно. Выраженные нарушения когнитивных функций, которые приводят к существенным ограничениям в повседневной жизни, профессиональной и социальной деятельности, определяют термином «деменция» [3, 13]. Терапия деменций является очень сложной проблемой и не всегда бывает эффективной. В то же время лечение предементных нарушений позволяет существенно замедлить прогрессирование процесса и предотвратить появление выраженного когнитивного дефицита.

Основными причинами развития КН являются: нейродегенеративный процесс, хроническое нарушение мозгового кровообращения или их сочетание, которые могут быть проявлением разнообразной патологии (цереброваскулярные, эндокринные заболевания, нейродегенеративные состояния, травматическое поражение мозга и др.). В последнее время чаще всего КН дисметаболической природы связывают с СД, рост заболеваемости которым в последние десятилетия приобрёл характер эпидемии [8, 14]. В настоящее время в мире складывается ситуация, когда возрастает число людей пожилого и старческого возраста и вместе с тем — число больных СД этого возраста, основную часть среди которых составляют больные СД 2 типа (около 90%).

СД 2 типа — одно из самых распространённых заболеваний людей пожилого возраста. Каждые 10–15 лет во всех странах мира число больных увеличивается приблизительно вдвое. По медико-социальной значимости СД занимает 3-е место после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний.

Патогенетические аспекты когнитивных нарушений

Одной из «мишеней» влияния гипергликемии, уже на ранних этапах развития заболевания, является центральная нервная система, проявляясь клинически когнитивной дисфункцией, которая, в свою очередь, снижает качество жизни пациентов. Достижения последних десятилетий в области контроля глике-

* Контакты. E-mail: afirs67@mail.ru. Телефон: (966) 073-46-25

мии привели к росту удельного веса так называемых поздних осложнений СД (невропатия, нефропатия, ретинопатия). К числу неврологических осложнений СД относится и ДЭ, формирование которой тесно связано с нарушением когнитивных функций. В патогенезе когнитивного дефицита при ДЭ играют роль хроническая гипергликемия и инициируемые ею патологические процессы: оксидантный стресс, нарушение липидного обмена, формирование макро- и микроангиопатий, необратимое гликозилирование белков и др. [9, 11]. К настоящему времени известны неспецифические биохимические показатели, указывающие на повреждение головного мозга различной этиологии, — это нейроспецифические белки, которые изменяются количественно при различных травматических, онкологических и метаболических заболеваниях и могут быть маркерами как при кетоацидотическом отёке мозга, так и при гипогликемических состояниях. Среди них наиболее изученными являются: глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP) и белок S100 – маркеры гибели астроцитов, а также основной белок миелина (МВР) — индикатор повреждения олигодендроцитов [11]. Повышение нейроспецифических белков в крови указывает на повреждение нервной ткани и позволяет дать прижизненную оценку состояния центральной нервной системы и изучить динамику нейродегенеративных процессов. При этом ведущая роль в формировании КН при СД отводится сосудистым нарушениям. Развитие диабетических макро- и микроангиопатий приводит к формированию небольших по размерам (лакунарных) инфарктов мозга, которые часто развиваются без клиники инсульта, и/или лейкоареоза [3]. С другой стороны, нарушение церебрального кровотока вызывает формирование тканевой гипоксии и энергетического дефицита в нейронах мозга, что составляет метаболическую основу когнитивного снижения при СД.

Результатом указанных сосудисто-метаболических нарушений при СД 2 типа является поражение глубинных структур головного мозга, разобщение передних корковых и подкорковых его отделов с формированием вторичной дисфункции лобных долей мозга, что клинически проявляется формированием когнитивного снижения. Когнитивные и эмоциональные нарушения в виде снижения работоспособности, общей слабости, ухудшения памяти, эмоциональной лабильности являются первыми клиническими проявлениями ДЭ. В дальнейшем нарастают нарушение памяти, недостаточность внимания, ухудшение интеллектуальных способностей, появляются головные боли, головокружение, атактические расстройства, нарушение сна, более отчётливой становится неврологическая симптоматика [2, 13]. В свою очередь, ухудшение когнитивных функций, создавая препятствия на пути выполнения больными мероприятий по глюкозоконтролю, отрицательно влияет на течение СД и его осложнений.

