

22. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. Неврол журн 2006;11(прил. 1):4–12.
23. Perry E.K., Fairbrain A.F., Perry R. et al.

Evidence of a monoaminergic-cholinergic imbalance related to visual hallucinations in Lewy body dementia. J Neurochim 1990;55:1454–6.

24. Alexander G.E., DeLong M.R., Strick P.L. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. Ann Rev Neurosci 1986;9:357–81.

И.А. Строков¹, В.В. Захаров¹, К.И. Строков²

*Кафедра нервных болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова¹,
Кафедра эндокринологии и диабетологии РМАПО², Москва*

Диабетическая энцефалопатия

На основании результатов экспериментальных и клинических исследований рассмотрены вопросы эпидемиологии, клиники, морфологии и патогенеза поражения ЦНС при сахарном диабете (СД) 1-го и 2-го типов. Сформулировано определение диабетической энцефалопатии. Рассмотрен вопрос о взаимоотношении диабетической энцефалопатии с диабетической полиневропатией. Сделано заключение о целесообразности выделения диабетической энцефалопатии в качестве осложнения СД. Представлены возможности патогенетического лечения диабетической энцефалопатии.

Ключевые слова: диабетическая энцефалопатия, периферическая полиневропатия, сахарный диабет.

Контакты: Игорь Алексеевич Строков strigoral@mail.ru

Diabetic encephalopathy

I.A. Strokov¹, V.V. Zakharov¹, K.I. Strokov²

¹Department of Nervous System Diseases, I.I. Sechenov First Moscow State Medical University,

²Department of Endocrinology and Diabetology, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

The epidemiology, clinical presentation, morphology, and pathogenesis of central nervous system lesion in types 1 and 2 diabetes mellitus (DM) are considered, by using the results of experimental and clinical studies. The definition of diabetic encephalopathy is given. Whether there is a relationship between diabetic encephalopathy and diabetic polyneuropathy is considered. It is concluded that it is expedient to identify diabetic encephalopathy as a complication of DM. The capacities of pathogenetic treatment for diabetic encephalopathy are shown.

Key words: diabetic encephalopathy, peripheral polyneuropathy, diabetes mellitus.

Contact: Igor Alekseyevich Strokov strigoral@mail.ru

При сахарном диабете (СД) в результате нарушения метаболических процессов, обусловленных гипергликемией, формируются разнообразные поражения большинства органов и систем организма. К «классическим» поздним осложнениям СД относятся нефропатия, ретинопатия и периферическая невропатия. В последние годы все большее внимание у таких больных уделяется поражению ЦНС — диабетической энцефалопатии (ДЭ), которую рассматривают как типичное осложнение нарушений метаболизма нейронов и проводников ЦНС в результате гипергликемии. Результаты экспериментальных исследований и клинические данные доказывают, что при СД могут наблюдаться изменения структуры и функции различных отделов головного мозга. Механизмы формирования поражения головного мозга при СД, несмотря на множество посвященных этому вопросу исследований, неясны. Клинические проявления и патогенез поражений ЦНС при СД остаются предметом дискуссий и исследований. К ДЭ не относятся острые нарушения функции структур ЦНС, возникающие при инсультах у больных СД, а

также отек головного мозга, развивающийся при кетоацидозе или гипогликемии. Цереброваскулярные заболевания, обусловленные атеросклеротическим процессом и артериальной гипертензией (АГ), у больных СД 2-го типа и пожилых больных СД 1-го типа, видимо, имеют хотя и важное, но второстепенное значение. ДЭ развивается медленно, обычно ее клинические признаки и пациенты, и врачи замечают уже на поздних стадиях развития поражения ЦНС. Основными проявлениями ДЭ считаются когнитивное снижение и изменения вещества головного мозга, выявляемые при магнитно-резонансной томографии (МРТ). Клинически значимая когнитивная дисфункция приводит к нарушению трудовой и социальной адаптации и ухудшению качества жизни больных СД, особенно если она достигает стадии деменции. Когнитивные нарушения снижают способность больных СД к адекватному контролю гипергликемии и увеличивают риск развития типичных осложнений, приводящих к инвалидизации и угрожающих жизни [1]. Больные забывают вовремя сделать инъекцию инсулина или принять

сахароснижающий препарат, не могут рассчитать дозу инсулина, утрачивают контроль за питанием. Именно поэтому у пожилых больных СД 2-го типа наличие когнитивной дисфункции увеличивает риск смерти на 20% за 2 года [2].

В настоящее время точное общепринятое определение ДЭ не сформулировано. Более того, в литературе существует еще один термин для обозначения страдания структур головного мозга при СД — центральная диабетическая невропатия, хотя пока не приведено убедительных данных об идентичности механизмов метаболического поражения церебральных и периферических нервных структур. Кроме того, выраженность метаболических нарушений в тканях головного мозга существенно меньше, чем в периферической нервной системе [3].

Результаты исследований, в которых изучали взаимосвязь центральных и периферических нарушений у больных СД, не дали однозначного ответа. У больных СД клиническая выраженность периферической полиневропатии не определяет степень когнитивных нарушений, однако обнаружено, что уменьшение скорости проведения возбуждения по периферическим нервам прямо коррелирует с выраженностью когнитивного снижения. Существует мнение, что периферическая полиневропатия предшествует замедлению психомоторной активности и является фактором риска развития ДЭ [4]. В исследовании 122 больных СД 2-го типа и 56 лиц контрольной группы без СД проведено сопоставление проявлений периферической невропатии, оцененных с помощью шкалы сенсорного и общего невропатического дефицита, порога вибрационной чувствительности, результатов нейропсихологического обследования и данных МРТ. У больных СД обнаружены более выраженные, чем в контрольной группе, снижение когнитивных функций, поражение белого вещества и атрофия мозга. Связи когнитивной дисфункции и изменений МРТ с показателями вовлечения в процесс периферических нервов не выявлено. Высказано предположение, что поражение ЦНС и периферической нервной системы может иметь различные механизмы [5]. У 68 пациентов с СД 2-го типа с 4-летним интервалом исследовали когнитивные функции и данные МРТ (объем головного мозга, боковых желудочков и гиперинтенсивность белого вещества). Показано, что диабетическая полиневропатия не влияла на когнитивную дисфункцию и состояние структур головного мозга по данным нейровизуализации [6]. В то же время установлено [7], что наличие диабетической полиневропатии является предиктором развития когнитивных нарушений лобного характера при СД 2-го типа. Таким образом, вопрос о том, насколько когнитивную дисфункцию и структурные изменения головного мозга у больных СД можно считать аналогом периферической диабетической невропатии, остается открытым. Во всяком случае, известно, что СД 1-го типа является фактором риска развития диабетической полиневропатии, но не ДЭ, в то время как СД 2-го типа, вероятно, способствует развитию когнитивных нарушений.

С нашей точки зрения, ДЭ — доказуемое поражение головного мозга при СД дисметаболического характера, которое развивается в результате длительной гипергликемии и проявляется преимущественно нарушением когнитивных функций.

Хотя в последние годы проведено большое количество исследований распространенности нарушений когнитивных функций и деменции у больных СД, данных об эпидемиоло-

гии ДЭ явно недостаточно. Во многом, особенно при СД 2-го типа, это связано с тем, что у таких больных часто возникают сосудистая деменция, болезнь Альцгеймера (БА), смешанные формы деменции. Существуют многочисленные независимые факторы риска развития когнитивной дисфункции у пациентов с СД 2-го типа и пожилых больных с СД 1-го типа — гиперлипидемия, атеросклеротическое поражение сосудов головного мозга, АГ, — и четко выделить в этой ситуации ДЭ трудно [8]. Если при рандомизации исключаются больные с предполагаемой БА, инсультом в анамнезе, тяжелой или нестабильной соматической патологией, частота выявления когнитивных нарушений и деменции уменьшается.

При обследовании лиц пожилого и старческого возраста с СД 2-го типа в Fremantle Cognition in Diabetes Study выявлено, что только 36% пациентов не имеют когнитивных и/или эмоциональных нарушений [9]. В США при тестировании больных СД 2-го типа в возрасте 60 лет и старше показано наличие умеренных когнитивных расстройств (УКР) у 20% мужчин и 18% женщин, что превышает распространенность УКР в популяции [10]. Эпидемиологические исследования выявили ассоциацию между СД и деменцией [11]. Так, при обследовании больных СД пожилого возраста отмечена высокая частота БА и сосудистой деменции [12]. Дальнейшее наблюдение за этими больными в течение 2 лет показало, что новые случаи деменции возникали чаще у больных СД 2-го типа [13]. Вместе с тем, несмотря на то что УКР при СД 2-го типа могут быть выявлены в популяционных исследованиях с помощью скринингового теста MMSE (Mini Mental State Examination), в ряде исследований даже при применении большого числа специальных тестов патологии высших мозговых функций не обнаружено. При использовании 12 нейропсихологических тестов у 1509 больных старше 55 лет с СД 2-го типа не выявлено достоверной разницы по сравнению с контрольной группой [14]. В другом когортном исследовании у 188 пациентов старшей возрастной группы (>65 лет) с СД 2-го типа также не отмечено изменения когнитивных функций по сравнению с контролем [15].

