

# Сахарный диабет 2-го типа и когнитивные функции у пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями

М.М. Танашян<sup>1</sup>, Е.В. Суркова<sup>2</sup>, К.В. Антонова<sup>1</sup>, О.В. Лагода<sup>1</sup>, А.В. Наминов<sup>✉1</sup>, Е.С. Бердникович<sup>1</sup>, П.А. Федин<sup>1</sup>, И.И. Титкова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

**Обоснование.** Сахарный диабет (СД) оказывает влияние на развитие морфологических и функциональных изменений центральной нервной системы.

**Цель.** Определение клинико-нейрофизиологического паттерна когнитивных нарушений у пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями (ХЦВЗ) и СД 2.

**Материалы и методы.** Обследовали 132 пациента с ХЦВЗ, в 1-ю группу вошли 58 человек без СД 2 в возрасте 64,5 [58; 72] года, во 2-ю – 74 с сочетанием ХЦВЗ и СД 2 (63 [57; 70] года). Всем пациентам проводилось общеклиническое, неврологическое, нейропсихологическое, нейрофизиологическое (когнитивные вызванные потенциалы) и нейровизуализационное обследование (магнитно-резонансная томография головного мозга).

**Результаты.** Общесоматическая и неврологическая характеристика обследованных значительно не различалась в группах. При исследовании вещества головного мозга у пациентов с СД 2 чаще отмечались более выраженные изменения гиперинтенсивности белого вещества, наличие лакунарных инфарктов и расширение ликворных пространств. Нейропсихологическое тестирование выявило снижение интеллектуальной гибкости, нарушение конструктивного праксиса, оптико-пространственные нарушения и ухудшение отстроченного воспроизведения слов. Нарушения когнитивных функций при СД 2 подтверждены изменением амплитуды и латентности пика когнитивных вызванных потенциалов Р300. Обнаружены корреляционные взаимосвязи: для амплитуды Р300 с тестом перечисления цифр в прямом и обратном порядке ( $r=0,366$  и  $r=0,520$ ;  $p=0,006$  и  $p<0,001$  соответственно); латентности пика Р300 и уровня гликированного гемоглобина ( $r=0,32$ ;  $p<0,05$ ) во 2-й группе и глюкозой плазмы в обеих группах больных ( $r=0,30$ ;  $p<0,05$ ); обратная взаимосвязь латентности с оценкой управляющих функций ( $r=-0,34$ ;  $p=0,008$ ).

**Заключение.** ХЦВЗ, особенно в сочетании с СД 2, проявляются нейрокогнитивным дисбалансом, включая нарушение управляющих функций, и сопровождаются нейрофизиологическими и нейровизуализационными изменениями.

**Ключевые слова:** цереброваскулярные заболевания, сахарный диабет, когнитивные нарушения, вызванные потенциалы, нейропсихологические нарушения

**Для цитирования:** Танашян М.М., Суркова Е.В., Антонова К.В., Лагода О.В., Наминов А.В., Бердникович Е.С., Федин П.А., Титкова И.И. Сахарный диабет 2-го типа и когнитивные функции у пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями. Терапевтический архив. 2021; 93 (10): 1179–1185. DOI: 10.26442/00403660.2021.10.201108

ORIGINAL ARTICLE

## Type 2 diabetes and cognitive functions in patients with chronic cerebrovascular diseases

Marine M. Tanashyan<sup>1</sup>, Elena V. Surkova<sup>2</sup>, Kseniia V. Antonova<sup>1</sup>, Olga V. Lagoda<sup>1</sup>, Alexander V. Naminov<sup>✉1</sup>, Elena S. Berdnikovich<sup>1</sup>, Pavel A. Fedin<sup>1</sup>, Irina I. Titkova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

## Abstract

**Background.** Type 2 diabetes (T2DM) both directly and indirectly impacts the development of morphological and functional changes of the central nervous system.

**Aim.** The study was to determine clinical and neurophysiological patterns of cognitive impairment (CI) in patients with chronic cerebrovascular diseases (CCD) and T2DM.

**Materials and methods.** We examined 132 patients with CCD. First group included 58 patients without T2DM aged 64.5 [58; 72], second group – 74 patients with CCD and T2DM 63 [57; 70]. Clinical, neurological, neuropsychological, neurophysiological (cognitive evoked potentials (EP) and neurovisualisation (brain MRI) examination was carried out to all patients.

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Наминов Александр Владимирович** – аспирант 1-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН. Тел.: +7(985)151-19-28; e-mail: alexanaminov@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3394-8976

**Танашян Маринэ Мовсесовна** – чл.-кор. РАН, проф., зам. дир. по научной работе, зав. 1-м неврологическим отделением ФГБНУ НЦН. ORCID: 0000-00002-5883-8119

**Суркова Елена Викторовна** – д-р мед. наук, гл. науч. сотр., проф. каф. диабетологии и диетологии отд. прогнозирования и инноваций диабета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0002-3973-7638

**Антонова Ксения Валентиновна** – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. ФГБНУ НЦН. ORCID: 0000-0003-2373-2231

**Лагода Ольга Викторовна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ФГБНУ НЦН. ORCID: 0000-0001-7562-4991

✉ **Alexander V. Naminov.** E-mail: alexanaminov@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3394-8976

