

# Возможности коррекции когнитивного снижения у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

И.Х. ХАЙРУЛЛИН<sup>1</sup>, Р.Г. ЕСИН<sup>2\*</sup>, А.О. ПОЗДНЯК<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Республиканская клиническая больница №2» Минздрава Республики Татарстан, Казань; <sup>2</sup>ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, Казань

## Cognitive impairment in patients with diabetes mellitus type 2 and possibilities of its treatment

I.Kh. KHAYRULLIN, R.G. ESIN, A.O. POZDNYAK

Republican Clinical Hospital №2, Kazan; Kazan State Medical Academy, Kazan

**Цель исследования.** Выявление и коррекция когнитивного снижения с помощью препарата гинкго билоба EGb 761 при сахарном диабете 2-го типа. **Материал и методы.** Представлены результаты обследования 120 пациентов, страдающих сахарным диабетом 2-го типа. Для оценки когнитивных функций использовали тесты MMSE, MoCa, TMT (части А и Б). **Результаты и заключение.** У 85% пациентов выявлены когнитивные нарушения, характеризующиеся снижением внимания, кратковременной памяти, скорости мышления, у 83% из них имелось умеренное когнитивное снижение. Показано, что стандартизированный экстракт гинкго билоба EGb 761 при приеме по 240 мг/сут в течение 1 мес улучшает кратковременную память, концентрацию внимания и скорость мышления.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, когнитивное снижение, когнитивные функции, EGb 761.

**Objective.** To identify the most frequently affected cognitive functions and to study the efficacy of Ginkgo biloba (EGb 761). **Material and methods.** We examined 120 patients with diabetes mellitus type 2. To assess cognitive dysfunction, we used MMSE, MoCa test, TMT (Part A and B). **Results and Conclusion.** Cognitive impairment characterized by a decrease in attention, short-term memory, speed of thinking was identified in 85% of patients; 83% of them had a mild cognitive impairment. The study showed that the standardized extract of Ginkgo biloba (EGb 761) used in dose 240 mg per day during one month had a positive effect on cognitive function.

**Key words:** diabetes 2 type, cognitive impairment, cognitive function, EGb 761.

Проблема когнитивных нарушений приобретает все большую актуальность в связи с повышением требований к эффективной интеллектуальной деятельности индивидуума. В результате тенденции к постарению населения и увеличению частоты заболеваний, связанных с возрастом, ведущей медико-социальной проблемой является снижение когнитивных функций, с наиболее распространенными симптомами в виде повышенной забывчивости, снижения устойчивости внимания и работоспособности, трудности переключения когнитивной деятельности [1]. Когнитивные нарушения — это снижение по сравнению с исходным уровнем одной или нескольких когнитивных функций (праксис, гнозис, речь, память, управляющие функции) [2]. Выделяют три степени когнитивных нарушений: 1) легкие — снижение когнитивных способностей по сравнению с преморбидным уровнем; не вызывают затруднений в повседневной жизни, даже в сложных формах деятельности; 2) умеренные — снижение когнитивных способностей, явно выходящее за пределы возрастной нормы; не приводит к существенным затруднениям в повседневной жизни; выявляется снижение показателей выполнения нейропсихологических тестов; 3) тяжелые — снижение когнитивных способностей, приводящее к су-

щественным затруднениям в повседневной жизни, частичной или полной утрате способности к самообслуживанию.

Сахарный диабет (СД) — группа метаболических расстройств, характеризующихся хронической гипергликемией вследствие нарушения секреции инсулина, его эффектов или обоих факторов [3]. Каждый 10-й взрослый житель планеты страдает СД, заболевание сопровождается повреждением и дисфункцией кровеносных сосудов, сетчатки, почек, нервной системы, сердца [3, 4].

Подробно изучена патология периферической нервной системы при СД, тогда как поражение ЦНС требует уточнения. Наиболее частым следствием поражения головного мозга при СД является диабетическая энцефалопатия (ДЭ) [5]. ДЭ можно определить как поражение головного мозга при СД, причиной которого является сочетание сосудистого и неvasкулярного факторов, проявляющееся когнитивным снижением и очаговыми или диффузными изменениями вещества головного мозга, в основе которых лежат стойкая гипергликемия, эпизоды гипогликемии, инсулинорезистентность.

