

На правах рукописи

Семенова Ия Владимировна

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ  
РАННИХ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У  
БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА С  
ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

14.00.03 – эндокринология

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**



Москва – 2009

Работа выполнена в Федеральном Государственном Учреждении  
Эндокринологический Научный Центр  
(директор – академик РАН и РАМН И.И.Дедов)

**Научный руководитель:** Доктор медицинских наук, профессор  
Шестакова Марина Владимировна

**Официальные оппоненты:** Доктор медицинских наук  
Суркова Елена Викторовна

Доктор медицинских наук, профессор  
Петунина Нина Александровна

**Ведущее учреждение:** ГОУ ВПО Московский Государственный  
медико-стоматологический университет

Защита диссертации состоится «25 » марта 2009 г. в 14 часов  
на заседании диссертационного совета Д 208.126.01  
в ФГУ Эндокринологический научный центр по адресу:  
117036, Москва, ул. Дм.Ульянова, д.11.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГУ Эндокринологический  
научный центр.

Автореферат разослан « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2009 г.

Ученый секретарь  
диссертационного Совета  
доктор медицинских наук, профессор

Трошина Е.А.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Сахарный диабет 2 типа (СД 2) характеризуется большой распространенностью сосудистой мозговой патологии, являющейся морфологическим субстратом когнитивных расстройств. Наиболее частыми клиническими формами цереброваскулярной патологии являются хронические расстройства мозгового кровообращения – хроническая ишемия мозга (ХИМ) (Гусев Е.И., и соавт., 2001). К моменту выявления СД 2 типа более 50-75% больных уже имеют артериальную гипертензию (АГ) и дислипидемию, что вносит вклад в развитие и прогрессирование цереброваскулярной патологии. Риск развития хронической ишемии мозга возрастает в 2-6 раз при сочетании СД 2 типа и АГ. Это обусловлено тем, что для СД 2 типа характерно наличие дополнительных специфических факторов риска ХИМ (Wada M, et al. 2007, Cheung N, et al. 2007 ). До настоящего времени проблема хронической цереброваскулярной патологии у больных сахарным диабетом 2 типа изучена недостаточно, отсутствует стратегия по максимально раннему выявлению ХИМ и своевременному лечению, не изучены ранние маркеры развития данной патологии при СД 2 типа с учетом современных представлений о ключевой роли дисфункции эндотелия и нарушений в системе гемостаза в формировании сосудистой мозговой патологии (Bauduceau B. et al., 2005, Bruce D.G. et al, 2008). Актуальность изучения ХИМ у больных СД 2 типа определяется не только высокой распространенностью ХИМ при данном заболевании, но и высоким риском острых сосудистых мозговых катастроф и тесной ассоциацией с развитием тяжелых когнитивных расстройств (Luchsinger J.A. et al., 2001). Ряд авторов предлагают внести когнитивные расстройства в перечень осложнений сахарного диабета 2 типа как частое и значимое осложнение (Cukerman T. et al. 2005). В клинической практике отсутствуют рекомендации по использованию доступных и информативных методов нейропсихологического тестирования для выявления ранних стадий сосудистых когнитивных расстройств у больных с сахарным диабетом 2 типа, тогда как смертность среди группы больных с легкими когнитивными расстройствами сосудистого генеза в 2,4 раза выше, чем у лиц соответствующей возрастной группы без таких нарушений (Purandare N, 2003). Принимая во внимание отсутствие очагового неврологического дефицита на начальных стадиях цереброваскулярной патологии, применение МРТ головного мозга, нейропсихологического тестирования и изучение сосудистых факторов риска представляется необходимым для выявления ранних и потенциально курабельных форм когнитивных расстройств у больных сахарным диабетом 2 типа с ХИМ.

**Цель исследования:** изучить клинико-диагностические особенности ранних когнитивных расстройств у больных СД 2 типа с хронической ишемией головного мозга, их ассоциацию с факторами сердечно-сосудистого риска.