**Marine M. Tanashyan.** ORCID: 0000-00002-5883-8119

**Elena V. Surkova.** ORCID: 0000-0002-3973-7638

**Kseniia V. Antonova.** ORCID: 0000-0003-2373-2231

**Olga V. Lagoda.** ORCID: 0000-0001-7562-4991

**Results.** Somatic and neurological characteristics of the patients were similar in both groups with the exception of more distinct metabolic changes in T2DM patients. Neurovisualisation study of the brain MRI in T2DM patients revealed more distinct changes in the form of white matter hyperintensity and subarachnoidal spaces enlargement. Neuropsychological examination in patients revealed the reduction of intellectual flexibility, constructive praxis disruption, optical spatial dysfunction and deterioration of delayed word recall. Significant disorders in the way of overall cognitive impairment, lobar dysfunction and impaired verbal associative productivity, proved by statistically lower amplitude and higher latency of P300 EP peak were noted in T2DM patients. Correlation links were detected: for P300 amplitude and direct and inverse number listing test ( $r=0.366$  and  $r=0.520$ ;  $p=0.006$  and  $p<0.001$  respectively); P300 latency and HbA<sub>1c</sub> ( $r=0.32$ ;  $p<0.05$ ) in group 2 and glucose levels in both groups ( $r=0.30$ ;  $p<0.05$ ); inverse relationship of latency with control functions evaluation ( $r=-0.34$ ;  $p=0.008$ ).

**Conclusion.** CCD especially with T2DM manifests with neurocognitive imbalance, including control functions disruption and are accompanied by neurophysiological and neurovisualisation changes.

**Keywords:** cerebrovascular diseases, diabetes mellitus, cognitive impairment, evoked potentials, neuropsychological disorders

**For citation:** Tanashyan MM, Surkova EV, Antonova KV, Lagoda OV, Naminov AV, Berdnikovich ES, Fedin PA, Titkova II. Type 2 diabetes and cognitive functions in patients with chronic cerebrovascular diseases. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (10): 1179–1185. DOI: 10.26442/00403660.2021.10.201108

## Введение

Рост в общей популяции лиц, страдающих различными проявлениями хронических цереброваскулярных заболеваний (ХЦВЗ) обусловлен, прежде всего, демографическими изменениями в виде увеличения продолжительности жизни, а также несомненным успехом современного здравоохранения в лечении острых форм нарушений мозгового кровообращения (НМК).

ХЦВЗ – сложный полиэтиологический и полипатогенетический комплекс, который характеризуется медленно прогрессирующим нарастанием неврологических и когнитивных расстройств, приводящих к социальной дезадаптации и/или к инвалидизации больного. К основным факторам риска их развития относят артериальную гипертензию (АГ), ишемическую болезнь сердца (ИБС), нарушения ритма сердца, метаболические нарушения, в том числе сахарный диабет (СД) 2-го типа.

Резкий рост заболеваемости СД во всем мире, его влияние как одного из наиболее важных факторов неблагоприятного течения и прогрессирования ЦВЗ (как острых, так и хронических форм) [1] резко актуализируют проблему этой коморбидности в современном здравоохранении.

Под клинко-нейрофизиологическим паттерном когнитивных нарушений (КН) понимают комплексное нарушение высших психических функций, таких как память, внимание, восприятие, речь, навыки целенаправленной двигательной активности, мышление по сравнению с исходным уровнем индивидуума [2]. Для оценки степени КН стандартом считается нейропсихологическое тестирование (НПТ), включающее в себя использование различных психометрических шкал. Вместе с тем для выявления КН могут быть использованы нейрофизиологические методы исследования, в частности метод вызванного потенциала (ВП). Благодаря этой методике возможно выявить слабые сигналы центральной нервной системы (ЦНС), которые в несколько раз меньше обычной спонтанной активности мозга [3]. Отмечены значительные корреляции между значениями НПТ и показателями латентности и амплитуд когнитивного ВП (КВП) P300 у пациентов с ЦВЗ [4].

Первые сообщения о связанных с СД КН появились в начале XX в. [5]. Термин «диабетическая энцефалопатия» впервые использовали в 1950 г. для описания КН, объединенных с СД [6], предлагались, но не нашли применения

такие определения, как «функциональные церебральные нарушения» и «центральная нейропатия». Позднее предложили использовать «диабет-ассоциированное когнитивное снижение» для описания легких и умеренных КН при СД, не связанных с другими причинами [7].

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе КН при СД, многофакторны, к ним относят: нарушение инсулинового сигналинга, нейровоспалительных путей, коактиватора-1 $\alpha$ -активатора пролифератора сиртуина-пероксисомы и передачи сигналов тау-протеина, митохондриальную дисфункцию [8].

В литературе недостаточно освещен вопрос влияния продолжительности СД и гликемического контроля на тип и выраженность КН. Другими неизученными вопросами являются особенность и взаимосвязь нейропсихологических и нейрофизиологических характеристик у пациентов с СД и ХЦВЗ. Такое разнообразие клинических проявлений КН и неопределенность категорий лиц наибольшего риска их развития среди пациентов с ХЦВЗ, СД 2 и послужили основанием для проведения данного исследования.

**Цель исследования** – определение клинко-нейрофизиологического паттерна КН у пациентов с ХЦВЗ и СД 2.

## Материалы и методы

Все пациенты находились на стационарном обследовании в 1-м неврологическом отделении ФГБНУ НЦН в период с 2018 по 2020 г.