Возраст обследованных — важный фактор риска развития когнитивных нарушений, так как при большинстве клинических форм деменции, не связанных с нарушением углеводного обмена, именно возраст считается одним из ведущих предикторов развития когнитивных расстройств. Действительно, не выявлено достоверно значимых когнитивных нарушений у больных СД 2-го типа, возраст которых составлял в среднем 57 лет [16], а у больных СД 2-го типа старше 60 лет когнитивная дисфункция отмечалась часто [9, 10]. Относительно небольшое значение возраста у больных СД можно трактовать как преимущественную зависимость когнитивных расстройств от метаболических нарушений, а не от сопутствующих пожилому и старческому возрасту других факторов риска (атеросклероз сосудов головного мозга, АГ, нарушения липидного обмена, атрофия мозга, перенесенные инсульты). В определенной мере это подтверждают исследования, в которые включали больных пожилого возраста без других явных факторов риска, кроме СД 2-го типа, у которых выявлялись когнитивные нарушения различной степени выраженности, включая деменцию [17]. Показано, что у больных СД без нарушений жирового обмена и АГ на момент обследования могут определяться когнитивные расстройства и изменения вещества головного мозга [18].

Длительность СД, видимо, имеет большое значение для развития когнитивной дисфункции. У больных СД 1-го типа важным фактором риска развития когнитивной недостаточности являются не только длительность (>6 лет), но и ранний дебют (до 5 лет) СД [18]. В долговременном исследовании показано, что длительность СД 2-го типа >15 лет на 57—114% увеличивает риск когнитивных нарушений [19]. В исследовании, в котором не выявлено связи СД 2-го типа и деменции, рандомизация больных по длительности СД показала наличие деменции у пациентов, у которых диагноз СД был установлен более чем за 15 лет до включения в исследование [20]. В сравнительном когортном исследовании больных старческого возраста (старше 70 лет), проведенном в клинике Мейо, использовали другой подход. Изучена распространенность СД 2-го типа среди 329 пациентов с УКР и 1640 больных без когнитивных нарушений. Обнаружено, что частота СД у пациентов обеих групп достоверно не различалась. Вместе с тем выявлено, что наличие УКР достоверно коррелирует с дебютом СД до 65 лет, длительностью болезни >10 лет, наличием диабетических осложнений и необходимостью использования инсулина [10]. Потребность лечения инсулином свидетельствует о выраженности поражения инсулярного аппарата поджелудочной железы, что при СД 2-го типа зависит от давности заболевания. Обнаружено, что СД 2-го типа длительностью >17 лет, требующий инсулинотерапии, приводит к значимой когнитивной недостаточности. Если для компенсации СД инсулин не требовался, а длительность болезни не превышала 6 лет, отчетливой когнитивной дисфункции не наблюдалось [21]. Необходимо, однако, учитывать, что когнитивные нарушения могут быть выражеными у пожилых больных с недавно установленным СД, а также у больных с нарушением толерантности к глюкозе и/или гиперинсулинемией [22].

Эпидемиологические исследования большой выборки пациентов позволяют оценить вклад таких типичных для СД дополнительных факторов риска возникновения когнитивных нарушений, как АГ, атеросклеротические изменения сосудов и дислипидемия. На основании результатов таких исследований сформировалась точка зрения, что СД 1-го и 2-го типа является независимым фактором риска развития когнитивной дисфункции, а сопутствующие сосудистые нарушения ее усугубляют [23].

Согласно результатам длительного исследования, риск развития деменции выше у пациентов с сочетанием СД 2-го типа и АГ, чем с изолированными СД или АГ [24]. В исследовании NHANES III оценивали когнитивные функции у 3385 пациентов среднего возраста (30—59 лет) и пришли к выводу, что самостоятельного влияния на когнитивный профиль СД и АГ не имеют, но их сочетание вызывает достоверное снижение когнитивных возможностей [3]. В 7-летнем когортном исследовании, в котором участвовало 1259 пациентов, показано, что сочетание СД с высоким АД увеличивает риск развития сосудистой деменции в 6 раз [25].

Наличие депрессии может отрицательно влиять на когнитивные функции. Известно, что распространенность депрессии и тревоги увеличивается при СД 1-го и 2-го типа [26, 27]. Проведен метаанализ 42 исследований (21 351 пациент), в которых изучали распространенность депрессии у больных СД 1-го и 2-го типа. Обнаружено, что наличие СД удваивает риск развития депрессии, а симптомы тревоги присутствуют у 40% пациентов [28]. Наличие депрессии и

тревоги необходимо учитывать при оценке когнитивной дисфункции у больных СД [29]. Известно, что при депрессии когнитивные расстройства выявляются только при значительной выраженности эмоциональных нарушений.

К высшим психическим (когнитивным) функциям относятся гнозис (способность воспринимать и распознавать информацию от органов чувств и создавать целостные образы), память, интеллект (способность к анализу информации, логическим умозаключениям), речь, праксис (способность приобретать и использовать двигательные навыки), внимание (поддержание необходимой для умственной деятельности психической активности). Под когнитивными нарушениями понимают субъективное и/или объективно выявляемое ухудшение когнитивных функций по сравнению с исходным индивидуальным и/или средним возрастным и образовательным уровнем вследствие органической патологии головного мозга и нарушения его функции различной этиологии, влияющие на эффективность обучения, профессиональной, социальной и бытовой деятельности.

По тяжести когнитивные нарушения можно разделить на тяжелые, умеренные и легкие [30]. К тяжелым когнитивным расстройствам относятся изменения, которые нарушают бытовую, профессиональную и социальную деятельность. Это деменция, при которой пациент частично или полностью утрачивает самостоятельность, часто нуждается в повседневном уходе. Больные с деменцией часто не предъявляют жалоб, и на прием к врачу их приводят родственники или близкие знакомые.

УКР — нарушения в одной или нескольких когнитивных сферах, выходящие за рамки возрастной нормы, но не приводящие к утрате самостоятельности в повседневной жизни, хотя и вызывающие затруднения при осуществлении сложных видов деятельности, приобретении новых навыков и обучении [31]. Больные с УКР обычно самостоятельно обращаются за помощью к врачу, жалуясь на нарушения памяти, трудности при обучении, забывчивость, затруднения при ориентации в незнакомой местности, при устном счете и нарушения концентрации при выполнении какой-либо конкретной деятельности.

В последнее время выделяют еще более раннюю форму когнитивных нарушений — легкие когнитивные расстройства (ЛКР) [30—33]. Синдром ЛКР чаще всего характеризуется нейродинамическими когнитивными нарушениями: ухудшается скорость реакции, что приводит к замедлению мнестико-интеллектуальной деятельности, концентрация внимания, затрудняется получение новых знаний, возможны легкие нарушения памяти. О ЛКР можно говорить, если имеется когнитивное снижение по сравнению с исходной индивидуальной нормой, даже не выходящее за возрастную норму, однако сам больной его отмечает [30].