### **Задачи исследования:**

1. Изучить особенности ХИМ и когнитивных расстройств у больных с СД 2 типа по данным МРТ головного мозга и нейропсихологического тестирования.
2. Оценить вклад в развитие ХИМ и когнитивных расстройств у больных СД 2 типа маркеров дисфункции эндотелия.
3. Изучить вклад нарушений системы гемостаза в развитие ХИМ и когнитивных расстройств.
4. Оценить связь диабетических микро- и макрососудистых осложнений с развитием ХИМ и когнитивных расстройств.
5. Изучить диагностическую роль нейронспецифических и глиальных белков у больных СД 2 типа с ХИМ и когнитивными расстройствами.
6. Оценить эффективность терапии гликозаминогликанами у больных СД 2 типа с ХИМ, когнитивными расстройствами и диабетической нефропатией на стадии микроальбуминурии.

**Научная новизна.** Впервые в Российской Федерации на основе МРТ-визуализации проведено изучение особенностей и частоты встречаемости ХИМ у больных СД 2 типа без очагового неврологического дефицита. Установлено, что бессимптомная ХИМ выявляется у подавляющего большинства больных СД 2 типа (96,8%). Ранние когнитивные расстройства выявляются у 81% этих пациентов. Впервые на основе валидированных нейропсихологических тестов представлена структура ранних когнитивных расстройств у больных СД 2 типа с ХИМ. На основе изучения широкого спектра сердечно-сосудистых факторов риска определены механизмы снижения когнитивных функций у больных СД 2 типа с ХИМ. Впервые показано, что препарат из группы гликозаминогликанов - сулодексид наряду с позитивным влиянием на течение диабетической нефропатии на стадии микроальбуминурии у больных СД 2 типа с ХИМ, улучшает когнитивные функции. Эти эффекты опосредованы благоприятным воздействием на эндотелий, профибринолитическим и антитромботическим действием препарата.

**Практическая значимость.** Полученные в работе данные позволяют расширить представление о когнитивных расстройствах у больных СД 2 типа с ХИМ. Показано, что пациенты с СД2 являются группой риска развития ХИМ и ранних когнитивных расстройств. Данные проведенного исследования позволяют рекомендовать применение нейровизуализации и простых и доступных нейропсихологических тестов для раннего выявления ХИМ и когнитивных расстройств.

Изученные потенциальные факторы риска развития ХИМ и когнитивных расстройств у больных СД2 являются основанием для назначения базисной многокомпонентной терапии,

направленной на различные звенья патогенеза.

Полученные данные об эффективности и безопасности присоединения гликозаминогликанов (сулодексид) к базисной терапии больных СД 2 типа с диабетической нефропатией на стадии микроальбуминурии и ХИМ с когнитивными расстройствами позволяют рекомендовать лечение данным препаратом с целью многофакторного воздействия на несколько сосудистых регионов.

**Апробация работы.** Основные положения диссертации доложены на межотделенческой конференции ФГУ ЭНЦ Росмедтехнологий 22.10.2008г. Результаты работы были представлены в виде докладов на: 43 конгрессе Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD, Амстердам, Нидерланды, 2007г, постерный доклад), 44 конгрессе Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD, Рим, Италия, 2008г, постерный доклад), на IV всероссийском диабетологическом конгрессе (19-21 мая 2008, Москва, устный доклад). По теме диссертации опубликовано 10 работ, из них 3 – в зарубежной печати.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 148 страницах машинописного текста, включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, главу собственных результатов, обсуждение и выводы, практические рекомендации. Список литературы содержит ссылки на 40 отечественных и 285 зарубежных источников. Работа содержит 22 таблицы, 10 рисунков.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В исследование было включено 126 человек с сахарным диабетом 2 типа, и 20 человек контрольной группы. Возраст обследуемых больных варьировал от 50 до 75 лет (средний возраст  $60,5 \pm 7,46$ ). Длительность сахарного диабета – от 1 до 25 лет. Контрольную группу составили пациенты без документированных сердечно-сосудистых заболеваний и нарушений углеводного обмена. Пациенты основной и контрольной группы были сопоставимы по полу, возрасту и уровню образования. Все обследованные пациенты были русскоговорящими и правшами. Обследование проводилось на базе специализированных отделений института Диабета ФГУ ЭНЦ.