Критерии включения: больные с верифицированным диагнозом ХЦВЗ на фоне АГ и/или атеросклероза брахиоцефальных артерий (БЦА), наличие информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения: острое НМК, указания на НМК в анамнезе, нейродегенеративный характер неврологического заболевания, психические нарушения, острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, декомпенсация соматической патологии; для больных СД – наличие других типов СД, лечение инсулином.

Всего обследовали 132 пациента с ХЦВЗ. В 1-ю группу вошли 58 больных ХЦВЗ без СД 2 в возрасте 64,5 [58; 72] года, во 2-ю – 74 пациента с ХЦВЗ и СД 2 (63 [57; 70] года). Всем больным проводились: сбор анамнестических данных, общеклиническое и неврологическое, нейропсихологическое

**Бердникович Елена Семеновна** – канд. мед. наук, рук. психолого-логопедической группы, ст. науч. сотр. ФГБНУ НЦН. ORCID: 0000-0002-7608-2255

**Федин Павел Анатольевич** – канд. мед. наук, вед. научн. сотр. ФГБНУ НЦН. ORCID: 0000-0001-9907-9393

**Титкова Ирина Игоревна** – мед. психолог ФГБНУ НЦН. ORCID: 0000-0001-8936-5804

**Elena S. Berdnikovich.** ORCID: 0000-0002-7608-2255

**Pavel A. Fedin.** ORCID: 0000-0001-9907-9393

**Irina I. Titkova.** ORCID: 0000-0001-8936-5804

**Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных пациентов****Table 1. Clinical features of the studied patients**

Показатель	ХЦВЗ без СД 2	ХЦВЗ+ СД 2	<i>p</i>
Возраст, лет	64,5 [58; 72]	63 [57; 70]	0,220
Пол:			
мужчины, абс. (%)	21 (36,2)	27 (36,5)	
женщины, абс. (%)	37 (63,8)	47 (63,5)	0,971
АГ, абс. (%)	53 (92)	74 (100)	0,132
Атеросклероз БЦА, абс. (%)	50 (86,2)	71 (96,0)	0,429
ИБС, абс. (%)	9 (15,5)	20 (27,0)	0,113
Неврологические синдромы, абс. (%):			
• пирамидный	24 (41,3)	36 (48,6)	0,4031
• вестибуло-мозжечковый	36 (62,0)	58 (78,4)	<b>0,0389</b>
• цефалгический	40 (69,0)	62 (83,8)	<b>0,0440</b>
• КН	58 (100)	74 (100)	1
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,8 [22,3; 33,2]	31,5 [29,0; 35,5]	<0,001
Табакокурение, абс. (%)	10 (17)	11 (15)	0,755
Хроническая болезнь почек, абс. (%)	18 (31)	22 (30)	0,901
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	71,3 [57,2; 81,3]	70 [58,7; 83,1]	0,640

логическое, нейрофизиологическое и нейровизуализационное обследование.

Диагноз ХЦВЗ выставлялся на основании:

- анамнестических данных (хроническое медленно прогрессирующее ухудшение перфузии головного мозга – ГМ с развитием субъективной/объективной неврологической симптоматики);
- наличия очаговой неврологической симптоматики (вестибулярно-мозжечковых, пирамидных, чувствительных и когнитивных нарушений).

НПТ включало следующие тесты:

- монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (MoCA-тест) для оценки общего нейропсихологического профиля; снижение когнитивных функций определялось с учетом имеющегося уровня образования и при уровне отсечения по баллам менее 26 (из 30) [9];
- тест рисования часов для оценки зрительно-конструктивной деятельности (конструктивный праксис), гностических нарушений, регуляторных функций;
- тест последовательного соединения цифр и букв для оценки концентрации и переключаемости внимания, а также темпа сенсомоторных реакций;
- тест повторения цифр в прямом и обратном порядке по методу Векслера на определение объема кратковременной памяти, концентрации внимания и помехоустойчивости;

- батарею тестов для оценки лобной дисфункции (БТЛД) для оценки нарушений управляющих функций мозга;
- госпитальную шкалу тревоги и депрессии (HADS) для выявления состояний депрессии, тревоги и эмоционального расстройства;
- тест на беглость речи для оценки вербальной ассоциативной продуктивности.

Для нейрофизиологической оценки КН проводилось исследование пика Р300 КВП. Исследование осуществлялось с помощью технического обеспечения «Нейро-МВП-4» (Нейрософт) по стандартному протоколу.

При магнитно-резонансной томографии ГМ оценивали наличие очаговых и диффузных изменений вещества и степень расширения ликворных пространств ГМ. Анализ результатов изображений выполнялся согласно критериям J. Wardlaw и соавт. (2013 г.) [10]. Гиперинтенсивность белого вещества (ГИБВ) определялась по модифицированной шкале Fazekas (F): 0 – отсутствие; 1-я стадия – единичные очаги; 2-я – присутствие как единичных, так и частично сливных очагов; 3-я – сливные очаги [11].

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитали по формуле:

$$\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{масса (кг)} / \text{рост}^2 \text{ (м}^2\text{)}.$$

За наличие хронической болезни почек принималось снижение скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, которое исчислялось по формуле СКД-ЕРІ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

Все биохимические показатели определяли на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30i (Финляндия).

Атеросклеротическое поражение БЦА верифицировали методом дуплексного сканирования на приборе Viamo Toshiba с использованием алгоритма исследования NASCET при определении степени стеноза.