Большинство исследований когнитивных функций показало, что СД 1-го и 2-го типа приводят преимущественно к ЛКР или УКР с ограниченным влиянием на повседневную деятельность, в то время как деменция выявляется относительно редко. У взрослых пациентов с СД 1-го типа наблюдаются преимущественно ЛКР и УКР с замедлением мыслительных и двигательных процессов, изменением памяти, трудностями обучения и принятия решений [34]. При СД 2-го типа в большинстве нейropsychологических исследований показано достоверное наличие изменений когнитивных функций. Сообщается о выраженных когнитивных наруше-

ниях, особенно при выполнении заданий на вербальную память или комплексные информационные процессы. Задания, оценивающие основные процессы внимания, время двигательных реакций и оперативную память, выполняются хорошо [35]. В большинстве исследований основными проявлениями когнитивных нарушений при СД 2-го типа служат снижение слухоречевой и зрительной памяти, ухудшение интеллектуальных способностей, внимания, замедление мышления и обработки информации [36, 37]. По данным разных авторов, СД 2-го типа ассоциируется со снижением скорости психомоторных реакций, нарушением регуляторных (лобных) функций, слухоречевой, оперативной и долговременной памяти, снижением беглости речи, расстройством зрительного гнозиса, внимания. С 1980 по 1995 г. проведено 19 профильных исследований когнитивных функций у больных СД 2-го типа, включавших от 19 до 140 пациентов в возрасте от 53 до 80 лет. Более 70 различных тестов использовалось для оценки когнитивной сферы. Показано, что когнитивный дефицит при СД в основном представлен ЛКР и УКР. СД 2-го типа характеризуется клинически значимым нарушением слухоречевой памяти. В отношении других когнитивных процессов (психомоторная активность, регуляторные функции) данные исследователей противоречивы и не позволяют сделать однозначные выводы. Спектр когнитивных нарушений при СД 2-го типа, по мнению большинства исследователей, имеет сходство с начальной стадией БА. В более поздних работах, начиная с 2000 г., показано преобладание нарушений в сфере сложных интегративных процессов, связанных с изменением нейродинамической составляющей когнитивной деятельности у больных СД 2-го типа. Такой характер когнитивной дисфункции наблюдается также при естественном старении. СД в этом случае выступает в роли акселератора процесса старения в головном мозге. Так, С.М. Ryan и М.О. Gekle [4] полагают, что до 60 лет у больных СД снижается лишь психомоторная активность, тогда как память и способность к обучению остаются сохранными, а после 60—65 лет присоединяются мнестические нарушения и ухудшается способность к обучению.

В США проведено проспективное исследование (Rush Memory and Aging Project, 2005) когнитивных функций у 882 пожилых пациентов [38]. Длительность наблюдения составила 8 лет, средний возраст испытуемых на момент включения — $80,5 \pm 6,9$ года, деменция была критерием исключения, 116 (13%) обследованных страдали СД 2-го типа. Когнитивный профиль оценивался с помощью 19 тестов. Обнаружено, что СД соотносится со снижением семантической памяти ($p < 0,001$) и скорости восприятия ($p = 0,005$), тогда как с нарушениями эпизодической и оперативной памяти, а также зрительно-пространственных способностей такой связи не отмечено. Указанный когнитивный профиль более характерен для сосудистого процесса, чем для БА. Однако наличие инсульта и инфаркта в анамнезе у пациентов с СД не связано с выраженностью когнитивных нарушений [28]. По данным популяционного исследования [37], у 163 из 1917 пожилых людей диагностирован СД 2-го типа, еще у 55 — диагноз СД не верифицирован на момент включения, средний возраст пациентов составил 76 лет, деменция, как и в предыдущем исследовании, была критерием исключения. Подробный анализ когнитивного профиля пациентов показал, что у больных с установленным диагнозом СД 2-го типа преобладали психомоторные нарушения, СД длительностью >15 лет

коррелировал с достоверно более низкими показателями в тестах на регуляторные функции и время реакции. У пациентов с невыявленным СД отмечались также психомоторные нарушения и снижение памяти [39]. Результаты последних исследований свидетельствуют о том, что именно нарушения памяти напрямую связаны с СД 2-го типа, а нейродинамическая недостаточность вторична по отношению к цереброваскулярной. В исследовании, проведенном в медицинском центре Колумбийского университета (США) [40], СД 2-го типа соотносится с высоким риском УКР амнестического типа, при этом инсульт и сосудистые факторы риска не влияли на эту связь. Напротив, связь СД и УКР с преобладающими нарушениями в других сферах, кроме памяти, становилась незначимой после коррекции с учетом сосудистых факторов и перенесенных инсультов. Однако подобные исследования немногочисленны и их результаты требуют дальнейшего уточнения. В целом указанные нарушения достаточно характерны для когнитивных расстройств «лобно-подкорковой природы», описываемых при подкорковой артериосклеротической энцефалопатии, дегенеративных заболеваниях с преимущественным поражением базальных ганглиев и других патологических состояниях с вовлечением глубинных отделов серого и белого вещества головного мозга [30, 31, 33].

Неврологическая симптоматика, указывающая на очаговое поражение головного мозга, нехарактерна для ДЭ. Вместе с тем в Чикагском центре исследования БА (Rush Alzheimer's Disease Center) проведено динамическое наблюдение за группой из 694 пожилых пациентов без СД (средний возраст — 75,1 года) и 128 больными с СД 2-го типа (средний возраст — 74,2 года), причем все обследованные не имели болезни Паркинсона или деменции. Выявлено, что СД приводит к достоверно более частому появлению и быстрому прогрессированию ригидности, изменений походки и брадикинезии (паркинсоноподобные симптомы), не связанных с перенесенным инсультом [38].

В отличие от больных с СД 1-го типа, у пациентов с СД 2-го типа эпидемиологические проспективные исследования подтвердили связь между СД и деменцией сосудистого и дегенеративного характера. Наблюдение в течение 2 лет 6370 пациентов (55—99 лет) показало, что при СД 2-го типа отмечается почти в 2 раза больший риск развития деменции и БА, чем в популяции [12].

Неврологические проявления СД затрагивают не только периферические нервы, но и ЦНС, что было известно уже в начале прошлого века. Первоначально основное внимание уделялось ассоциации СД с острыми нарушениями мозгового кровообращения, но еще в 1922 г. появилась первая клиническая работа, в которой было показано наличие у больных нейропсихологических нарушений (когнитивной дисфункции) [41]. Возможность поражения головного мозга в результате метаболических и сосудистых изменений (гипер-, гипогликемия, атеросклероз магистральных сосудов и изменения сосудов микроциркуляторного русла) подробно изучалась в 90-е годы. В это же время более детально стали исследовать когнитивные функции при СД 1-го и 2-го типа. Первоначально когнитивный дефицит при СД обоих типов рассматривали как ЛКР или УКР, незначительно ограничивающие повседневную жизнь больных. Интерес к проблеме когнитивных нарушений возрос в последние годы, когда стало ясно, что церебральные осложнения СД могут приводить к клинически значимым измене-

ниям, особенно у пожилых пациентов с СД 2-го типа. В настоящий момент не вызывает сомнений, что гипергликемия и связанная с ней патология эндотелия и стенок микроциркуляторных сосудов могут играть важную роль в формировании заболеваний головного мозга. Впервые термин «диабетическая энцефалопатия» был предложен в 1965 г. в исследовании, посвященном состоянию церебральных структур у больных, длительно страдающих СД 1-го типа [42]. С тех пор появилось немало работ, посвященных этой проблеме, однако остается много открытых вопросов, связанных с феноменологией, патогенезом, диагностикой и лечением когнитивных нарушений при СД. К сожалению, большинство исследований проводится у больных СД 2-го типа, тогда как более четкой моделью ДЭ, безусловно, является СД 1-го типа, поскольку у таких больных могут отсутствовать многочисленные факторы риска развития когнитивной дисфункции, типичные для СД 2-го типа.

Одним из наиболее актуальных аспектов нарушения когнитивных функций при СД, изучаемым в последние годы, является взаимосвязь СД с БА, так как показано, что инсулин влияет на образование бета-амилоида и фосфорилирование тау-протеина, играющих важную роль в формировании процессов нейродегенерации при БА.

Биохимические и молекулярные механизмы, приводящие к патологии клеток, достаточно хорошо изучены, и имеется стройная теория, объясняющая причину их повреждения при СД в первую очередь оксидативным стрессом [43]. Считается, что оксидативный стресс нарушает структуру митохондриальной ДНК, активируя регенеративные полимеразы, которые блокируют основной механизм утилизации глюкозы в клетках с накоплением промежуточных продуктов обмена. Именно промежуточные продукты обмена запускают основные механизмы клеточной патологии. К ним относятся активизация полиолового пути обмена глюкозы, протеинкиназы С, образование большого количества конечных продуктов избыточного гликирования (AGEs — Advanced Glycated End Products), образующих связи с рецепторными белками (Receptor Agglutinin Glucosylation — RAGEs) и нарушающих функции клеток, активизация ядерного фактора к В (NFκB), приводящая к изменению реологии крови. Показано, что при СД в периферической нервной ткани снижается активность антиоксидантных ферментов, поражается (утолщается) стенка сосудов микроциркуляторного русла и ухудшаются реологические свойства крови.

Оксидативный стресс присутствует при СД и в клеточных структурах головного мозга. В эксперименте на стрептозотоциновых крысах показано, что гипергликемия вызывает оксидативный стресс и снижение активности антиоксидантных ферментов (глутатиона и Mn-супероксиддисмутазы) в корковых и гиппокампальных митохондриях, а также каталазы [44, 45]. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что метаболические нарушения в головном мозге при СД включают активизацию полиолового пути, проявления оксидативного стресса и усиленное гликирование нейрональных протеинов [46]. Выявлено увеличение экспрессии RAGEs в нейронах и глиальных клетках, а также повреждение миелина белого вещества мозга у мышей с индуцированным СД и значимым снижением когнитивных функций [47]. В клетках гиппокампа также отмечено изменение активности NFκB и протеина S-100 (маркер нейронального повреждения). Эти данные свидетельствуют о том, что оксидатив-

ный стресс может запускать каскад процессов, приводящих к нарушению кровотока и нейрональному повреждению.