**Клиническое обследование** включало сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование с оценкой антропометрических данных, измерение АД и ЧСС. Все обследованные были осмотрены окулистом (с офтальмоскопией глазного дна).

Нейропсихологическое тестирование осуществлялось на базе кафедры неврологии лечебного факультета РГМУ (зав. кафедрой академик РАМН Е.И.Гусев.) нейропсихологом с использованием стандартных валидированных тестов (Яхно Н.Н., 2004).

**Лабораторные обследования** проводились на базе биохимической лаборатории ФГУ ЭНЦ, зав. А.В.Ильин: Уровень HbA<sub>1c</sub> и биохимический анализ крови определялся на биохимическом анализаторе «Hitachi» (“Boehringer Mannheim” Германия). Определение уровня микроальбуминурии в утренней порции мочи определялся иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом анализаторе «Hitachi» (“Boehringer Mannheim” Германия) по методике производителя. Количественное определение уровня молекул адгезии и растворимой формы E- селектина проводились методом ELISA с использованием диагностических наборов «Human sICAM-1 (BMS201)», «Human sE-selectin (BMS205)», «Human sVCAM-1 (BMS232)» («Bender MedSystems») по методике производителя. Определение показателей высокочувствительного СРБ (hs-СРБ) проводилось твердофазным иммуноферментным методом с использованием латексных систем с помощью наборов «Roche Diagnostics» на аппарате «Hitachi» (“Boehringer Mannheim” Германия). Параметры коагулограммы (ПТИ, фибриноген, антитромбин3, тромбиновое время) и ряд параметров гемостаза (факторы VII, VIII, X, Фактор Виллебранда, протеины С и S) определяли на анализаторе гемостаза STA Compact (Diagnostica STAGO, Франция). Определение уровня тромбомодулина проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием наборов CD 141 Elisa Kit (Diacclone, Франция). Оптическую плотность измеряли на спектрофотометре Victor2 (Perkin Elmer, Финляндия). Определение уровня ингибитора активатора тканевого плазминогена (PAI-1) проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием наборов PAI-1 Antigen Elisa (Technoclone). Определение уровня эндотелина-1 проводилось из плазмы с ЭДТА методом иммуноферментного анализа с использованием наборов Biomedica (Biomedica Medizinprodukte GmbH & CoKG, Австрия). Определение гомоцистеина проводилось из плазмы с ЭДТА методом иммуноферментного анализа с использованием наборов Axis-Shield Diagnostics Ltd. Великобритания. Определение уровня тканевого активатора плазминогена (tpa) проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием наборов tPA Antigen (Technoclone). Определение уровня глиальных и нейронспецифических белков (NSE, белка S-100, GFAP) проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием наборов CanAg NSE EIA (CanAg Diagnostics, Швеция). Оптическую плотность измеряли на спектрофотометре Victor2 (Perkin Elmer, Финляндия). Определение параметров агрегации тромбоцитов исследовались методом анализа флуктуаций светопропускания, вызванных случайным изменением числа частиц в оптическом канале (турбидиметрический метод) на двухканальном лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов модели La-230 (НПФ Биола, Россия) в ЦНИЛ РГМУ.

**Инструментальные исследования:** Оценка состояния сонных артерий и измерение толщины интима - медиа общей сонной артерии осуществлялась по стандартной ультразвуковой методике, проводившейся с помощью аппарата «Sonos-5500» («Hewlett-Packard», США), оснащенного линейным датчиком с фазированной решеткой с частотой 7.0 МГц в отделении кардиологии ФГУ ЭНЦ. Суточное мониторирование АД проводилось на аппарате MEDITECH АВРМ 04 (Венгрия) в отделении кардиологии ФГУ ЭНЦ. (Зав.отделением - проф.Ан.А.Александров).