Все лабораторные и инструментальные обследования проводились на фоне терапии, которую пациенты получали на момент включения в исследование. Больные из 2-й группы (ХЦВЗ с СД 2) принимали пероральную сахароснижающую терапию.

Статистический анализ осуществлялся с помощью программного оборудования Statistica 10.0. Нулевую гипотезу отвергали при  $p < 0,05$ . Качественные показатели по уровням группированных переменных сравнивали при помощи критерия хи-квадрат или точного критерия Фишера. Сравнительный анализ групп проводился по количественному признаку с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни.

## Результаты

### Общеклинические и метаболические параметры

Клиническая характеристика обследованных больных ХЦВЗ с и без СД 2 представлена в **табл. 1**.

Фоновым сосудистым заболеванием у пациентов обеих групп была АГ: в 1-й группе она зафиксирована в 92% случаев, во 2-й – во всех. Более выраженная степень атеросклеротического поражения БЦА также чаще встречалась у больных СД.

Кардиальная патология – ИБС (включая перенесенный инфаркт миокарда) – чаще регистрировалась у пациентов с СД 2, однако различия не достигли уровня статистической значимости.

Основные неврологические синдромы были в целом сопоставимы у больных из обеих групп (**см. табл. 1**).

Учитывая значительные расхождения в когнитивных способностях у лиц с различным уровнем образования, подобрали одинаковый исходный фон в 2 обследованных

**Таблица 2. Результаты оценки метаболических параметров****Table 2. Results of the metabolic characteristics evaluation**

Показатель	ХЦВЗ без СД	ХЦВЗ+СД 2	<i>p</i>
Общий холестерин, ммоль/л	5,4 [4,2; 6,5]	5,9 [4,4; 6,6]	0,055
Триглицериды, ммоль/л	1,7 [1,4; 2,3]	2,0 [1,3; 2,5]	0,080
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л	1,8 [1,4; 2,5]	2,1 [1,3; 3,0]	<b>0,029</b>
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л	1,7 [1,5; 1,9]	1,4 [1,1; 1,8]	<b>0,001</b>
НbA <sub>1c</sub> , %	5,7 [5,3; 5,9]	7,8 [7,2; 8,0]	<b>&lt;0,001</b>
Глюкоза, ммоль/л	5,6 [5,2; 5,8]	7,5 [6,9; 8,2]	<b>&lt;0,001</b>

группах: среди пациентов 1-й группы высшее образование имели 42 (72%) больных, во 2-й – 52 (70%);  $p=0,791$ .

Статистически значимо большие значения избыточной МТ и ожирения отмечены у пациентов с СД 2 ( $p<0,001$ ).

Параметры липидного обмена в обследованных группах в наибольшей степени изменились у больных ХЦВЗ на фоне СД 2: общий холестерин составил 5,9 [4,4; 6,6] ммоль/л, липопротеины низкой плотности – 2,1 [1,3; 3,0] ммоль/л, триглицериды – 2,0 [1,3; 2,5] ммоль/л (табл. 2).

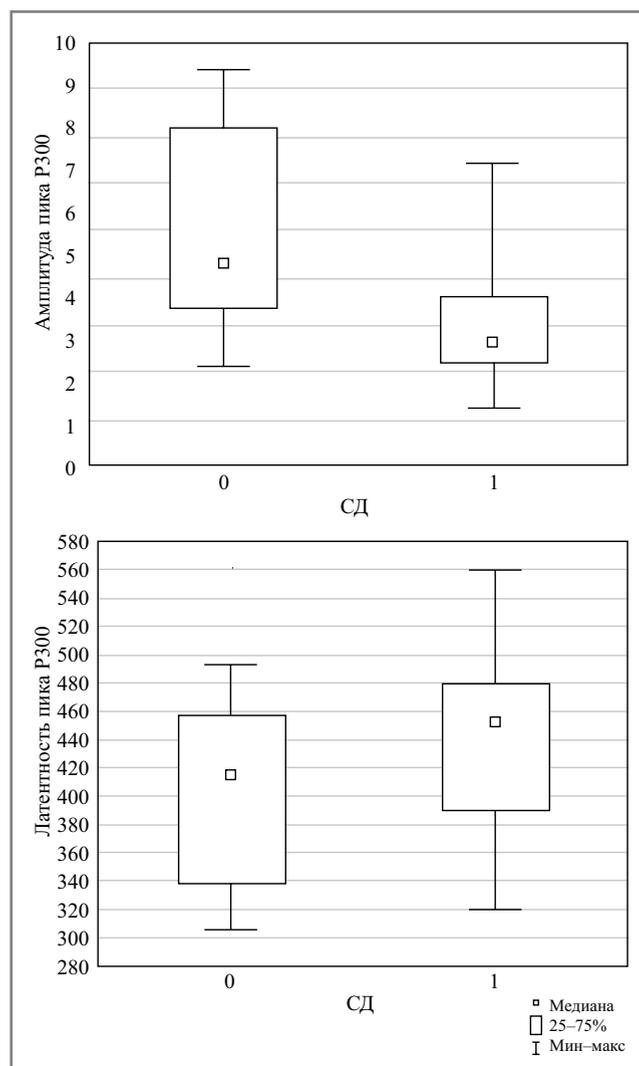
Длительность СД – в среднем 6 [3; 10] лет; в группу вошли 34 пациента с давностью заболевания менее 5 лет и 40 человек с СД в анамнезе более 5 лет, сопоставимых по возрасту и полу.