У пациентов с СД, особенно 2-го типа, отмечаются более низкие результаты выполнения нейропсихологиче-

ских тестов, чем у нормогликемических лиц того же возраста [4, 6–8]. Характерно как снижение когнитивных функций в целом, так и нарушения в отдельных когнитивных сферах. Показано, что уровень гипергликемии и длительность СД ассоциированы со степенью когнитивного снижения [9–12], однако многие вопросы когнитивного снижения при СД требуют изучения.

В настоящее время имеется большое количество экспериментальных исследований и меньшее — клинических наблюдений, показывающих эффективность стандартизированного экстракта гинкго билоба (EGb 761) при лечении осложнений СД [13–19]. Препарат характеризуется высокой эффективностью и хорошей переносимостью.

Цель исследования — выявление частоты когнитивного снижения у пациентов с СД 2-го типа, определение наиболее часто поражаемых когнитивных функций и наиболее чувствительных методов их оценки, изучение эффективности применения стандартизированного экстракта гинкго билоба EGb 761 в коррекции когнитивных расстройств у таких пациентов.

## Материал и методы

Обследовали 120 пациентов с СД 2-го типа средней степени тяжести (70 женщин и 50 мужчин), средний возраст которых был  $54,87 \pm 6,35$  года, длительность заболевания —  $7,2 \pm 5,6$  года. Средний индекс массы тела (ИМТ) составил  $32,62 \pm 5,49$ . Уровень глюкозы крови был от 7 до 10 ммоль/л натощак и 10–15 ммоль/л через 2 ч после еды, концентрация гликированного гемоглобина — 7–9%.

Критерии включения пациента в исследование: наличие СД 2-го типа в стадии компенсации, отсутствие тяжелых соматических осложнений, возраст 40–70 лет. Критерии исключения: декомпенсация СД, наличие тяжелых соматических осложнений, перенесенные тяжелые острые сосудистые заболевания (инфаркт миокарда, инсульт).

Основную группу составили 80 пациентов, получавших EGb 761 по 240 мг/сут на протяжении 1 мес. В группу сравнения вошли 40 пациентов, сопоставимых по характеру клинических проявлений и лабораторных показателей, не получавших EGb 761.

Для оценки когнитивных функций использовали шкалу краткого исследования психического статуса (MMSE), Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (MoCa-тест), Trial making test (TMT) части А и Б. Результаты выполнения тестов MMSE рассматривали по следующим градациям: 28–30 баллов — нет когнитивных нарушений, 24–27 баллов — умеренные когнитивные нарушения, 20–23 балла — деменция легкой степени, 11–19 баллов — умеренной степени, 0–10 баллов — тяжелая. MoCa-тест позволяет оценить абстрактное и пространственное мышление, беглость речи и память и включает восемь пунктов: зрительно-конструктивные и исполнительные навыки, узнавание, память, внимание, речь, абстракция, отсроченное воспроизведение, ориентация. Тест учитывает изначальный уровень образования, что имеет клиническое значение для сравнения пациентов с разными исходными показателями когнитивного резерва (способность мозга компенсировать повреждение в результате органического поражения и возможность минимизации когнитивного дефицита [12]). Суммарные значе-

ния выполнения MoCa-теста — 0–30 баллов. Значение менее 26 баллов расценивалось как когнитивное снижение.

Один из ранних признаков недостаточности управляющих функций — брадифрения (замедление когнитивных процессов). Наиболее чувствительными для ее выявления являются тесты с оценкой скоростных характеристик их выполнения. К их числу относится тест TMT, состоящий из двух частей: А — относительно простая задача последовательного поиска расположенных в произвольном порядке чисел от 1 до 25; Б — поиск букв от А до М и чисел от 1 до 12, чередуя их между собой. Результаты выполнения частей А более 78 с и Б более 273 с являются признаками когнитивного дефицита.