МРТ головного мозга проводилось в отделении МРТ ФГУ ЭНЦ, (зав.отделением - д.м.н. А.В.Воронцов). Локализация, характер и выраженность локальных и диффузных изменений головного мозга исследовались на МР-томографе Harmony ("Simens Magnetom Impact", Германия) с напряженностью поля в 1 Тл и следующими диагностическими последовательностями:

1. T1-SE (TR=400мс, TE=12мс, FA=70 град.), сагитальные срезы толщиной 3 мм, матрица 256X256 и фронтальные срезы толщиной 3 мм, матрица 256x256;
2. T2-SE (TR=4500мс, TE=99мс, FA=180 град.), аксиальные срезы толщиной 3-5 мм, матрица 256X256
3. Flair (TR=9000, TE=114 мс, FA=150 град.), аксиальные срезы толщиной 5 мм, матрица 256X256.

Качественная оценка включала выявление локальных и диффузных изменений интенсивности сигнала от головного мозга, количественная оценка выявленных изменений проводилась с помощью ряда методик по бальной системе - от 0 до 4 баллов (Liu С.К., 1992) (Fazekas F, 1987, Яхно Н.Н., 2001), (MacLulich A, 2004). Оценка ликворных пространств (линейные индексы желудочков) проводилась по методике, предложенной для КТ-исследований (Терновой С.К., 1991)

**Статистический анализ:** Оценка нормальности распределения количественных данных проводилась с применением теста Колмогорова-Смирнова и графическим методом. Распределение количественных данных представлялось следующими параметрами: среднее арифметическое ( $M$ )  $\pm$  стандартное отклонение (SD), медиана и [25 и 75 процентиля]. Качественные данные представлялись в форме абсолютного количества и относительной частоты (доли). Межгрупповые сравнения количественных переменных в организованных исследователем группах проводились с использованием однофакторного дисперсионного анализа (one-way ANOVA) или непараметрического критерия Крускала-Уоллиса. Далее использовались методы попарного сравнения (post-hoc): критерий Стьюдента или критерий U-Манна-Уитни. Категориальные данные анализировались с использованием точного критерия Фишера (для таблиц 2 x 2) или критерия Хи-квадрат. Выявление меры линейной

связи между параметрами проводилось с помощью вычисления коэффициента ранговой корреляции по Спирмену. При сравнении эффективности лечения применялись многомерный многофакторный дисперсионный и регрессионный анализы (процедура GLM – общая линейная модель). Устанавливался пороговый уровень  $\alpha$ -ошибки – 0,05. Учитывая поисковую специфику исследования, поправки на множественные сравнения не проводились. Анализ данных проводили с использованием программного пакета SPSS 13.0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

С целью изучения частоты хронической ишемии головного мозга у больных СД2 без очагового неврологического дефицита и определения у пациентов с подтвержденной ХИМ частоты выявления ранних когнитивных расстройств были обследованы 126 пациентов с сахарным диабетом 2 типа с различной длительностью заболевания: от 1 года до 25 лет (медиана 7[2;12]). Характеристика обследованных лиц приведена в таблице 1.

**Таблица 1.**

**Клиническая характеристика обследованных пациентов и лиц контрольной группы.**

Параметры	Группа больных СД 2 n=126	Контрольная группа n=20	p
Пол (м/ж)	42(33,4%)/84(66,6%)	5(25%)/15(75%)	0,123
Возраст (лет)	60,7 $\pm$ 7,0	58,7 $\pm$ 6,5	0,211
Образование: высшее среднее	93(73,8%) 33(26,2%)	15(75%) 5(25%)	0,431
HbA1c, (%)	7,8[7,1;8,7]	5,6[5,4;5,8]	<0,001
Наличие АГ, п / %	115 /91,3	0	<0,001
Длительность АГ, лет	10 [4;20]	0	<0,001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,7[28,3;32,5]	26,4[21,6;29,4]	0,003
САД среднее, мм.рт.ст.	137,60 $\pm$ 12,39	115,60 $\pm$ 12,17	<0,001
ДАД среднее, мм.рт.ст.	76,95 $\pm$ 8,69	64,87 $\pm$ 3,98	<0,001
ТИМ общей сонной артерии, мм	1,13 $\pm$ 0,22	0,98 $\pm$ 0,15	0,025
Экстракраниальный стеноз, п/ %	65/51,6	1/5	0,001
Диабетическая ретинопатия, п/%	69/54,8	0	<0,001
Диабетическая полинейропатия, п/%	61/48,4	0	<0,001
Диабетическая нефропатия, п/%	34/26,9	0	<0,001
ИБС, п/%	52/41,2	0	<0,001
Курение, п/%	20/15,8	1/5	0,399