В церебральных сосудах системы микроциркуляции отмечены утолщение базальной мембраны капилляров, регионарное изменение церебрального кровотока [48]. Микроскопия биоптатов головного мозга больных СД выявляет диффузную диабетическую ангиопатию (утолщение базальной мембраны капилляров), МРТ — атрофические изменения и очаги ишемического размягчения мозговой ткани [11, 49]. Хроническая гипергликемия сопровождается реологическими нарушениями из-за активизации протеинкиназы С и транскрипции NF-κB.

Существует предположение, что плохой метаболический контроль СД может нарушать функцию нейротрансмиттеров в головном мозге [50]. Результаты некоторых исследований подтверждают такую возможность. В эксперименте показано изменение синаптической пластичности в нейронах, богатых рецепторами к N-метил-D-аспартату (NMDA), что может обусловить нарушение обучения при СД [51]. Также выявлены следующие нейрохимические изменения в ткани мозга экспериментальных животных с СД: снижение уровня ацетилхолина, нарушение обмена серотонина, уменьшение активности дофамина, повышение концентрации норадреналина [52].

Дефицит инсулина и инсулинорезистентность могут играть непосредственную роль в развитии поражения тканей головного мозга. Известно, что на мембранах нейронов гипоталамической области и лимбической системы, включая гиппокамп, имеются рецепторы к инсулину. Инсулин может поступать в структуры головного мозга путем активного транспорта через гематоэнцефалический барьер и синтезироваться локально в тканях церебральных структур [53]. Инсулин не только регулирует метаболизм глюкозы в нейронах головного мозга, но и является медиатором нейротрофических эффектов, усиливает обмен моноаминов и снижает холинергическую активность в нейронах стриатума [54]. Возможно, инсулин напрямую влияет на когнитивную функцию. Полагают, что инсулин необходим в процессе консолидации информации, так как в гиппокампе глюкоза проникает в клетку активно (инсулинзависимо), что повышает энергетический потенциал нейронов [55]. В эксперименте показано, что в процессе обучения повышается содержание РНК инсулиновых рецепторов в головном мозге [56]. Обращает на себя внимание различие в поступлении инсулина в ЦНС при СД 1-го и 2-го типа. Транспорт инсулина через гематоэнцефалический барьер повышен при СД 1-го типа и снижен при СД 2-го типа. Связь инсулина с инсулиновыми рецепторами не нарушена при СД 1-го типа и страдает при СД 2-го типа (инсулинорезистентность).

Определенную роль в патогенезе когнитивной дисфункции при СД играют сосудистые изменения, связанные с нарушением метаболизма глюкозы. У больных СД часто возникают лакунарные инфаркты вследствие поражения мелких церебральных артерий, в основном клинически «немые», чаще подкорковой локализации [49]. Клинически «немые» инфаркты при СД по мере увеличения их числа проявляются когнитивными нарушениями дисрегуляторного характера, связанными с разобщением коры лобных долей и подкорковых структур головного мозга. Провести грань между дисметаболическими и сосудистыми нарушениями при ДЭ в этой ситуации бывает крайне сложно.

Рассматривая представленные в литературе результаты экспериментальных и клинических исследований, можно сделать выводы об основных патогенетических механизмах формирования ДЭ. Во-первых, гипергликемия приводит к метаболическим нарушениям, связанным с оксидативным стрессом, в нейронах головного мозга [57]. Во-вторых, при СД играют роль недостаток инсулина и инсулинорезистентность в мозговой ткани. В-третьих, патология мозговой ткани дополнительно возникает в результате поражения сосудов микроциркуляторного русла и нарушения реологии крови [58].

Считается, что структурно-функциональное состояние головного мозга при СД отражает изменения, происходящие в мозге в процессе нормального старения, и ДЭ следует рассматривать как «ускоренное старение мозга». Действительно, церебральная атрофия, диагностируемая на основании расширения борозд и/или увеличения боковых желудочков, типична для больных СД, что позволяет предполагать более быстрое «старение мозга» при СД [11, 59]. Действие СД на головной мозг более выражено в пожилом возрасте, когнитивный дефект, данные нейровизуализации при СД похожи на таковые при старении мозга, это позволяет предположить, что биохимия старения мозга и СД могут быть связаны. В самом деле, некоторые патологические механизмы, которые вовлечены в патогенез ДЭ (оксидативный стресс, неферментативное гликирование белков, ишемия), играют определенную роль в старении мозга. Во всяком случае в клетках периферической крови у больных СД 2-го типа обнаружены мутации митохондриальной ДНК, которые могут аккумулировать процессы старения [60]. Согласно другому предположению, СД способствует развитию нейродегенеративного процесса, характерного для БА, пусковым механизмом которого является нарушение метаболизма инсулина в головном мозге [40].

В 1965 г. E. Reske-Nielsen и соавт. сообщили о нейропатологических находках при посмертном исследовании 16 молодых пациентов, длительно страдавших СД 1-го типа. Они выявили фиброз оболочек, ангиопатию, псевдокальцинозы и выраженную диффузную дегенерацию белого и серого вещества и сделали заключение, что эти патологические изменения — результат СД и могут быть обозначены как ДЭ. Необходимо отметить, что из 16 пациентов, отобранных для этого исследования, 14 имели симптомы неврологических заболеваний, а 6 — нарушения памяти, что ставит под сомнение связь выявленных изменений исключительно с нарушением метаболизма или поражением только сосудов микроциркуляторного русла. При исследовании 7579 аутопсий найдено, что СД ассоциирован со значительной распространенностью инфарктов мозга во всех возрастных группах [61].

В исследовании Утрехтской группы изучения ДЭ проведено сопоставление когнитивных функций и данных МРТ головного мозга у 113 пациентов с СД 2-го типа и 51 здорового [49]. Показано, что имеется обратная корреляция между когнитивными функциями и плотностью белого вещества мозга, атрофией мозга и наличием очагов в веществе мозга, строго ассоциированная с уровнем HbA1 и длительностью СД.

При магнитно-резонансной компьютерной морфометрии у больных с СД 1-го типа выявлено снижение плотности серого вещества в лобных и теменных долях, что сочеталось с наличием у больных пролиферативной ретинопатии. Таким

образом, при СД 1-го типа возникает не только поражение проводников головного мозга, но и корковая атрофия [62].

Измерение латенции вызванных потенциалов ранее широко использовалось для тестирования функциональной сохранности ЦНС у больных СД. Увеличение латенции вызванных потенциалов указывает на нарушение проведения возбуждения в ЦНС. Вместе с тем наличие диабетической полиневропатии снижает возможность однозначной трактовки полученных результатов и может объяснить существенную вариабельность результатов различных исследований, так как в большинстве исследований находят значительную задержку проведения в периферическом звене соматосенсорного пути [63]. При изучении слуховых и зрительных вызванных потенциалов головного мозга возникают аналогичные сомнения.

С помощью исследования когнитивных вызванных потенциалов можно получить представление об электрической активности головного мозга при выполнении умственной работы. Во время тестирования больному предлагается опознать слуховой или, реже, зрительный сигнал и нажать на кнопку. Исследуют поздние компоненты возникающих в мозге сигналов (латенция волны P300), которые, как считается, отражают скорость нейрональной активности, поддерживающей информационные процессы. В наибольшей степени этот потенциал отражает состояние внимания пациента, что является одним из показателей когнитивных функций. Показано увеличение латенции потенциала P300 у пациентов с СД 1-го и 2-го типа, что может быть нейрофизиологическим эквивалентом поражения высших мозговых функций [64].