Взаимосвязь СД и цереброваскулярных расстройств подтверждается результатами нейровизуализационного обследования — у больных СД нередко выявляются церебральные инфаркты; для этой категории больных довольно характерно наличие негрубой церебральной атрофии (наружной и внутренней) и лейкоареоза. Именно наличие диффузных изменений белого вещества головного мозга (лейкоареозу) придаётся особое значение в патогенезе сосудистой деменции у больных СД, однако этот вопрос требует дальнейших исследований. При патоморфологическом исследовании у пациентов с СД достоверно чаще, чем у лиц аналогичного возраста, выявляются крупные инфаркты, а также изменения мелких сосудов (амилоидная ангиопатия, капилляропатия). «Токсическое» влияние гипергликемии может приводить к прогрессирующим структурным и функциональным церебральным расстройствам, в немалой степени связанным с нарушениями синаптической пластичности. В основе подобных нарушений лежат механизмы оксидантного стресса и микрососудистые изменения.

Ещё одним механизмом повреждения головного мозга и нарушения когнитивных функций является компенсаторная гиперинсулинемия, развивающаяся, по меньшей мере, на начальных стадиях СД 2 типа. Кроме того, одной из причин КН при СД могут быть эпизоды гипогликемии, которые, как это было показано при СД, неблагоприятно влияют на мнестические функции [9]. Церебральная симптоматика может носить обратимый характер, в основе её возникновения лежит церебральный отёк, периваскулярная инфильтрация, изменения аксиальных цилиндров, дегенерация ганглиолярных нейронов. Важным механизмом возникновения очаговых неврологических расстройств при гипогликемии является эксайтотоксичность. Избыточная стимуляция постсинаптических рецепторов эндогенным глутаматом, являющаяся одной из причин нейронального повреждения при гипоксически-ишемических поражениях головного мозга, также лежит в основе гибели нейронов при выраженной гипогликемии. Макроскопически при гипогликемии развивается ламинарный некроз серого вещества головного мозга, наиболее выраженный в коре и несколько менее выраженный — в области базальных ганглиев, мозжечке и ядрах ствола, при сохранности белого вещества. Микроскопически выявляются признаки поражения нейронов (вакуолизация, сморщивание). Таким образом, патогенетические механизмы возникновения когнитивных расстройств при СД носят сложный (смешанный) характер и заключаются в сочетании связанных с диабетом изменений (включая гипер- и гипогликемию), альцгеймеровские и возрастные изменения (в том числе и отложение β -амилоида) и изменения сосудистые, обусловленные поражением как крупных, так и мелких церебральных сосудов. У некоторых больных СД ведущими являются

альцгеймеровские изменения, что в конечном итоге реализуется клинической картиной болезни Альцгеймера, у других — сосудистые, что проявляется клиникой сосудистой деменции. Однако у большинства больных имеется промежуточное между этими двумя состояниями поражение.

Диагностика когнитивных нарушений

При обследовании значительное внимание необходимо уделять оценке когнитивного статуса. Практически у всех пожилых по сравнению с молодыми отмечаются нарушения со стороны памяти на недавние события. Полностью сохраняется ориентировка во времени, пространстве и собственной личности, критичность, мышление, счёт. Снижается скорость обработки новой информации, способность к обучению, увеличивается время обработки нейропсихологических тестов. В то же время эти изменения не должны проявляться клинически, они фиксируются лишь с помощью специальных нейропсихологических методик. Определённо патологическими следует считать нарушения праксиса, речи, гнозиса. Субъективное отношение к заболеванию, сопровождающемуся изменениями в когнитивной сфере, со стороны пациента часто бывает неадекватным. В процессе предварительной беседы, сбора анамнеза, осмотра уточняется состояние памяти, мышления, эмоциональной сферы. Для оценки психических функций используются краткие скрининговые шкалы. В основном у больных СД отмечается снижение скорости психических реакций, нарушения памяти и способности к обучению, однако эти расстройства могут носить и более серьёзный характер — вплоть до развития синдрома деменции (в рамках т.н. «диабетической энцефалопатии»). Кроме того, наличие СД существенно увеличивает риск возникновения сосудистой деменции и болезни Альцгеймера.