По данным МРТ обследования у 96,8% (n=122) больных с СД 2 типа старше 50 лет, без клиники очаговых неврологических изменений и снижения привычной жизненной активности, были выявлены структурные изменения головного мозга, соответствующие ХИМ, что значимо отличалось от контроля (n=7, 35%),  $p<0,05$ . Четверо пациентов с СД 2 типа, вследствие отсутствия на МРТ изменений, характерных для ХИМ, из дальнейшего исследования были исключены.

Диффузные изменения перивентрикулярного белого вещества (лейкоареоз) у всех обследованных чаще всего были ограничены передними и /или задними перивентрикулярными областями. Локальные изменения глубинного белого вещества представлены мелкими, до 5 мм в диаметре изменениями, у 10 больных (8,2%) эти изменения носили сливающийся характер. Локальные изменения были неправильной формы, имели нечеткий контур, умеренно гиперинтенсивные на T2, гипо или изоинтенсивные на T1 взвешенных изображениях, что отражало наличие очагов глиоза. Изучение частоты выявления МРТ-маркеров ХИМ показало значимые различия группы больных СД2 с ХИМ по сравнению с группой контроля: лейкоареоз выявлен у 63,2% больных (контроль- 15%,  $p=0,005$ ), локальные изменения - у 65,8% (контроль - 15%,  $p=0,004$ ), расширение периваскулярных пространств - у 95,1% (контроль - 30%,  $p=0,002$ ). У 50 больных СД2 с ХИМ (40,9%) одновременно были представлены все три исследуемых маркера.

По данным МРТ, выраженность всех изучаемых структурных изменений, оцененная по бальной методике, также была значимо выше в группе больных СД 2 типа с ХИМ в сравнении с группой контроля: изменения, выраженность которых определялась как четыре и три балла составляли: для лейкоареоз 30,3% ( $p=0,005$ ), для локальных изменений - 33,6% ( $p=0,004$ ), для расширенных периваскулярных пространств - 67,2% ( $p=0,002$ ). Сравнение групп показало, что по всем проведенным нейропсихологическим тестам больные СД 2 типа с ХИМ значимо отличаются от контроля (таблица 2).

Таблица 2.

**Показатели когнитивных тестов в группе больных СД 2 типа с ХИМ  
и контрольной группе.**

<b>Показатель, баллы</b>	<b>Группа больных СД2 n=122</b>	<b>Группа контроля n=20</b>	<b>p</b>
<b>ММСЕ, суммарный балл (min-max)</b>	27,33±1,75 27 [26;29] 24 - 30	28,75±1,16 29 [28;30] 27 - 30	<0,001
<b>БТЛД, суммарный балл</b>	16,08±1,60 16 [15;17]	17,20±1,06 17,5 [17;18]	0,01
<b>Тест рисования часов</b>	7,6±1,9 8 [6;9]	8,95±1,28 9 [8,25;10]	0,02
<b>Тест 10 слов первое повторение</b>	5,58±1,37	7,0±0,94	<0,001
<b>Тест 10 слов второе повторение</b>	6,74±1,43	7,58±1,26	0,044
<b>Тест 10 слов третье повторение</b>	7,71±1,29	8,21±1,03	0,235
<b>Тест 10 слов четвертое повторение</b>	7,78±1,36	8,42±1,01	0,055
<b>Тест 10 слов пятое повторение</b>	7,93±1,33	8,79±0,79	0,014
<b>Тест 10 слов через час</b>	6,21±1,62	8,12±1,55	0,001
<b>Тест Шульте 1</b>	52,3±17,5	37,4±4,1	0,028
<b>Тест Шульте 2</b>	50,6±14,1	36,2±8,2	0,009
<b>Тест Шульте 3</b>	50,6±14,6	36,3±4,6	0,012
<b>Тест Шульте 4</b>	51,0±14,2	34,8±5,8	0,004
<b>Тест Шульте 5</b>	53,2±15,9	35,6±7,6	0,005