Результаты были обработаны статистически при помощи программы SPSS17.0, достоверными считали отличия при  $p < 0,05$ .

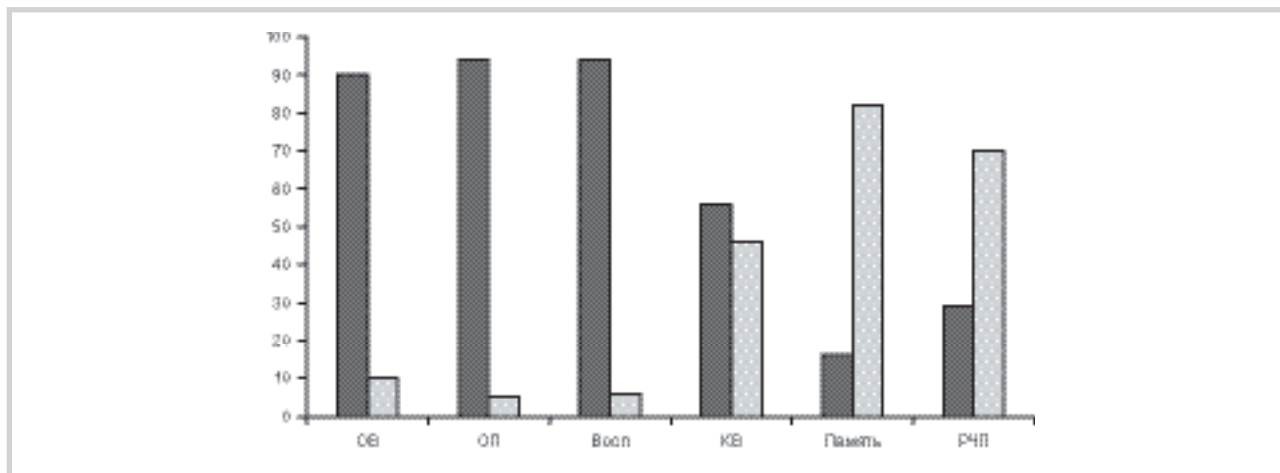
## Результаты и обсуждение

При оценке по шкале MMSE у 85% пациентов был выявлен результат менее 27 баллов: у 82,5% — 25–27 баллов (легкое и умеренное когнитивное снижение), у 2,5% — 20–24 балла (выраженное), у 15% показатели находились в пределах нормы. Наиболее выраженное снижение отмечалось при выполнении теста на запоминание трех слов и вычитание от 100 по 7, что указывает на дефицит кратковременной памяти и концентрации внимания. У пациентов со значениями суммарного выполнения тестов 28–29 баллов снижение было обусловлено именно низкими показателями кратковременной памяти (рис. 1).

При выполнении MoCa-теста у 15% пациентов были установлены показатели менее 21 балла (выраженное когнитивное снижение); у 70% — 21–26 баллов (легкое и умеренное когнитивное снижение) и у 15% пациентов — 28–30 баллов (норма). Минимальные показатели зарегистрированы при выполнении тестов на беглость речи, запоминание пяти слов, абстрактное и пространственное мышление. У 72,5% пациентов имелись зрительно-конструктивные нарушения, проявляющиеся трудностями выполнения теста рисования часов; у 3,5% — нарушение конструктивных навыков, что проявлялось неспособностью копировать изображение геометрической фигуры (тест копирования куба); у 85% — речевые нарушения в виде затруднений выполнения тестов на повторную речь и беглость речи, у 83% — затруднение отсроченного воспроизведения, свидетельствующее о недостаточности кратковременной памяти (рис. 2).