Нарушения метаболизма инсулина в мозге при СД 2-го типа и БА имеют много общего, в то же время при СД 1-го типа такого сходства не наблюдается. Роль инсулина в патогенезе БА активно изучается. Так, рецепторы инсулина через систему вторичных мессенджеров связаны с нейронами, регулируемыми фосфорилирование тау-белка, который ассоциирован с микротрубочками, влияющими на продукцию нейрофибрилярных клубочков. Считается, что в процессе нормального старения количество инсулиновых рецепторов уменьшается, однако их плотность оказывается выше у больных БА, чем у пациентов контрольной группы аналогичного возраста. Вероятно, это свидетельствует о компенсаторной продукции рецепторов к инсулину в ответ на растущую с течением болезни инсулинорезистентность [65]. Концентрация инсулина в цереброспинальной жидкости у пациентов с БА снижена по сравнению с таковой у здоровых, а в крови, наоборот, несколько повышена [66]. Активность инсулинразрушающего фермента в ткани мозга также снижена у больных БА, особенно у носителей патологического гена *APOE-4*. Этот фермент также участвует в метаболизме внутри- и внеклеточного бета-амилоида [67]. Некоторые авторы [68, 69] рассматривают БА как «инсулинорезистентное состояние головного мозга», другие и вовсе предлагают отнести БА к СД 3-го типа, при котором инсулинорезистентность реализуется на уровне головного мозга и клинически проявляется деменцией. L.S. Honig и R. Mayeux [70] при изучении взаимосвязи сердечно-сосудистых факторов риска с частотой БА (2001) проводили стратификацию по каждому из следующих факторов: АГ, СД 2-го типа и заболевания сердца. При этом только СД оказался независимым фактором, влияющим на возникновение БА при отсутствии инсульта. Еще одно крупное исследование, проведенное в

Швеции Е. Рёнпетаа и соавт. (2008), подтвердило наличие связи между БА и СД. В исследование было включено 2269 человек. В возрасте 50 лет они прошли скрининг на СД 2-го типа, при этом наряду с оценкой гликемии определяли уровень инсулина в крови. Средняя продолжительность наблюдения — 32 года. В результате в 102 случаях диагностирована БА, в 57 — сосудистая деменция и в 235 — другие когнитивные нарушения различной степени выраженности. Обнаружено, что у пациентов, у которых определялся низкий уровень секреции инсулина, риск развития БА был в полтора раза выше, чем у тех, кто не имел нарушений инсулинового обмена. Более того, корреляция между БА и СД была сильнее, если ген *APOE-4* отсутствовал. Продолжительная гипергликемия является этиологическим фактором для сосудистых диабетических осложнений, и это увеличивает генерацию AGEs, которые также вовлечены в патогенез БА. Имеются данные о взаимодействии AGEs, возникающих из глицеральдегида (Glycer-AGE), которые являются основными составляющими токсических AGEs, с рецепторами AGEs, возникающими при генерации оксидативного стресса в различных типах клеток, которые определяют патологические изменения при сосудистых диабетических осложнениях и БА. Недавно показано, что Glycer-AGE вызывают апоптоз клеток в культуре кортикальных нейронов. Кроме того, нейротоксическое действие диабетической плазмы на нейрональные клетки блокируется нейтрализующими антителами направленными против эпитопов Glycer-AGE. В мозге больного БА Glycer-AGE находятся в цитозоле нейронов гиппокампа, что позволяет предположить, что Glycer-AGE вовлечены в патогенез БА [71]. Депозиты амилоидных агрегатов и гиперфосфорилированного тау-протеина, которые являются маркерами БА, обнаружены в дегенерирующих бета-клетках островков поджелудочной железы у пациентов с СД 2-го типа, что может играть ключевую роль в патогенезе этих двух заболеваний. Считается, что это может быть связано с так называемым островково-мозговым протеином 1 (islet brain protein 1 — IB1), который преимущественно экспрессируется в головном мозге и островковом аппарате поджелудочной железы и регулирует активность с-Jun NH(2)-terminal-киназы (JNK). Активность JNK повышена в сплетениях нейрофибрилл мозговых клеток при БА и бета-клеток при СД 2-го типа, что приводит к ускорению апоптоза в этих клеточных структурах, возможно, определяя общие молекулярные механизмы развития БА и СД 2-го типа [72].

Возможно, СД влияет на энзимные системы, обеспечивающие освобождение клеток мозговых структур и эндотелия мозговых сосудов от амилоидного бета-протеина (Abeta), снижая их активность и приводя к развитию БА и церебральной амилоидной ангиопатии. Высокий уровень Abeta найден в головном мозге больных СД и животных с индуцированным СД, в то же время активность Abeta-деградирующих энзимов (неприлизина, эндотелин-конвертирующего и инсулин-деградирующего) в головном мозге крыс со стрептозотоциновым СД была снижена [73]. В другом крупном исследовании, проведенном в Канаде (С. McKnight и соавт.), напротив, обнаружена высокодостоверная связь СД 2-го типа с риском развития сосудистой деменции, но не с БА или деменцией смешанного характера. В течение 5 лет проводилось наблюдение за 5574 пожилыми канадцами (Canadian Study of Health and Aging, 1991—1996 гг.), у которых отсутствовали когнитивные нарушения к момен-

ту начала исследования. Была выявлена связь между СД и сосудистой деменцией (ОР 2,03; 95% ДИ 1,15—3,57), а также между СД и сосудистыми когнитивными расстройствами, не достигающими степени деменции (ОР 1,68; 95% ДИ 1,01—2,78). Сходный результат получила другая группа ученых: СД в 2 раза увеличивает риск сосудистой деменции и не влияет на вероятность развития БА. Еще в одном исследовании, в котором участвовало более 1700 человек старше 60 лет, выявлено, что сочетание СД 2-го типа и инсульта увеличивает риск сосудистой деменции в 8 раз [74].

Общий уровень церебрального кровотока, измеренный с помощью ксенона, снижен у пациентов с СД. Интересно, что уровень церебрального кровотока у пациентов с СД и БА на стадии клинически выраженной деменции имеет схожие параметры. Пациенты с СД имеют в 4 раза больший риск ишемического инсульта, чем в популяции. Как правило, инсульт у пациентов с СД возникает в более раннем возрасте, имеет более серьезный прогноз и сопряжен с высокой летальностью и большим процентом инвалидизации. Так, в крупном исследовании, проведенном в США, из 3050 пациентов старше 65 лет 690 страдали СД и имели большую частоту ишемического инсульта и смертность от этого заболевания, чем пациенты без СД. Предикторами инсульта в группе больных СД были: высокое АД, фибрилляция предсердий, каротидный стеноз, низкий уровень метаболического контроля и предшествующие инсульты. В исследовании PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study, 1997) показано, что риск ишемического инсульта на 35% выше у больных СД. Частота инвалидизации через 3 мес после инсульта также была значительно выше у пациентов с СД. Исход инсульта в некоторой степени определяется уровнем гликемии на момент сосудистой катастрофы. Так, даже незначительное повышение уровня глюкозы (>8,6 ммоль/л) влияет на степень восстановления. Одним из потенциальных механизмов, посредством которого гипергликемия может усугублять ишемическое повреждение, является накопление лактата, приводящее к развитию внутриклеточного ацидоза. Другим механизмом является накопление глутамата — возбуждающего нейротрансмиттера, приводящего к нейрональному повреждению. СД ассоциируется с увеличением распространенности АГ и цереброваскулярных заболеваний. АГ вызывает нарушение когнитивных функций у пациентов старшего возраста как с СД, так и без него. При СД гемодинамические нарушения включают регионарные нарушения в церебральном кровотоке и нарушения мозговой вазореактивности. Церебральная вазореактивность и сопутствующие изменения кровотока — важные компенсаторные механизмы во время таких состояний, как гипогликемия, низкое АД, гипоксия и гиперкапния. Потеря этих компенсаторных механизмов может оказать вредное воздействие на мозг. Перенесенные инсульты затрудняют диагностику ДЭ, поскольку в этом случае в клинической картине доминирует очаговое поражение мозга.

Развитие гипогликемических эпизодов более характерно для больных СД 1-го типа, однако зачастую встречается и у пациентов с СД 2-го типа, особенно у тех, кто получает инсулин. Легкая гипогликемия характеризуется главным образом вегетативными симптомами, такими как ощущение голода, озноб, тремор, диффузный гипергидроз. При более тяжелой гипогликемии развивается выраженный электролитный дисбаланс, который может вызывать нарушение со-

знания, эпилептические припадки и др. Выраженная гипогликемия требует неотложной помощи в условиях реанимационного отделения. Можно предположить, что эпизоды продолжительной и выраженной гипогликемии могут негативно влиять на когнитивные функции. Однако данные большинства исследователей не подтверждают этого предположения. Так, известно, что активная инсулинотерапия в 3 раза повышает риск развития гипогликемических состояний. В 1996 г. в исследовании DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) проведено когортное долговременное наблюдение (на протяжении 6,5 года) за 1441 пациентом, страдающим СД 1-го типа, целью которого было оценить влияние интенсивной гипогликемической терапии на развитие микроваскулярных осложнений. Не обнаружено отчетливой связи между эпизодами гипогликемии и когнитивными нарушениями. Сходные результаты получены в исследовании SDIS (Stockholm Diabetes Intervention Study) [75]. Показано, что даже несколько эпизодов тяжелой гипогликемии, требующих активного лечения, не утяжеляют когнитивный дефицит. Считается, что головной мозг защищен от гипогликемии следующим механизмом: как только уровень гликемии становится ниже предельно допустимого, изменяются местный кровоток и метаболизм, в качестве источника энергии используются аминокислоты и кетоновые тела [76].