Изменения в нейропсихологических тестах у пациентов с СД 2 типа в основном затрагивали краткосрочную и долгосрочную память, праксис, зрительно-пространственную ориентацию. Достоверно чаще снижение когнитивных функций у больных СД 2 типа по сравнению с группой контроля того же возраста выявлялось по данным теста ММСЕ (OR 6.63, CI 95% 1,95; 22,5). Из 67 больных со снижением баллов по шкале ММСЕ у 38 больных (56,7%) одновременно выявлено снижение баллов по тесту БТЛД, и у 14 человек (20,9%) имелось одновременное снижение баллов в тесте рисования часов. По тестам Шульте, отражающим нейродинамические процессы, больные отличались от группы контроля большей затратой времени в каждом из пяти повторений теста.

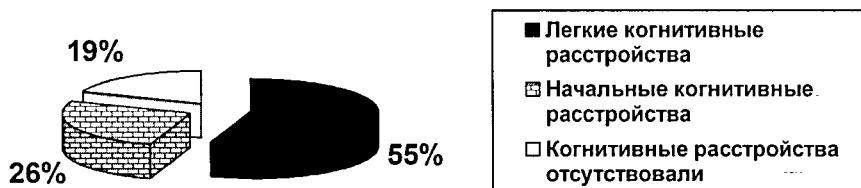
На основании проведенного нейропсихологического тестирования и в соответствии с критериями Легких (Petersen R.S., Touchon J., 2004) и Начальных (Захаров В.В., Яхно Н.Н, 2005г) когнитивных расстройств больные по тесту MMSE разделены на **3 группы**, рис. 1:

**1 группа** - без когнитивной патологии (n=23 , 19%);

**2 группа** - с Начальными, минимальными, когнитивными расстройствами (НКР) (n=32 , 26%);

**3 группа** - с более выраженными, так называемыми Легкими когнитивными расстройствами (ЛКР), (n=67, 55%).

Таким образом, ранние (начальные и легкие) когнитивные расстройства выявлены у 99 обследованных больных СД 2 типа с ХИМ (81%).



**Рис. 1.** Распределение больных СД 2 типа с ХИМ в зависимости от степени выраженности когнитивных расстройств.

Разделение больных СД 2 типа с ХИМ на группы в соответствии с критериями ЛКР и НКР по данным нейропсихического тестирования (таблицы 3 и 4) выявило достоверную связь степени выраженности когнитивных расстройств и наличия факторов сердечно-сосудистого риска, нарушений в системе гемостаза и эндотелиальной дисфункции, возраста.

Таблица 3.

Показатели когнитивных тестов у больных СД 2 типа с ХИМ и различной выраженностью когнитивных расстройств.