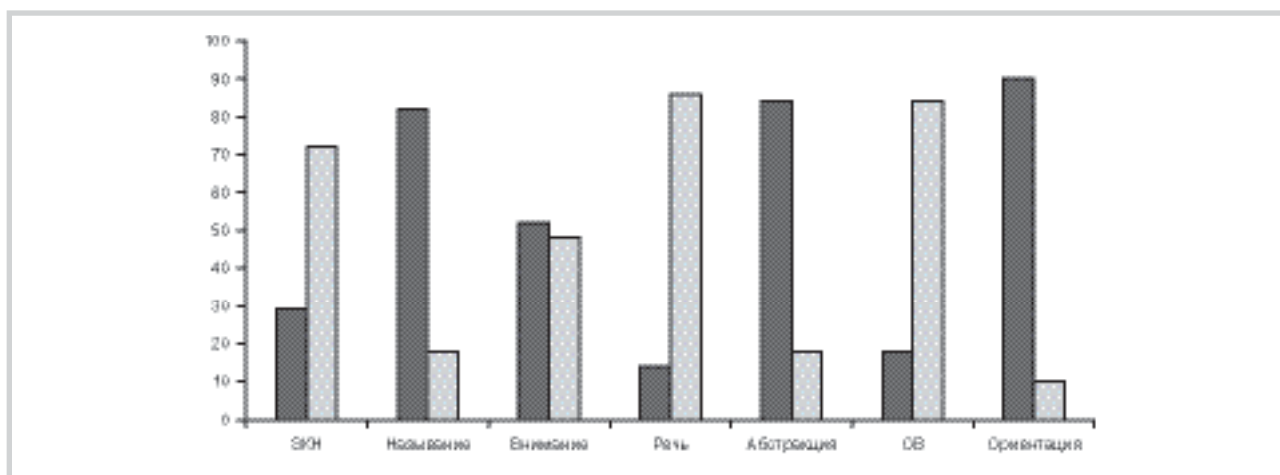
На выполнение части А теста TMT 37,5% пациентов затратили более 78 с (признак когнитивного снижения); при выполнении части Б 35,8% пациентов не смогли выполнить задание из-за нарушений переключения вида деятельности и снижения внимания, 59,2% — выполнили его менее чем за 273 с (норма), 5% — более чем за 273 с (признак когнитивного снижения). Среди пациентов, выполнивших часть Б менее чем за 273 с, 33% не сделали ни одной ошибки, 31% — от 1 до 2, 30% — 3–4, 6% — более 5 (рис. 3).

Результаты выполнения тестов MoCa и MMSE в пределах нормальных показателей продемонстрировали по 15% обследованных для каждого набора тестов. 60% пациентов, набравших при выполнении тестов MMSE 28–30 баллов, продемонстрировали результат менее 26 баллов



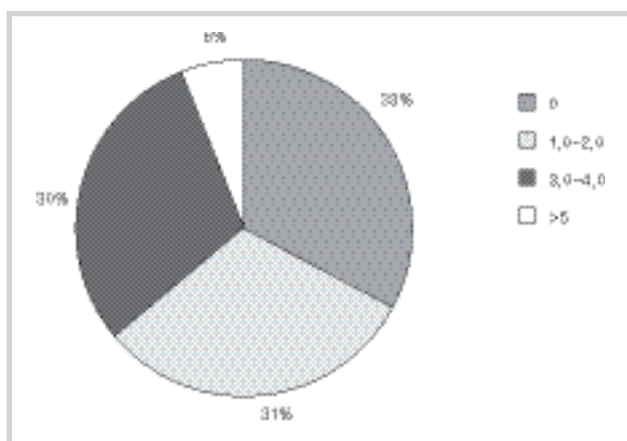
**Рис. 1.** Структура нарушения когнитивных функций у пациентов с сахарным диабетом по MMSE.

Здесь и на рис. 2, 4 и 5: по оси абсцисс — когнитивные функции: ОВ — ориентировка во времени, ОП — ориентировка в пространстве, Восп — восприятие, КВ — концентрация внимания, РЧП — речь, чтение, письмо. Темные столбцы — норма, светлые — патология. По оси ординат — количество пациентов (%).



**Рис. 2.** Структура нарушений когнитивных функций у пациентов с сахарным диабетом по MoCa-тесту.

Здесь и на рис. 5: ЗКН-зрительно-конструктивные нарушения, ОВ — отсроченное воспроизведение.