Таким образом, в настоящее время, несмотря на растущую актуальность проблемы поздних диабетических осложнений, в частности ДЭ, связанную с эпидемическим ростом заболеваемости СД, остается большое число вопросов, требующих уточнения. До сих пор нет однозначного вывода относительно семиотики когнитивных нарушений при СД, недостаточно данных об их распространенности и степени тяжести. Знание механизмов формирования когнитивных расстройств при СД, роли клинических и социальных факторов в генезе этих нарушений позволит разработать стратегию их профилактики и патогенетического лечения у больных СД.

Гликемический контроль, возможно, играет двойную роль в предотвращении церебральных осложнений при СД 1-го типа. Обнаружено, что плохой гликемический контроль, приводящий к увеличению значений HbA1c, ассоциирован с когнитивной дисфункцией. В то же время интенсивная инсулинотерапия ассоциирована с увеличением частоты гипогликемий и может оказывать нежелательное побочное действие на мозг. Действительно, показано, что частота тяжелых гипогликемических эпизодов имеет обратную корреляцию с выполнением когнитивных тестов, но такая корреляция не выявляется постоянно. Так как хроническая гипергликемия и острая гипогликемия поражают мозг посредством различных механизмов, комбинация этих двух метаболических нарушений может быть другим источником изменчивости природы и тяжести когнитивных нарушений.

Интенсивная инсулинотерапия при СД 1-го типа с достижением нормогликемии уменьшает риск развития поздних осложнений (полиневропатия, нефропатия, ретинопатия). Возникает вопрос: как хороший гликемический контроль влияет на когнитивные функции? В долгосрочных международных исследованиях DCCT (10 лет) и EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications, 11 лет) не получено доказательств развития серьезных когнитивных нарушений по сравнению с нормой. Важно также то, что не найдено различий в когнитивных функциях между группами больных, получавших интенсивную (ИИ) и

традиционную (ТИ) инсулинотерапию. У больных, получавших ИИ, чаще наблюдалась тяжелая гипогликемия (896 эпизодов у 262 больных в группе ИИ против 459 эпизодов у 191 больного в группе ТИ), что, однако, не повлияло на когнитивные функции. Вместе с тем было показано, что более высокие значения HbA1c связаны со снижением психомоторной продуктивности и двигательной скорости ($p < 0,001$). Результаты исследования подчеркнули значение депрессии для выявления когнитивных нарушений: более выраженная депрессия коррелировала с нарушениями при выполнении тестов на обучение, кратковременную память и психомоторную продуктивность [77].

Гипергликемия, как известно, способствует развитию когнитивной дисфункции. Однако нет однозначного мнения, приводит ли коррекция показателей гликемии к улучшению когнитивных функций. Ряд исследователей выявляют позитивную связь между уровнем метаболического контроля и когнитивным статусом, в других работах такой связи не обнаружено. В исследовании T.J. Gradman и соавт. (1993) установлено, что коррекция показателей базальной гликемии и HbA1c с помощью ИИ в течение минимум 6 нед приводит к улучшению слухоречевой памяти и способности к обучению, тогда как показатели внимания и скорости восприятия значимо не изменяются. Влияние интенсивной терапии СД 2-го типа на слухоречевую память подтверждено и рядом других исследований. Согласно экспериментальным данным, уровень гипергликемии соотносится с гибелью кортикальных нейронов и нейронов гиппокампа, а также уменьшением количества синтезируемого ацетилхолина. Итоги многоцентрового проспективного исследования, проведенного в Великобритании, — UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) длительностью около 20 лет, в котором участвовало более 5000 больных СД 2-го типа, свидетельствуют о том, что снижение уровня HbA1c на 1% позволяет уменьшить на 21% все осложнения СД, на 35% микрососудистые осложнения, на 18% инфаркт миокарда, на 15% инсульт и на 25% смертность, связанную с СД [78–80].

Первостепенная задача профилактики когнитивных расстройств у больных СД 2-го типа — раннее выявление СД и его осложнений, поскольку в подавляющем большинстве исследований определялась позитивная связь между когнитивными нарушениями и длительностью СД, а также когнитивными нарушениями и уровнем метаболического контроля. Следует учитывать, что регресс микроваскулярных осложнений при СД 2-го типа после достижения адекватного метаболического контроля происходит спустя 8 лет, тогда как при дислипидемии и АГ — спустя 2–3 года. Сосудистая дисфункция, возможно, играет важную роль в развитии ДЭ. В эксперименте показано достоверное уменьшение церебрального кровотока и перфузии в гиппокампе и таламусе при использовании блокатора ангиотензин-превращающего фермента эналаприла. Это предполагает определенную роль нарушений циркуляции крови в развитии патологии мозговых структур и позволяет наметить возможные пути их коррекции [81]. Лечение когнитивных расстройств при СД определяется их степенью и проводится в соответствии с основными принципами терапии когнитивных нарушений. Применяют препараты нейрометаболического, сосудистого и антиоксидантного действия, а также нейротрансмиттерные средства, действующие на ацетилхолинергическую и глутаматергическую системы.

В настоящее время исследуется эффективность применения метаболитов инсулина при когнитивной дисфункции. Введение предшественника инсулина С-пептида в эксперименте достоверно уменьшает дефицит памяти и гибель клеток в гиппокампе. Доказано участие С-пептида в клеточной пролиферации и механизмах антиапоптоза. Обсуждается возможность применения С-пептида в качестве потенциально эффективной терапии когнитивных нарушений при СД 1-го типа [82]. Еще один гормон в мозге обладает нейропротективным эффектом — это глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП 1). ГПП 1 продуцируется нейронами, а также попадает с кровью через гематоэнцефалический барьер. Рецепторы к ГПП 1 обнаружены в гипоталамических ядрах, таламусе, стволе, подкорковых ядрах. Неясно, что является стимулом для активизации ГПП 1, но доказан факт его участия в реализации пищевого поведения, подобно инсулину, в процессах деления, роста и дифференциации клеток.

В эксперименте показано положительное влияние на мнестические функции глутазона, который является агонистом рецепторов, активируемых пролифератором пероксином (PPAR-гамма и PPAR-альфа). Активация ядерных рецепторов PPAR модулирует транскрипцию ряда генов, чувствительных к инсулину и контролирующим уровень глюкозы. При этом препарат способен проникать через гематоэнцефалический барьер и действовать на рецепторы головного

мозга. Глутазон — аналог препаратов, применяемых для лечения СД, авандии и актоса, однако они действуют только на PRAR-рецепторы. Наибольший эффект в отношении когнитивных функций ожидается у препарата, стимулирующего PPAR-дельта-рецепторы. Таким образом, вероятно, в будущем можно ожидать появления новой патогенетической терапии когнитивных нарушений при СД 2-го типа.

Экспериментальные данные свидетельствуют о возможности использования N-ацетилцистеина для коррекции патологии митохондриального аппарата в нейронах головного мозга, обусловленной оксидативным стрессом [83]. Необходимо также оценивать эмоциональный статус пациентов. Доказано, что лечение депрессии улучшает функциональный статус, даже несмотря на устойчивые показатели HbA1c.

Наиболее перспективным для лечения больных СД с поражением нервной системы является актовегин — препарат с метаболическим (антиоксидантное и антигипоксикантное) действием. Лечение инфузиями актовегина и таблетированным актовегином оказывало положительное влияние на функциональное состояние периферических нервов, когнитивные функции у больных СД с ЛКР и УКР, улучшало общую психическую активность, концентрацию внимания, интеллектуальную гибкость, устойчивость запоминания, воспроизведение информации и регуляцию психической деятельности [84, 85].