Все больные СД получали пероральную сахароснижающую терапию; 73 из 74 (98%) пациентов принимали метформин, из них 47 (63%) – в качестве монотерапии; 17 (23%) больных – производные сульфонилмочевины (глимепирид, гликлазид или глибенкламид); 7 (9%) – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (дапаглифлозин, эмпаглифлозин или канаглифлозин); 6 (8%) – ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа (вилдаглиптин или алоглиптин).

Гликированный гемоглобин (НbA<sub>1c</sub>) и глюкоза плазмы натощак у больных с длительностью анамнеза СД 2 ≤ 5 лет и > 5 лет не имели статистически значимых различий (7,7 [7,0; 7,8] и 7,4% [6,6; 8,3] ммоль/л против 7,9 [7,1; 8,0] и 7,6% [6,8; 8,1] ммоль/л соответственно;  $p=0,135$  и  $p=0,556$ ). Гипогликемических состояний как в период госпитализации, так и анамнестически не отмечено.

### Результаты оценки эмоциональной сферы и когнитивных функций

Оценка эмоционально-волевых нарушений свидетельствует о наличии у пациентов субклинической и клинически выраженной тревоги и депрессии, однако при сравнении 2 групп более выраженные нарушения выявили у больных СД 2 (табл. 3). В группе пациентов с СД 2 чаще отмечались психоэмоциональные нарушения: раздражительность и дисфория, снижение уровня внимания и более быстрого истощения при выполнении когнитивных задач.



**Рис. 1. Амплитуда и латентность пика P300 у больных с ХЦВЗ: 0 – пациенты без СД; 1 – пациенты с наличием СД 2.**

**Fig. 1. P300 amplitude and latency in patients with chronic cerebrovascular diseases (CCD): 0 – patients without type 2 diabetes (T2DM); 1 – patients with T2DM.**

НПТ показало, что у больных ЦВЗ и СД 2 результат оценки по шкале MoCA был значимо ниже в сравнении с пациентами без СД 2 ( $p=0,04$ ). При этом наблюдалось преобладание больных с признаками легких и умеренных КН (общий балл по шкале MoCA 23–26). Так, при обследовании отмечены: снижение интеллектуальной гибкости (тест последовательного соединения букв и цифр), нарушение конструктивного праксиса (тест рисования часов), оптико-пространственные нарушения и ухудшение отсроченного воспроизведения слов (слухоречевая память). При этом более выраженные нарушения обнаружены в группе пациентов с СД 2, что выражалось в снижении вербальной ассоциативной продуктивности, лобной дисфункции и общем когнитивном снижении.

### Результаты нейрофизиологического исследования

При исследовании пика P300 КВП зафиксировано, что только у 3 больных из 2-й группы их характеристики не изменились, в то время как у оставшихся пациентов отсутствовал пик P300, увеличилась латентность и снизилась амплитуда пика P300. При этом у больных СД 2 отмечались

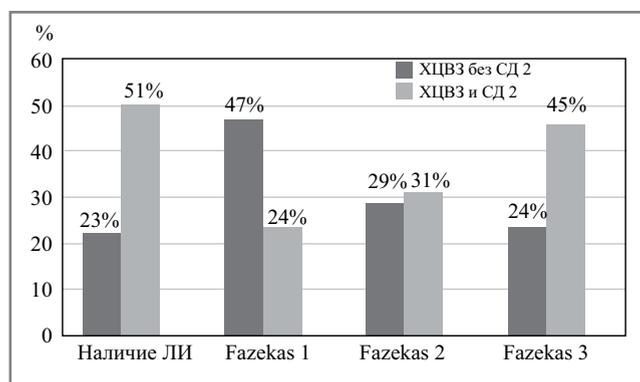
**Таблица 3. Результаты оценки эмоциональной сферы и когнитивных функций пациентов с ХЦВЗ в зависимости от наличия СД 2****Table 3. Results of the emotional and cognitive parameters evaluation of patients with CCD depending on the presence of T2DM**

Нейropsychологические параметры, единицы	ХЦВЗ без СД	ХЦВЗ+СД 2	<i>p</i>
Тревога, баллы	6 [4; 8]	9,9 [7,1; 12]	<0,001
Депрессия, баллы	4,9 [2; 6]	8,4 [6,2; 10,1]	<0,001
MoCA, баллы	26,2 [24,1; 28]	23,8 [21; 26]	<0,001
Зрительная память, количество символов	4,5 [2; 6,5]	3,5 [2,5; 4,8]	0,563
Перечисление цифр в прямом порядке, количество цифр	6 [4; 7]	5 [3; 6,5]	0,012
Перечисление цифр в обратном порядке, количество цифр	4,5 [2; 6]	2,5 [1,5; 4,5]	<0,001
БТЛД, баллы	18 [16; 20]	12,5 [10; 16]	<0,001
Тест слежения, мин	2,3 [1,1; 4,2]	2,4 [1,1; 4,5]	0,3431
Беглость речи, количество слов	17,5 [15; 20]	9,5 [7,5; 12]	<0,001
Тест рисования часов, количество баллов	9 [8,1; 9,7]	7,5 [6,2; 8,9]	<0,001

**Таблица 4. Результаты исследования КВП в зависимости от наличия СД 2 и степени КН****Table 4. Results of the cognitive evoked potential study in patients depending on the presence of T2DM**