**Рис. 3.** Количество ошибок среди пациентов, имевших результат по TMT, часть B менее 273 с.

при выполнении MoCa-теста, 10% из них не смогли выполнить часть B теста TMT, а 10% — затратили на выпол-

нение части A более 78 с. Лишь у 25% пациентов результаты выполнения всех тестов соответствовали норме. Эти пациенты отличались относительно малой длительностью СД (от 2 до 5 лет) и максимальным уровнем гликемии не более 8–9 ммоль/л.

Повторное нейропсихологическое тестирование, проведенное после окончания лечения, показало, что у пациентов основной группы имелись более высокие результаты выполнения тестов по сравнению с исходным уровнем. После проведенного лечения 62,5% пациентов показали результат выполнения MMSE — 25–27 баллов ( $p < 0,05$  по сравнению с исходным уровнем), 37,5% — 28–30 баллов, ни у одного пациента не было результата менее 25 баллов. При выполнении MoCa-теста количество пациентов с результатом менее 21 балла составило 5%, 21–26 баллов — 57,5%, 26–30 баллов — 37,5%. Улучшение выполнения тестов MMSE и MoCa произошло за счет увеличения показателей концентрации внимания, улучшения кратковременной памяти и речевой функции (рис. 4 и 5).

При выполнении части A TMT 75% пациентов выполнили тест менее чем за 78 с (на 12,5% больше, чем до

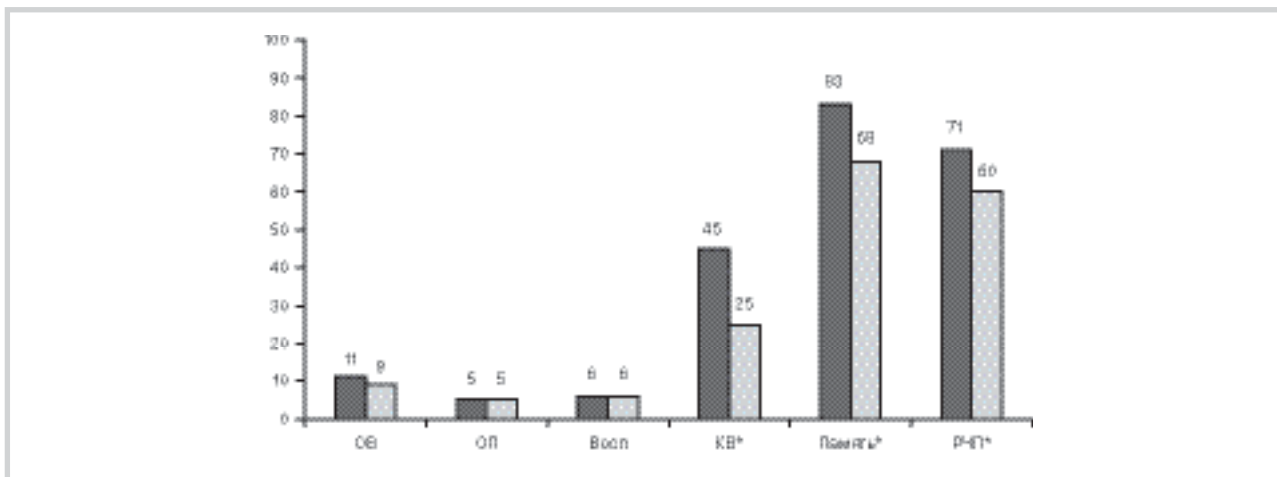


Рис. 4. Динамика нарушений когнитивных функций по MMSE до и после лечения EGb 761 в течение 30 дней.