ЛИТЕРАТУРА

1. Чугунов П.А., Семенова И.В. Сахарный диабет и когнитивные нарушения. Сахарн диабет 2008;1:61—8.
2. McGuire L.C., Ford E.S., Ajani U.A. The impact of cognitive functioning on mortality and the development of functional disability in older adults with diabetes: the second longitudinal study on aging. BMC Geriatrics 2006;6(8):58—62.
3. Biessels G.J. Cerebral complications of diabetes: clinical findings and pathogenetic mechanisms. Neth J Med 1999;54:35—45.
4. Ryan C.M., Geckle M.O. Circumscribed cognitive dysfunction in middle-aged adults with type 2 diabetes. Diabetes Care 2000;23:1486—93.
5. Manschot S.M., Biessels G.J., de Valk H. et al. Metabolic and vascular determinations of impaired cognitive performance and abnormalities of brain magnetic resonance imaging in patients with type 2 diabetes. Diabetologia 2007;50(11):2388—97.
6. De Bresser J., Reijmer Y.D., van der Berg E. et al. Microvascular determinants of cognitive decline and brain volume change in elderly patients with type 2 diabetes. Dement Geriatr Dis 2010;30(5):381—6.
7. Сосина В.Б., Захаров В.В., Яхно Н.Н. Неврологические когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом 2 типа. Неврол журн 2010;4.
8. Захаров В.В., Сосина В.Б. Когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом. Неврол журн 2009;4:54—8.
9. Bruce D.G., Casey G.P., Drange V. et al. Cognitive impairment, physical disability and depressive symptoms in older diabetic patients: the Fremantle Cognition in Diabetes Study. Diab Res Clin Pract 2003;61:59—67.
10. Gregg W.E., Brown A.A. Cognitive and physical disabilities and aging-related complications of diabetes. Clin Diab 2003;21:113—8.
11. Biessels G.J., van der Heide L.P., Kamal A. et al. Ageing and diabetes: implications for brain function. Eur J Pharmacol 2002;441:1—14.
12. Ott A., Stolk R.P., Hofman A. et al. Association of diabetes mellitus and dementia: the Rotterdam Study. Diabetologia 1996;39:1392—7.
13. Leibson C.L., Rocca W.A., Hanson V.A. et al. Risk of dementia among persons with diabetes mellitus: a population-based cohort study. Am J Epidemiol 1997;145:301—8.
14. Scott R.D., Kritiz-Silverstein D., Barrett-Connor E. et al. The association of non-insulin-dependent diabetes mellitus and cognitive function in an older cohort. J Am Geriatr Soc 1998;46:1217—22.
15. Lindeman R.D., Romero L.J., LaRue A. et al. A biethnic community survey of cognition in participants with type 2 diabetes, impaired glucose tolerance, and normal glucose tolerance: the New Mexico Elder Health Survey. Diab Care 2001;24:1567—72.
16. Cosway R., Strachan M.W., Dougall A. et al. Cognitive function and information processing in type 2 diabetes. Diab Med 2001;18:803—10.
17. Строков И.А., Моргоева Ф.Э., Строков К.И. и др. Терапевтическая коррекция диабетической полиневропатии и энцефалопатии Актовегином. РМЖ 2006;9:698—703.
18. Augustina M.A., Brands A.M. et al. Cerebral dysfunction in type 1 diabetes: effects of insulin, vascular risk factors and blood-glucose levels. Eur J Pharmacol 2004;490:159—68.
19. Grodstein F., Chen J., Wilson R.S. et al. Type 2 diabetes and cognitive function in community-dwelling elderly women. Diab Care 2001;24:1060—5.
20. Curb J.D., Rodriguez B.L., Abbott R.D. et al. Longitudinal association of vascular and Alzheimer's dementias, diabetes, and glucose tolerance. Neurology 1999;52:971—5.
21. Kanaya A.M., Barrett-Connor E., Gildengorin G. et al. Change in cognitive function by glucose tolerance status in older adults: a 4-year prospective study of the Rancho Bernardo study cohort. Arch Int Med 2004;164:1327—33.
22. Kalmijn S., Feskens E.J.M., Launer L.J. et al. Glucose intolerance, hyperinsulinaemia and cognitive function in a general population of elderly men. Diabetologia 1995;38:1096—102.
23. Asimakopoulou K., Hampson S.E. Cognitive functioning and self-management in older people with diabetes. Diab Spectr 2002;15:116—21.
24. Hassing L.B., Hofer S.M., Nilsson S.E. et al. Comorbid type 2 diabetes mellitus and hypertension exacerbates cognitive decline: evidence from a longitudinal study. Age and Ageing 2004;33:355—61.
25. Posner H.B., Tang M.-X., Luchsinger J. The relationship of hypertension in the elderly to AD, vascular dementia, and cognitive function. Neurology 2002;58:1175—81.
26. Елфимова Е.В., Коркина М.В. Сахарный диабет и депрессия. Журн неврол и психи-

- арт 2003;12:66—70.
27. Peyrot M., Rubin R.R. Levels and risks of depression and anxiety symptomatology among diabetic adults. *Diab Care* 1997;20:585—90.
 28. Anderson R.J., Freedland K.E. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diab Care* 2001;24(6):1069—78.
 29. Котов С.В., Рудакова И.Г., Исакова Е.В. Энцефалопатия у больных сахарным диабетом II типа. Клиника и лечение. *Неврол журн* 2001;3:35—7.
 30. Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике. *Неврол журн* 2006;11(Прил. 1):4—12.
 31. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. Деменции: Рук-во для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2011;264 с.
 32. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте. Метод. пособ. для врачей. М., 2005;71 с.
 33. Локшина А.Б., Захаров В.В. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии. *Неврол журн* 2006;11(Прил. 1):57—64.
 34. Ryan C.M., Williams T.M. Effects of insulin-dependent diabetes on learning and memory efficiency in adults. *J Clin Exp Neuropsychol* 1993;15:685—700.
 35. Strachan M.W.J., Deary I.J., Ewing R.M.E. et al. Is type II diabetes associated with an increased risk of cognitive dysfunction? A critical review of published studies. *Diab Care* 1997;20:438—45.
 36. Kold C.T., Seaquist E.R. Cognitive dysfunction and diabetes mellitus. *Endocrin Rev* 2008;29(4):494—511.
 37. Gregg E.W., Engelgau M.E., Narayan K.M.V. Cognitive decline, physical disability, and other unappreciated outcomes of diabetes and aging. *BMJ* 2002;325:916—7.
 38. Arvanitakis Z., Wilson R.S., Schneider J.A. et al. Diabetes mellitus and progression of rigidity and gait disturbance in older persons. *Neurology* 2004;63(6):996—1001.
 39. Tamara B., Harris L., Lenore J. et al. Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik Study: Multidisciplinary Applied Phenomics. *Am J Epidemiol* 2007;165(9):1076—87.
 40. Luchsinger J.A., Tang M.X., Stern Y. et al. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer's disease and dementia with stroke in a multiethnic cohort. *Am J Epidemiol* 2001;154:635—41.
 41. Miles W.R., Root H.F. Psychological tests applied in diabetic patients. *Arch Int Med* 1922;30:767—77.
 42. Reske-Nielsen E., Lundbaek K., Rafeisen Q.J. Pathological changes in the cerebral and peripheral nervous system of young long-term diabetics. *Diabetic encephalopathy. Diabetologia* 1965;1:233—41.
 43. Brownly M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001;414:813—20.
 44. Cardoso S., Santos M.S., Seica R. et al. Cortical and hippocampal mitochondria bioenergetics and oxidative status during hyperglycemia and/or insulin-induced hypoglycemia. *Biochim Biol Acta* 2010;1802:942—51.
 45. Makar T.K., Rimpel-Lamhaouar K., Abraham D.G. et al. Antioxidant defence systems in the brains of type II diabetic mice. *J Neurochem* 1995;65:287—91.
 46. Ryle C., Leow C.K., Donaghy M. Nonenzymatic glycation of peripheral and central nervous system proteins in experimental diabetes mellitus. *Muscle Nerve* 1997;20:577—84.
 47. Toth C., Schmidt A.M., Tuor U.I. et al. Diabetes, leukoencephalopathy and rage. *Neurobiol Dis* 2006;23:445—61.
 48. Mankovsky B.N., Metzger B.E., Molitch M.E. et al. Cerebrovascular disorders in patients with diabetes mellitus. *J Diab Compl* 1997;10:228—42.
 49. Manschot S.M., Augustina M.A., Brands A. et al. Brain magnetic resonance imaging correlates of impaired cognition in patients with type 2 diabetes. *Diab Care* 2006;55:1106—13.
 50. Biessels G.J., Kappelle A.C., Bravenboer B. et al. Cerebral function in diabetes mellitus. *Diabetologia* 1994;37:643—50.
 51. Kamal A., Biessels G.J., Urban I.J. et al. Hippocampal synaptic plasticity in streptozotocin-diabetic rats: impairment of long-term potentiation and facilitation of long-term depression. *Neurosci* 1999;90:737—45.
 52. Welsh B., Wecker L. Effects of streptozotocin-induced diabetes on acetylcholine metabolism in rat brain. *Neurochem Res* 1991;16:453—60.
 53. Seaquist E.R., Damberg G.S. et al. The effect of insulin on in vivo cerebral glucose concentrations and rates of glucose transport/metabolism in humans. *Diabetes* 2001;50:2203—9.
 54. Bingham E.M., Hopkins D., Smith D. et al. The role of insulin in human brain glucose metabolism: an 18-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography study. *Diabetes* 2001;51:3384—90.
 55. Freychet P. Insulin receptors and insulin actions in the nervous system. *Diab Metab Res Rev* 2000;16(6):390—2.
 56. Gispen W.H., Biessels G.J. Cognition and synaptic plasticity in diabetes mellitus. *Eur J Pharmacol* 2000;223:656—8.
 57. Niiya Y., Abumiya T., Shichinohe H. et al. Susceptibility of brain microvascular endothelial cells to advanced glycation end products-induced tissue factor upregulation is associated with intracellular reactive oxygen species. *Brain Res* 2006;1108:179—87.
 58. Kold C.T., Seaquist E.R. Cognitive dysfunction and diabetes mellitus. *Endocrin Rev* 2008;29(4):494—511.
 59. Araki Y., Nomura M., Tanaka H. et al. MRI of the brain in diabetes mellitus. *Neuroradiol* 1994;36:101—3.
 60. Nomiya T., Tanaka Y., Hattori N. et al. Accumulation of somatic mutation in mitochondrial DNA extracted from peripheral blood cells in diabetic patients. *Diabetologia* 2002;45(11):1577—83.
 61. Peress N.S., Kane W.C., Aronson S.M. Central nervous system findings in a tenth decade autopsy population. *Progr Brain Res* 1973;40:473—83.
 62. Wessels A.M., Simsek S., Remijnse P.L. et al. Voxel-based morphometry demonstrates reduced gray matter density on brain MRI in patients with diabetic retinopathy. *Diabetologia* 2006;49(10):2474—80.
 63. Ziegler D., Muhlen H., Dannehl K. et al. Tibial nerve somatosensory evoked potentials at various stages of peripheral neuropathy in type 1 diabetic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1993;56:58—64.
 64. Pozzessere G., Valle E., de Crignis S. et al. Abnormalities of cognitive functions in IDDM revealed by P300 event-related potential analysis. *Diabetes* 1991;40:952—8.
 65. Watson G.S., Craft S. The role of insulin resistance in the pathogenesis of Alzheimer's disease: implications for treatment. *CNS Drugs* 2003;17:27—32.
 66. Arvanitakis Z., Wilson R.S., Bienias J.L. et al. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Arch Neurol* 2004;61:661—6.
 67. Cassels C., Vega C. Chronically high blood glucose linked with cognitive impairment risk. *J Nutr Health Aging* 2006;10:293—5.
 68. Hoyer S. Is sporadic Alzheimer's disease the brain type of non-insulin dependent diabetes mellitus? A challenging hypothesis. *J Neural Trans* 1998;105:415—22.
 69. Hoyer S. The aging brain. Changes in the neuronal insulin/insulin receptor signal transduction cascade trigger late-onset sporadic Alzheimer disease (SAD). *J Neural Trans* 2002;109(7):991—1002.
 70. Honig L.S., Mayeux R. Natural history of Alzheimer's disease. *Aging (Milano)* 2001;13(3):171—82.
 71. Takeuchi M., Yamagishi S. Involvement of toxic AGEs (TAGE) in the pathogenesis of diabetic vascular complications and Alzheimer's disease. *J Alzheim Dis* 2009;16(4):845—58.
 72. Beeler N., Riederer B.M., Waeber G. et al. Role of the JNK-interacting protein 1/Islet brain 1 in cell degeneration in Alzheimer disease and diabetes. *Brain Res Bull* 2009;80:274—81.
 73. Liu Y.W., Liu L., Lu S.S. et al. Impaired amyloid beta-degrading enzymes in brain of streptozotocin-induced diabetic rats. *J Endocrin Invest* 2010; PubMed, PMID 20414044.
 74. Haan M., Mungas D.M., Gonzalez H.M. Prevalence dementia in older latinos: the influence of diabetes mellitus, stroke and genetic factors. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:169—77.
 75. Reichard P., Britz A., Cars I. et al. The Stockholm Diabetes Intervention Study (SDIS): 18 months' results. *Acta Med Scand* 1988;224(2):115—22.
 76. Nathan D.M., Cleary P.A., Backlund J.Y. et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643—53.