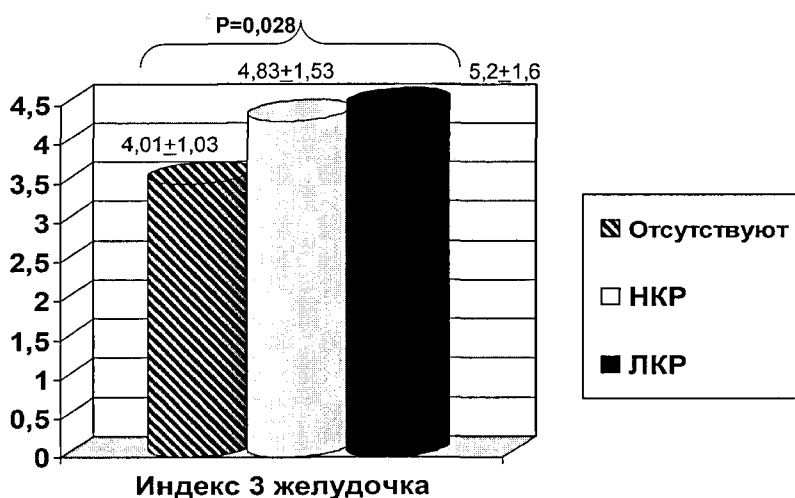
Параметры, баллы	1 группа (n=23)	2 группа (n=32)	3 группа (n=67)	P	P <sup>1-2</sup>	P <sup>1-3</sup>	P <sup>2-3</sup>
MMSE	28,5±0,85 29[28;30]	28,77±0,81 29[28;30]	26,0±1,1 26[25;27]	0,001	0,179	<0,001	<0,001
БТЛД	17 [16;18]	17 [16;18]	16[14;17]	<0,001	0,029	<0,001	0,003
Тест рисования часов	9 [8;10]	8 [8;9]	7 [5;8]	<0,001	0,001	<0,001	0,024
Тест 10 слов первое повторение	5,92±1,38	5,42±1,07	4,84±1,31	0,018	0,251	0,013	0,221
Тест 10 слов второе повторение	8,23±1,36	6,8±1,29	6,24±1,49	0,001	0,004	0,001	0,026
Тест 10 слов третье повторение	8,69±1,1	8,04±1,28	7,17±1,65	0,003	0,132	0,003	0,006
Тест 10 слов четвертое повторение	9,15±0,98	8,1±1,36	7,54±1,35	0,001	0,035	0,001	0,004
Тест 10 слов пятое повторение	9,23±0,93	8,52±1,16	7,74±1,5	0,004	0,06	0,003	0,003
Тест 10 слов через час	7,94±1,21	6,58±2,2	5,91±1,98	0,009	0,036	0,002	0,2
Тест Шульте-1	39,92±7,40	54,0±17,03	54,54±18,39	0,016	0,032	0,005	0,915
Тест Шульте-2	41,7±10,0	52,0±10,67	52,28±15,89	0,043	0,006	0,023	0,940
Тест Шульте-3	44,14±11,02	53,02±16,02	51,0±14,64	0,167	0,007	0,109	0,526
Тест Шульте-4	41,85±11,36	51,09±14,23	52,02±15,11	0,063	0,066	0,025	0,986
Тест Шульте-5	42,73±12,18	53,31±15,0	54,38±18,09	0,049	0,036	0,029	0,816

Таблица 4.

Клиническая характеристика больных СД 2 типа с ХИМ и различной выраженностью когнитивных расстройств.