Здесь и на рис. 5: \* — различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

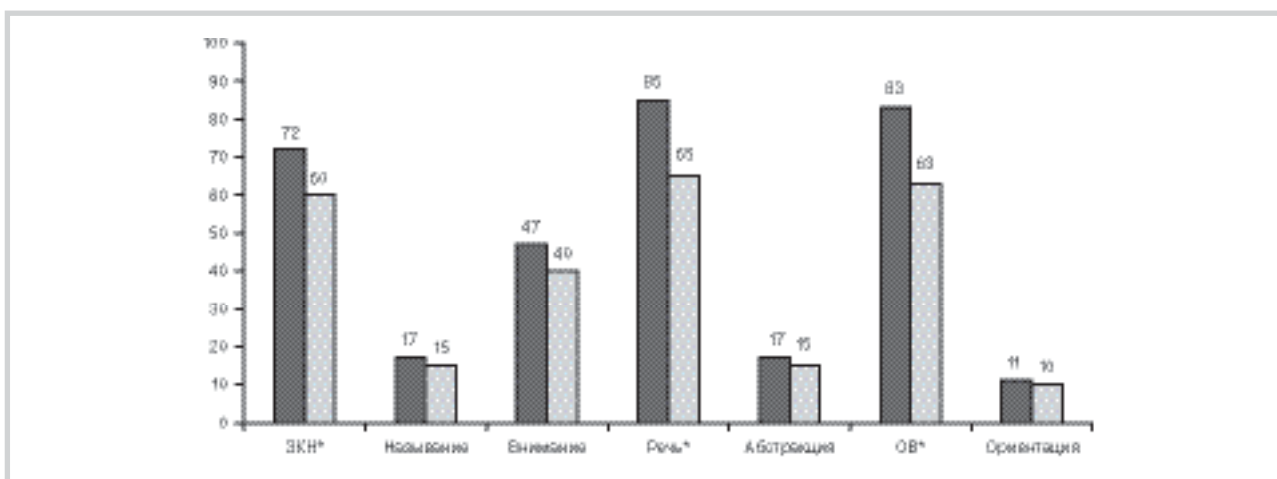


Рис. 5. Динамика нарушений когнитивных функций по MoCa-тесту до и после лечения EGb 761 в течение 30 дней.

лечения;  $p < 0,05$ ), а часть В 75% пациентов выполнили менее чем за 273 с ( $p < 0,05$  по сравнению с исходным результатом). Кроме улучшения показателей выполнения тестов, все пациенты отметили увеличение трудоспособности, улучшение настроения, качества сна и стрессоустойчивости. В группе сравнения у 5% пациентов было выявлено снижение показателей выполнения тестов MMSE и MoCa на 1 балл за счет ухудшения кратковременной памяти, показатели 95% остались в пределах тех же значений, что и до лечения, что оказалось значительно больше, чем у пациентов основной группы ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, СД 2-го типа даже при средней тяжести заболевания, без клинически проявляющихся цереброваскулярных осложнений у 85% больных сопровождается развитием когнитивного снижения. Нарушения когнитивных функций наиболее выражено проявляются расстройством кратковременной памяти, внимания и скорости мышления, что может негативно сказываться на качестве выполнения врачебных рекомендаций, снижая эффективность лечения. Прием EGb 761 в суточной дозе

240 мг/сут в течение 1 мес у 22,5% пациентов вызывает улучшение состояния когнитивных функций, проявляющееся улучшением кратковременной памяти и внимания. У 12,5% пациентов было выявлено увеличение скорости умственной деятельности, переключаемости внимания.