77. The DCCT/EDIC study research group. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Engl J Med* 2007;356:1842—52.
78. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS. *Br Med J* 1998;317:703—13.
79. UK Prospective Diabetes Study Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854—65.
80. UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837—53.
81. Manschot S.M., Biessels G.J., Cameron N.E. et al. Angiotensin converting enzyme inhibition partially prevents deficits in water maze performance, hippocampal synaptic plasticity and cerebral blood flow in streptozotocin-diabetic rat. *Brain Res* 2003;966(2):274—82.
82. Sima A.A., Li Z.G. The effect of C-peptide on cognitive dysfunction and hippocampal apoptosis in type 1 diabetic rats. *Diabetes* 2005;54:1497—505.
83. Kamboj S.S., Sandhir R. Protective effect of N-acetylcysteine supplementation on mitochondrial oxidative stress and mitochondrial enzymes in cerebral cortex of streptozotocin-treated diabetic rats. *Mitochondrion* 2011;11(1):214—22.
84. Захаров В.В., Сосина В.Б. Применение антигипоксантов в лечении когнитивных нарушений у больных сахарным диабетом. *Неврол журн* 2008;5:39—43.
85. Ziegler D., Movsesyan L., Mancovsky B. et al. Treatment of symptomatic polyneuropathy with Actovegin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2009;32:1479—84.

О.С. Зайцев

Институт нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко РАМН, Москва

Нейропсихиатрические аспекты тяжелых повреждений мозга

Дана оценка состоянию отечественной нейропсихиатрии, приоритетным разработкам в области различных психопатологических синдромов при тяжелых повреждениях мозга. С позиций представления об организации психической деятельности во времени объяснены многие когнитивные и эмоциональные расстройства. Подчеркивается, что восстановление психической деятельности обеспечивается достижением преморбидных уровней межполушарного взаимодействия и функциональной асимметрии больших полушарий мозга. Обобщен опыт изучения, классификации и терапии различных психических нарушений, возникающих после тяжелых травм мозга. Сформулированы основные принципы психофармакотерапии и реабилитации пострадавших.

Ключевые слова: *нейропсихиатрия, черепно-мозговая травма, функциональная асимметрия, межполушарное взаимодействие, психофармакотерапия, нейрореабилитация.*

Контакты: *Олег Семенович Зайцев ozaitsev@nsi.ru*

Neuropsychiatric aspects of severe brain injuries

O.S. Zaitsev

N.N. Burdenko Institute of Neurosurgery, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The state-of-the-art of Russian neuropsychiatry and priority developments in different psychopathological syndromes in severe brain injuries are assessed. Many cognitive and emotional impairments are explained in terms of the idea on the organization of psychic activity over time. It is emphasized that to achieve the premorbid levels of an interhemispheric interaction and functional asymmetry of the cerebral hemispheres affords psychic activity recovery. The experience in investigating, classifying, and treating various mental disorders occurring after severe brain injuries is generalized. The basic principles of psychopharmacotherapy and rehabilitation of victims are stated.

Key words: *neuropsychiatry, brain injury, functional asymmetry, interhemispheric interaction, psychopharmacotherapy, neurorehabilitation.*

Contact: *Oleg Semenovich Zaitsev ozaitsev@nsi.ru*

Нейропсихиатрия — наука о диагностике и лечении психических нарушений, обусловленных патологией нервной системы. Эта дисциплина находится на стыке психиатрии, неврологии, нейрохирургии, нейрореаниматологии и нейрореабилитации и в последние годы стремительно развивается, опираясь на все более обширные и достоверные данные нейропсихологии, нейровизуализации и нейрохимии. Нейропсихиатрия воспринимается неоднозначно: с одной стороны, ее игнорируют и утверждают, что «нет такой специальности», с другой — неоправданно расширяют ее границы, обосновывая это тем, что «вся психопатология

опосредуется через мозг», но чаще всего нейропсихиатрию пытаются ограничить очень узкими рамками — исключительно смежными между неврологией и психиатрией заболеваниями, в основном эпилепсией и деменцией.

Любые, даже, казалось бы, сугубо неврологические признаки (парез, гиперкинез, тремор, фокальная судорога) имеют психопатологическую составляющую. Они различны по клинической сути и прогнозу и зависят от того, как пациент реагирует на этот феномен. Так, у правшей с преимущественным поражением правого полушария преобладают облегченное восприятие, преуменьшение значения симпто-