Для установления нозологического диагноза, выбора тактики ведения пациента и определения прогноза важно не только установить характер КН, но и их выраженность. Согласно классификации академика РАМН Н.Н. Яхно (2005), выделяют тяжёлые, умеренные и лёгкие КН [13]. Пациентам необходимо биохимическое исследование крови, определение уровня липидов, глюкозы крови, исследование гемореологических и гемокоагуляционных характеристик, проведение ЭКГ, а при наличии соответствующих показаний (порок сердца, аритмия) — ЭхоКГ и холтеровского мониторирования. Важная роль отводится ультразвуковой доплерографии, позволяющей оценить как экстра-, так и интрацеребральный кровоток. Рекомендуется дуплексное сканирование сонных артерий, особенно у больных с сосудистыми факторами риска.

Характерные для сосудистой деменции патоморфологические изменения находят отражение и при прижизненном исследовании больных с применением современных методов нейровизуализации. При мультиинфарктной деменции инфаркты на томограммах выявляются как в сером, так и в белом веществе полушарий головного мозга, при субкортикальной сосудистой деменции — преимущественно в белом веществе, как правило, в сочетании с диффузными изменениями белого вещества и расширением боковых желудочков. КТ и МРТ позволяют оценить церебральную атрофию практически с одинаковой точностью. Часто при нейровизуализационном исследовании выявляется лейкоареоз. На компьютерных томограммах лейкоареоз представляет собой гиподенсивные зоны; выраженность этих изменений, так же как и выраженность расширения желудочковой системы, коррелирует с тяжестью клинических проявлений. МРТ, особенно проведённая в T2 режиме, является более чувствительным методом выявления диффузных и очаговых изменений головного мозга по сравнению с КТ. Нередко мелкие очаговые изменения визуализируются только на магнитно-резонансных томограммах и отсутствуют на компьютерных томограммах.

Терапевтические аспекты когнитивных нарушений

Ведение данной категории больных должно проводиться неврологами совместно с эндокринологами. При этом своевременная и адекватная противодиабетическая терапия снижает риск возникновения деменции. Основными принципами терапии являются предотвращение возникновения или прогрессирования деменции, улучшения когнитивных функций и общетерапевтические меры [2]. Вследствие большого числа звеньев патогенетических механизмов не существует единого и стандартизованного метода лечения данной категории больных. В любом случае профилактика развития и прогрессирования заболевания должна учитывать этиопатогенетические механизмы её возникновения. Целью лечения является коррекция имеющихся сосудистых факторов риска и профилактика острых нарушений мозгового кровообращения, улучшение мозгового кровотока и метаболизма, а также компенсация нередко отмечающихся, особенно у пожилых больных, сопутствующих соматических заболеваний. В частности, адекватное лечение артериальной гипертензии у лиц пожилого возраста уменьшает риск развития не только деменции, но и КН, не достигающих степени деменции. Для улучшения когнитивных функций применяется широкий спектр ноотропных препаратов, которые можно разделить на 4 основные группы: 1) препараты, воздействующие на определённые нейротрансмиттерные системы (холинергические, глутаматергические, моноаминергические и др.); 2) препараты с нейротрофическим

действием; 3) препараты с нейрометаболическим действием; 4) препараты с вазоактивным действием.

Представляется весьма перспективным применение препаратов, улучшающих метаболизм мозговой ткани и обладающих нейропротективными свойствами. К таким препаратам относится Актовегин, длительное время использующийся в медицинской практике и продемонстрировавший свою эффективность при различных по патогенезу поражениях центральной нервной системы. Актовегин представляет собой высокоочищенный депротеинизированный гемодиализат, который получают методом ультрафильтрации из крови телят. Препарат содержит органические низкомолекулярные соединения молекулярной массой до 5000 Дальтон и является химически и биологически стандартизированным. Помимо неорганических веществ — пептидов, аминокислот, нуклеозидов, липидов, олигосахаридов и др. Механизмы действия и эффекты препарата были исследованы во многих экспериментальных работах и представлены в публикациях и научных обзорах. Было показано, что Актовегин увеличивает потребление и использование кислорода, благодаря чему активизирует энергетический метаболизм, переводя энергообмен клеток в сторону аэробного гликолиза; препарат также улучшает поступление глюкозы в клетки, нормализуются окислительные процессы, что приводит к нормализации клеточного метаболизма и стабилизации клеточных мембран, что особенно важно при патологических состояниях, сопровождающихся ишемией [10, 12]. При этом улучшение окислительно-восстановительных процессов и в частности увеличение образования макроэргов под влиянием Актовегина носит дозозависимый характер. Проведённые исследования показали, что под действием Актовегина, в частности содержащихся в нем инозитолфосфолигосахаридов, активизируется переносчики глюкозы (GluT), располагающиеся на клеточной мембране и облегчающие трансмембранный перенос глюкозы, в результате чего её поступление в клетку значительно увеличивается. Таким образом, Актовегин обладает инсулиноподобным действием, стимулируя транспорт глюкозы через мембрану, однако не задействуя при этом рецепторы инсулина, что приобретает важное клиническое значение, например, у пациентов с СД 2 типа на фоне инсулинорезистентности.