Показатель	ХЦВЗ без СД		ХЦВЗ+СД 2		<i>p</i>	<i>p</i> *	<i>p</i> **
Амплитуда	5,3 [4,4; 8,2]		3,62 [3,2; 4,6]		<b>0,0001</b>		
	MoCA<26	MoCA≥26	MoCA<26	MoCA≥26			
	4,4 [4; 4,9]	8,3 [7,94; 8,74]	3,4 [3,2; 4]	3,9 [3,4; 7,1]			
Латентность	415 [338; 458]		452 [390; 480]		<b>0,032</b>		
	MoCA<26	MoCA≥26	MoCA<26	MoCA≥26			
	457 [421; 472]	338 [330; 340]	463 [446; 484]	435 [343; 460]			
					<b>0,354</b>	<b>0,002</b>	

*Примечание:* данные представлены в виде медианы [Q1; Q3]; *p* – различия между пациентами в зависимости от наличия СД 2; *p*\* – различия между пациентами с результатом MoCA<26 баллов в зависимости от наличия СД 2; *p*\*\* – различия между пациентами с результатом баллов MoCA≥26 в зависимости от наличия СД 2.

**Рис. 2. Нейровизуализационные феномены у пациентов с ХЦВЗ и СД 2.****Fig. 2. MRI findings in patients with CCD and T2DM.**

не только КН, определенные при НПТ, но и статистически значимо более низкий уровень амплитуды и большая латентность Р300 (рис. 1, табл. 4).

У пациентов с субъективными КН, не подтвержденными в ходе НПТ (результат оценки MoCA-теста ≥26 баллов), в группе больных с СД 2 отмечены меньшая амплитуда и большая латентность пика Р300. Нами не получено статистически значимых различий по результатам анализа

латентности пика Р300 у пациентов с КН обеих групп и сниженным итогом оценки MoCA-теста <26 (см. табл. 4).

При рассмотрении результатов НПТ выявлены корреляционные зависимости между амплитудой ВП Р300 и баллами по тестам перечисления цифр в прямом и обратном порядке ( $r=0,366$  и  $r=0,520$ ;  $p=0,006$  и  $p<0,001$  соответственно); отмечена обратная корреляционная взаимосвязь между латентностью ВП Р300 и оценкой управляющих функций по БТЛД ( $r=-0,34$ ;  $p=0,008$ ).

Проведен корреляционный анализ между параметрами углеводного обмена и характеристиками КВП. Выявлена прямая взаимосвязь между латентностью пика Р300 и глюкозой плазмы натощак в обеих группах больных ( $r=0,30$ ;  $p<0,05$ ). В то же время подобная зависимость пика Р300 с уровнем  $HbA_{1c}$  ( $r=0,32$ ;  $p<0,05$ ) обнаружена лишь в группе пациентов с СД 2. Не установлено статистически значимой взаимосвязи между длительностью анамнеза СД 2 и результатами оценки латентности и амплитуды пика Р300.

#### Нейровизуализационные феномены

При анализе нейровизуализационных характеристик у пациентов с ХЦВЗ в группе СД 2 статистически значимо отмечались более выраженные изменения вещества ГМ в виде ГИБВ и расширения ликворных пространств с признаками атрофии ГМ.

Лакунарные инфаркты (ЛИ) более чаще, чем в 2 раза, встречались в группе больных СД 2 ( $p=0,001$ ); рис. 2.

Наиболее выраженная ГИБВ (Fazekas 3) статистически значимо чаще выявлена в группе пациентов с СД 2 (45% против 24% участников исследования без СД 2;  $p=0,0125$ ), тогда как наименее выраженные изменения (Fazekas 1) в преобладающем числе наблюдений отмечены в группе пациентов без СД 2 (47% против 24% больных СД 2;  $p=0,0057$ ). Изменения вещества мозга средней выраженности (Fazekas 2) встречались в обеих группах с сопоставимой частотой ( $p=0,804$ ).

## Обсуждение

Сосуществование и взаимовлияние двух важнейших актуальных медико-социальных проблем – ХЦВЗ и КН ставят перед современной медициной задачу более глубокого изучения факторов риска их возникновения, развития, патогенеза и особенностей коморбидного течения [12]. Особую важность изучению этих отношений придают КН, ухудшающие проведение адекватной терапии, качество жизни и социальную адаптацию больных.

В литературе приводятся разные взгляды на феноменологию когнитивной дисфункции при СД. Преобладает точка зрения, согласно которой к характерным для СД относят нарушения нейродинамического компонента психической деятельности – концентрации внимания и обучения, замедление мышления. При этом нарушения памяти являются вторичными и связаны с длительностью заболевания СД. Согласно результатам других исследований, КН имеют прямую взаимосвязь с СД, тогда как нейродинамические нарушения носят вторичный характер и ассоциированы с сосудистыми причинами [13, 14]. В целом гипергликемия, безусловно, играет роль в развитии КН, но непосредственно с ней удается связать лишь умеренный, преимущественно нейродинамический дефицит.

Известно, что не только гипергликемия, но и гипогликемические состояния ассоциированы со снижением КН у пациентов с СД. В нашей работе гипогликемические состояния отмечены не были, что, вероятно, можно отнести к ограничениям исследования.

СД 2 ассоциирован с такими факторами риска развития КН, как дислипидемия и избыточная МТ [15, 16].