Следовательно, нарушения когнитивных функций являются наиболее тонким маркером прогрессирования энцефалопатии, независимо от ее этиологии. Тестирование когнитивных функций целесообразно проводить всем пациентам с СД, независимо от длительности и тяжести течения заболевания. Наличие когнитивного нарушения является показанием к назначению препаратов, оказывающих влияние на различные звенья патогенеза ДЭ (васкулярный и невазкулярный факторы). Полимодалный нейротропектор EGb 761, назначаемый по 240 мг/сут, способен оказывать положительный эффект на когнитивные функции у пациентов с СД 2-го типа. Учитывая прогрессирующий характер ДЭ, можно рекомендовать длительный прием EGb 761 в качестве средства патогенетической терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Товажнянская Е.Л., Безуголова И.О., Наврузов М.Б., Балковая Н.С. Умеренные когнитивные нарушения при сахарном диабете 2-го типа. *Международ мед журн* 2012; 1: 6—9.
2. Захаров В.В., Вознесенская Т.Г. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты. М: МЕДпресс-информ 2013; 30.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. М: Универсум Пабблишинг 2003; 61.
4. Строчков И.А., Захаров В.В., Строчков К.И. Диабетическая энцефалопатия. *Неврол, нейропсихиатр, нейропсихосомат* 2012; 2: 30—40.
5. Elias P., Elias M., D'Agostino R., Cupples L., Wilson P., Silbershatz H., Wolf P.A. NIDDM and blood pressure as risk factors for poor cognitive performance. *Diabet Care* 1997; 20: 1388—1395.
6. Miles W., Root H. Psychologic tests applies in diabetic patients. *Archives of International Medicine* 1922; 30: 767—770.
7. Gregg E., Yaffe K., Cauley J., Rolka D., Blackwell T., Narayan K., Cummings S. Is diabetes associated with cognitive impairment and cognitive decline among older women? *Arc of Int Med* 2000; 160: 174—180.
8. Ott A., Stolk R., Hofman A., van Harskamp F., Grobbee D., Breteler M. Association of diabetes mellitus and dementia: The Rotterdam Study. *Diabetologia* 1996; 39: 1392—1397.
9. Li Z-G., Zhang W., Sima A.A.F. C-peptide enhances insulin-mediated cell growth and protection against high glucose induced apoptosis in SH-SY5Y cells. *Diabetes Metab Res Rev* 2003; 19: 375—385.
10. Hayden M., Shosh S. Signaling to NF-kappa B. *Genes and Development* 2004; 18: 2195—2224.
11. Brunton S. Beyond glycemic control: treating the entire type 2 diabetes disorder. *Postgrad Med* 2009; 121: 5: 68—81.
12. Слободин Т.А., Горева А.В. Когнитивный резерв: причины снижения и защитные механизмы. *Международ неврол журн* 2012; 3: 49: 161—165.
13. Taliyan R., Sharma P. Protective effect and potential mechanism of EGb 761 on STZ-induced neuropathic pain in rats. *Phytother Res* 2012; 26: 12: 1823—1829.
14. Lim S., Yoon J.W., Kang S.M., Choi S.H., Cho B.J., Kim M., Park H.S., Cho H.J., Shin H., Kim Y.B., Kim H.S., Jang H.C., Park K.S. EGb761, a Ginkgo biloba extract, is effective against atherosclerosis in vitro, and in a rat model of type 2 diabetes. *PLoS One* 2011; 6: 6: 20301.
15. da Silva G., Zannoni J., Buttow N. Neuroprotective action of Ginkgo biloba on the enteric nervous system of diabetic rats. *World J of Gastroent* 2011; 17: 7: 898—905.
16. Mozer C., Martin R., Welt K., Fitzl G. Cardioprotective effect of EGb 761 on myocardial ultrastructure of young and old rat heart and antioxidant status during acute hypoxia. *Aging Clinical and Experimental Research* 2009; 21: 1: 14—21.
17. Schneider R., Welt K., Aust W., Kluge R., Löster H., Fitzl G. Cardiovascular autonomic neuropathy in spontaneously diabetic rats with and without application of EGb 761. *Histol and Histopathol* 2010; 25: 12: 1581—1590.
18. Welt K., Weiss J., Martin R., Hermsdorf T., Drews S., Fitzl G. Ginkgo biloba extract protects rat kidney from diabetic and hypoxic damage. *Phytomedicine* 2007; 14: 196—203.
19. Kudolo G.B., Wang W., Elrod R., Barrientos J., Haase A., Blodgett J. Short-term ingestion of Ginkgo biloba extract does not alter whole body insulin sensitivity in non-diabetic, pre-diabetic or type 2 diabetic subjects — a randomized double-blind placebo-controlled crossover study. *Clinical Nutrition* 2006; 25: 1: 123—134.