Актовегин также обладает выраженным антиоксидантным эффектом, являющимся составной частью нейропротективного действия препарата. В работах *in vitro* было показано, что Актовегин, улучшая метаболизм в клетках, увеличивает число нейрональных синапсов и снижает уровень маркёров индукции апоптоза (каспазы-3) и образование активных форм кислорода в клетках [1, 15]. Помимо этого, недавно установлено, что Актовегин ингибирует активность полимеразы поли-АДФ-рибозы — ядерного фермен-

та, избыточная активация которого может запускать процессы клеточной гибели при таких состояниях, как цереброваскулярные заболевания и диабетическая полинейропатия. В новом исследовании Hundsberger и Pflüger на модели *in vitro* попытались выяснить потенциальную способность Актовегина модулировать активность нуклеарного фактора NF- κ B, играющего важную роль в регуляции процессов апоптоза и воспаления. Было показано, что Актовегин способен вызывать модуляцию активности этого фактора [14, 16].

Таким образом, Актовегин обладает плеiotропным эффектом. Вышеописанные механизмы, обеспечивающие нейропротективное и метаболическое действие препарата, определяют его эффективность при различных заболеваниях и состояниях, включая инсульт, когнитивные расстройства различного генеза, диабетическую полинейропатию. К настоящему времени проведено большое число клинических исследований эффективности Актовегина при сосудистой и смешанной деменции и умеренных КН и дегенеративной этиологии [6, 7, 10, 12]. По результатам исследований Актовегин позитивно влиял не только на когнитивную сферу, улучшая показатели памяти, внимания, но и уменьшал выраженность аффективных расстройств, нивелировал депрессивные и астенические симптомы, оказывал улучшение социальных функций. Так, в исследовании В.В. Захарова и соавт. при изучении эффективности терапии Актовегином у пациентов с СД 2 типа было показано, что препарат оказывал положительное влияние на когнитивные функции, причем следует подчеркнуть, что наибольшая положительная динамика показателей нейропсихологических тестов была отмечена в группе пациентов с сочетанием клинически значимых сердечно-сосудистых факторов риска. Авторы отмечают, что это связано, по-видимому, с тканевой гипоксией, микро- и макрососудистыми повреждениями, лежащими в основе КН. При этом Актовегин, обладая положительными эффектами на сосудистый эндотелий и сосудистый тонус, вызывал в результате активацию неспецифических структур мозга и способствовал улучшению корково-подкорковой интеграции [4].

Результаты долговременного применения Актовегина у пациентов пожилого и старческого возраста показали также высокую степень безопасности препарата, что актуально при наличии у больных различной сопутствующей патологии и применении дополнительной терапии.

Таким образом, представляются чрезвычайно важными своевременная диагностика и как можно более раннее начало терапии КН на фоне СД у пожилых людей, т.к. при их поздней диагностике эти расстройства нередко достигают степени деменции.