Симптомокомплекс КН при ХЦВЗ и СД 2, как показано в нашем исследовании, характеризуется не только расстройствами памяти и внимания, но и значительным нарушением управляющих функций мозга, диагностика которых может представлять непростую клиническую задачу. Наиболее чувствительными являются методики, учитывающие временные характеристики выполнения задания. Для оценки управляющих функций использовали БТЛД. У обследованных нами пациентов с ХЦВЗ и СД 2 средний балл БТЛД был ниже, чем у лиц без СД, и составил 12,4 балла против 18 баллов соответственно ( $p<0,001$ ).

Показано, что наличие СД 2 у больных ХЦВЗ негативно влияет на когнитивные функции, в особенности на блок программирования и контроля деятельности. При этом регуляторная недостаточность проявляется, в первую очередь, инертностью психических процессов, выявляемой БТЛД и следованием по маршруту, тестом вербальных ассоциаций. У пациентов с СД отмечался также более выраженный дефицит в тестах на зрительно-пространственный гнозис, что указывает на функциональную заинтересованность теменно-затылочных отделов ГМ.

Нарушение управляющих функций и расстройства эмоционально-волевой сферы часто сопутствуют друг другу и могут составлять единый симптомокомплекс. При оценке по шкале HADS среди больных СД 2 значимо преобладали лица с субклинически выраженной депрессией (балл  $>8$ ),

балльная оценка депрессии была выше в сравнении с участниками исследования без СД 2, что согласуется с литературными данными [17–19]. Так, ранее показано, что депрессия является частой сопутствующей патологией у пациентов с СД, встречаясь в 2 раза чаще, чем у лиц без СД (14,4% vs 32,5%). Вместе с тем наличие психоэмоциональных нарушений может маскировать или, наоборот, аггравировать некоторые проявления ЦВЗ, что осложняет дифференциальную диагностику и нередко приводит к нарастанию симптомов.

По данным КВП наличие СД 2 значимо ухудшает показатели в виде увеличения латентности и уменьшения амплитуды пика P300, что подтверждает заинтересованность дорсолатеральных отделов лобной коры у больных ХЦВЗ. На основе этих данных можно сделать вывод о том, что у пациентов с подобной коморбидностью КН на доклинической стадии встречаются раньше, чем у участников исследования без СД. С помощью метода ВП можно выявлять изменения когнитивного статуса больных на самой ранней стадии, что при адекватной коррекции может приостановить их дальнейшее развитие. Включение нейрофизиологических методик в протокол исследования дополняет клиническую картину заболевания, позволяя выявить изменения когнитивной сферы, которые не диагностируются по данным клинического и нейропсихологического осмотров.

Важнейшим направлением для обнаружения патоморфологического субстрата КН является прижизненное изучение состояния вещества ГМ, связей между ХЦВЗ, СД 2 и локализацией очаговых и диффузных изменений, включая ГИБВ. Проведенный нейровизуализационный анализ в группах больных ХЦВЗ с и без СД 2 определил более выраженную ГИБВ и большее количество ЛИ в группе пациентов с СД. Данный факт может свидетельствовать о негативном влиянии хронической гипергликемии на состояние вещества мозга, реализуемый как через механизмы непосредственного его повреждения, так и через поражения сосудов микроциркуляторного русла с развитием церебральной микроангиопатии. Последний феномен в настоящее время все чаще рассматривают в контексте биомаркера КН.

## Заключение

В проведенном исследовании описан паттерн ХЦВЗ при СД 2, который проявляется одновременным нарушением углеводного обмена и нейрокогнитивной дисфункцией, сопровождающейся нейрофизиологическими и нейровизуализационными изменениями. Так, сочетание СД 2 и ХЦВЗ характеризуется не только расстройствами памяти и внимания, но и значительным нарушением управляющих функций мозга, а регуляторная недостаточность проявляется, в первую очередь, инертностью психических процессов, расстройствами эмоционально-волевой сферы. При этом качество гликемического контроля оказывает влияние на когнитивные функции.

Клинически значимые КН у больных ХЦВЗ на фоне СД 2 подтверждаются результатами нейрофизиологических и нейровизуализационных методов исследования. На этапе субклинических КН отмечены наибольшие изменения функциональной активности ЦНС на фоне СД 2. ХЦВЗ у пациентов с СД 2 характеризуется также и более выраженными изменениями ГМ в виде увеличения ГИБВ и большего количества ЛИ.

Проведенное исследование показало не только общность изменений клинических и нейрофизиологических параметров и взаимосвязь их с показателями метаболизма, но и возможность диагностики ранних, субклинических

проявлений нарушения функциональной активности ЦНС у больных ХЦВЗ на фоне СД.

Таким образом, СД 2 на фоне ХЦВЗ является несомненным фактором риска развития КН. Особую значимость раннему выявлению и последующему лечению КН у данной категории больных придает тот факт, что СД, как никакое другое заболевание, требует от пациента активного участия в контроле и лечении, которое затруднено в случае нарушения когнитивных функций.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

Работа выполнялась на базе 1-го неврологического отделения ФГБНУ «Научный центр неврологии».

The study has been conducted on the base of the 1st neurological department of the Research Center of Neurology.

#### Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия  
БТЛД – батарея тестов для оценки лобной дисфункции  
БЦА – брахиоцефальные артерии  
ВП – вызванный потенциал  
ГИБВ – гиперинтенсивность белого вещества  
ГМ – головной мозг  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИМТ – индекс массы тела  
КВП – когнитивный вызванный потенциал

КН – когнитивное нарушение  
ЛИ – лакунарный инфаркт  
НМК – нарушение мозгового кровообращения  
НПТ – нейропсихологическое тестирование  
СД – сахарный диабет  
ХЦВЗ – хроническое цереброваскулярное заболевание  
ЦНС – центральная нервная система  
HbA<sub>1c</sub> – гликированный гемоглобин  
MoCA-тест – монреальская шкала оценки когнитивных функций

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Lin X, Xu Y, Pan X, et al. Global, regional, and national burden and trend of diabetes in 195 countries and territories: an analysis from 1990 to 2025. *Sci Rep.* 2020;10(1):14790. DOI:10.1038/s41598-020-71908-9
- Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. *Неврологический журнал.* 2006;11(Прил. 1):4-12 [Yakhno NN. Cognitive impairment in neurological pattern. *Nevrologicheskii zhurnal.* 2006;11(Pril. 1):4-12 (in Russian)]
- Medvidovic S, Titlic M, Maras-Simunic M. P300 evoked potential in patients with mild cognitive impairment. *Acta Inform Med.* 2013;21(2):89-92. DOI:10.5455/aim.2013.21.89-92
- De Salvo S, Lo Buono V, Bonanno L, et al. Role of visual P300 in cognitive assessment of subacute stroke patients: a longitudinal study. *Int J Neurosci.* 2020;130(7):722-6. DOI:10.1080/00207454.2019.1705808
- Miles WR. Psychologic tests applied to diabetic patients. *Arch Intern Med (Chic).* 1922;30(6):767-77. DOI:10.1001/archinte.1922.00110120086003
- Dejong R. The Nervous System Complications of Diabetes Mellitus, with Special Reference to Cerebrovascular Changes. *J Nerv Ment Dis.* 1950;111:181-206.
- Mijnhout GS, Scheltens P, Diamant M, et al. Diabetic encephalopathy: A concept in need of a definition. *Diabetologia.* 2006;49(6):1447-8. DOI:10.1007/s00125-006-0221-8
- Zilliox LA, Chadrasekaran K, Kwan JY, et al. Diabetes and Cognitive Impairment. *Curr Diab Rep.* 2016;16(9):87. DOI:10.1007/s11892-016-0775-x
- Davis DH, Creavin ST, Yip JL, et al. Montreal Cognitive Assessment for the diagnosis of Alzheimer's disease and other dementias. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(10):CD010775. DOI:10.1002/14651858.CD010775.pub2
- Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Standards for Reporting Vascular changes on neuroimaging (STRIVE v1). Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol.* 2013;12(8):822-38. DOI:10.1016/S1474-4422(13)70124-8
- Fazekas F. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol.* 1987;149(2):351-6. DOI:10.2214/ajr.149.2.351
- Танашян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В., и др. Основные патогенетические механизмы развития сосудистой патологии мозга при атеросклерозе и метаболическом синдроме: поиск путей коррекции. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2016;10(2):5-10. [Tanashyan MM, Lagoda OV, Antonova KV, et al. The main pathogenetic mechanisms of vascular cerebral pathology associated with atherosclerosis and metabolic syndrome: the search for correction approaches. *Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi neurologii.* 2016;10(2):5-10 (in Russian)].
- Biessels GJ, van der Heide LP, Kamal A, et al. Ageing and diabetes: implications for brain function. *Eur J Pharmacol.* 2002;441(1-2):1-14. DOI:10.1016/S0014-2999(02)01486-3
- Hardigan T, Ward R, Ergul A. Cerebrovascular complications of diabetes: focus on cognitive dysfunction. *Clin Sci (Lond).* 2016;130(20):1807-22. DOI:10.1042/CS20160397
- Srikanth V, Sinclair AJ, Hill-Briggs F, et al. Type 2 diabetes and cognitive dysfunction-towards effective management of both comorbidities. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(6):535-45. DOI:10.1016/S2213-8587(20)30118-2
- Ganguli M, Beer JC, Zmuda JM, et al. Aging, Diabetes, Obesity, and Cognitive Decline: A Population-Based Study. *J Am Geriatr Soc.* 2020;68(5):991-8. DOI:10.1111/jgs.16321
- Бобров А.Е., Володина М.Н., Агамамедова И.Н., и др. Психические расстройства у больных сахарным диабетом 2-го типа. *РМЖ.* 2018;1(1):28-33 [Bobrov AE, Volodina MN, Agamamedova IN, et al. Mental disorders in type 2 diabetic patients. *RMJ.* 2018;1(1):28-33 (in Russian)].
- Дубинина И.И., Жаднов В.А., Янкина С.В., и др. Симптомы депрессии и тревоги у больных сахарным диабетом 2 типа и цереброваскулярной болезнью. *Сахарный диабет.* 2012;15(4):59-62 [Dubinina II, Zhadnov VA, Yankina SV, et al. Anxiety and depressive disorders in patients with diabetes mellitus type 2 and cerebrovascular disease. *Sakharnyi diabet.* 2012;15(4):59-62 (in Russian)]. DOI:10.14341/2072-0351-5539
- Kawada T. Sertraline treatment in depressive patients with type 2 diabetes. *Prim Care Diabetes.* 2019;13(4):384-5. DOI:10.1016/j.pcd.2018.12.009

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.04.2021



OMNIDOCTOR.RU