Список литературы

1. Асташкин Е.И., Глейзер М.Г. и др. Актовегин снижает уровень радикалов кислорода в образцах цельной крови пациентов с сердечной недостаточностью и подавляет развитие некроза перевиваемых нейронов человека линии SK-N-SH // Доклады Академии наук. 2013. № 448(2). С. 232–235.
2. Баранцевич Е.Р., Посохина О.В. Подходы к терапии неврологических проявлений сахарного диабета // Журн. неврологии и психиатрии. 2010. № 4. С. 63–67.
3. Дамулин И.В. Когнитивные расстройства при цереброваскулярной патологии // Здоров'я України. 2009. № 3. С. 45–47.
4. Захаров В.В., Соснина В.Б. Применение антигипоксантов в лечении когнитивных нарушений у больных с сахарным диабетом // Неврол. журнал. 2008. № 5. С. 39–43.
5. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте: методическое пособие. М., 2005. 72с.
6. Кунц Г., Шуман Г. Использование Актовегина при умеренно выраженной деменции: результаты многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования // Неврологический журнал. 2004. № 1. С. 40–44.
7. Строков И.А., Моргоева Ф.Э., Строков К.И. и др. Терапевтическая коррекция диабетической полиневропатии и энцефалопатии Актовегином // Русск. мед. журн. 2006. № 9. С. 698–703.
8. Сунцов Ю.И., Болотская Л.Л., Маслова О.В., Казаков И.В. Эпидемиология сахарного диабета и прогноз его распространённости в Российской Федерации. 2011.
9. Товажнянская Е.А., Безулова И.О., Наврузов М.Б., Балковая Н.С. Умеренные когнитивные нарушения при сахарном диабете 2-го типа // Международный медицинский журнал. 2012. № 1. С. 6–9.
10. Херман В.М., Бон-Олчевский В.Дж., Кунц Г. Инфузионная терапия Актовегином у пациентов с первичной дегенеративной деменцией типа Альцгеймера и мультиинфарктной деменцией (Результаты проспективного плацебо контролируемого двойного слепого исследования у пациентов, находящихся в условиях стационара) // Русск. мед. журн. 2002. Т. 10, № 15. С. 658–663.
11. Чугунов П.А., Семенова И.В. Сахарный диабет и когнитивные нарушения // Сахарный диабет. 2008. № 1(38). С. 61–68.
12. Яворская В.А., Егоркина О.В., Машкин О.Н. и др. Клинический опыт применения Актовегина при диабетической полиневропатии. В сб. «Опыт клинического применения актовегина в эндокринологии». М., 2005. С. 27–30.
13. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике // Неврол. журн. 2006. № 11 (приложение № 1). С. 4–13.
14. Dieckmann A., Kriebel M., Andriambeloson E., Ziegler D., Elmlinger M. Treatment with Actovegin improves sensory nerve function and pathology in streptozotocin-diabetic rats via mechanisms involving inhibition of PARP activation // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 2011. Vol. 120, № 3. P. 132–138.
15. Elmlinger M.W., Kriebel M., Ziegler D. Neuroprotective and anti-oxidative effects of the hemodialysate Actovegin on primary rat neurons in vitro // Neuromolecular Med. 2011. Vol. 13, № 4. P. 266–274.
16. Machicao F., Muresanu D.F., Hundsberger H., Pflüger M., Guekht A. Pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of Actovegin's mode of action // J. Neurol. Sci. 2012. Vol. 322, № 1. P. 222–227.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

Редакция выражает благодарность компании Takeda.

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

В этом году исполняется три года с момента основания журнала «Архивъ внутренней медицины», являющегося официальным изданием Российского научного медицинского общества терапевтов. Мы благодарим вас за то, что всё это время вы были с нами, за ваше доброе отношение и советы. Особое спасибо всем тем, кто счёл возможным принять непосредственное участие в создании журнала и предоставить статьи для публикации!

За три года в журнале многое изменилось: появились новые рубрики, новые темы, новые проекты. Уверены, многое изменилось и у вас, наши уважаемых друзья. Поэтому мы решили обновить базу подписчиков.

Если вы и в будущем хотите получать журнал «Архивъ внутренней медицины», просим вас отправить на электронные адреса редакции: info@medarhive.ru, editor@medarhive.ru, coeditor@medarhive.ru составленное в свободной форме письмо, в котором необходимо указать:

- ФИО подписчика;
- точный почтовый адрес, включая индекс;
- контактный телефон;
- место работы;
- специальность.

Если же по каким-либо причинам вы решите отказаться от подписки на журнал, просим вас отправить на указанные адреса соответствующее уведомление с указанием ФИО и адреса.

NB! Обращаем ваше внимание на то, что, как и прежде, подписка на журнал «Архивъ внутренней медицины» бесплатна и бессрочна!