Параметры	1 группа (n=23)	2 группа (n=32)	3 группа (n=67)	P	P <sup>1-2</sup>	P <sup>1-3</sup>	P <sup>2-3</sup>
Возраст, лет	53,52 ±6,23	61,7±7,3	62,12±6,88	<0,001	<0,001	<0,001	0,783
Образование (высшее / среднее)	4/19	9/23	21/46	0,129			
Длительность СД2, лет	4,31 [0,5;6,0]	8,63 [3,75;12]	8,82 [2,0;13]	0,001	0,006	<0,001	0,668
HbA1c, %	8 [6,9;9,6]	7,6 [7,1;8,8]	7,85 [7,2;8,7]	0,652			
Длительность гипертензии, лет	3 [0,1;7,0]	15 [8;20]	12 [6;20]	<0,001	<0,001	<0,001	0,808
САД среднее, мм.рт.ст.	135,1±14,49	136,3±11,1	138,7±12,72	0,569			
ДАД среднее, мм.рт.ст.	81,64±6,35	74,75±7,91	75,23±10,4	0,018	0,007	0,009	0,847
Наличие ИБС, п/%	7/30,4	14/43,7	31/46,3	0,434			
Диабетическая ретинопатия, п/%	9/39,1	15/46,9	40/59,7	0,091			
Периферическая полинейропатия, п/%	8/34,8	14/43,8	39/52,8	0,258			
ТИМ общей сонной артерии, мм	1,03±0,23	1,09±0,25	1,18±0,19	0,03	0,298	0,008	0,132
Экстракраниальные стенозы, п/%	5/21,7	13/40,6	51/76,1	0,026	0,333	0,003	0,048
Прием ИАПФ/БРА, п/%	17/73,9	27/84,4	54/80,6	0,672			
Прием других антигипертензивных, п/%	8/34,8	18/56,3	35/52,3	0,384			
Прием диуретиков, п/%	4/17,4	12/37,5	29/43,4	0,232			
Прием статинов, п/%	2/8,7	3/9,4	5/7,6	1,0			
Прием антиагрегантов, п/%	5/21,7	10/31,3	20/29,9	0,605			
Альбуминурия, мг/л	2,45 [1,07;8,55]	9,8 [1,52;10,1]	5,0 [1,8;57,6]	0,022	0,036	0,011	0,274
Фибриноген, мг/дл	381 [318,0;395,0]	370 [335,0;405,0]	413 [384,0;454,0]	<0,001	0,956	0,003	<0,001
hs-CРБ, мг/л	2,01 [1,44;3,99]	4,03 [1,89;6,89]	3,94 [2,2-7,39]	0,022	0,032	0,005	0,884
Гомоцистенин, мкмоль/л	8,16 [7,83;9,09]	9,5 [9,05;10,73]	10,36 [9,21;11,62]	0,023	0,002	0,001	0,081y
I-SAM-1, нг/мл	356,52 [293,0;506,0]	359,33 [253,44;528,45]	451,35 [322,0;607,64]	0,051	0,823	0,022	0,149
Фактор Виллебранда, %	106,54±30,09	113,08±37,32	142,95±48,04	0,001	0,516	0,001	0,005

Для больных с ЛКР была характерна наибольшая частота локальных ишемических изменений, лейкоареоза и расширенных периваскулярных пространств по сравнению с группой 1 ( $p<0,05$ ). Кроме того, ЛКР ассоциированы с наибольшей выраженностью локальных ишемических изменений головного мозга ( $p<0,001$ ) и наибольшей величиной индекса третьего желудочка мозга (рисунок 2). Эти данные определяют вклад в развитие когнитивных расстройств хронической ишемии мозга в сочетании с мозговыми атрофическими процессами.



**Рис.2.** Индекс 3 желудочка и структура когнитивных расстройств.

Для оценки диагностической роли нейронспецифических (NSE) и глиальных (белок S-100, GFAP) белков у больных СД 2 типа с ХИМ проведен корреляционный анализ уровня этих показателей и выраженности ХИМ ( $r=0,124$ ,  $p=0,089$ ;  $r=0,108$ ,  $p=0,09$ ;  $r=0,184$ ,  $p=0,14$  соответственно) и когнитивных расстройств по тестам ММSE и БТЛД ( $p>0,05$ ). Не получено достоверной связи уровней нейронспецифических и глиальных белков с наличием и выраженностью ХИМ и когнитивных расстройств. Роль глиальных и нейронспецифических белков для диагностики ХИМ и ранних когнитивных расстройств нами не установлена.

Таблица 5.

**Корреляция баллов теста MMSE с клиничко-лабораторными показателями у больных СД 2 типа с ХИМ.**

<b>Показатель</b>	<b>Коэффициент корреляции r</b>	<b>p</b>
<b>Возраст пациента</b>	- 0,212	p=0,02
<b>Длительность СД 2 типа</b>	- 0,235	p=0,01
<b>ИМТ</b>	-0,237	p=0,013
<b>Длительность АГ</b>	- 0,244	p=0,007
<b>Локальные изменения (МРТ)</b>	-0,239	p<0,001
<b>Лейкоареоз (МРТ)</b>	- 0,279	p<0,001
<b>ТИМ общих сонных артерий</b>	- 0,238	p=0,029
<b>Фибриноген</b>	- 0,235	p=0,015
<b>I-SAM-1</b>	- 0,251	p=0,011
<b>hs-CРБ</b>	- 0,221	p=0,019
<b>Фактор Виллебранда</b>	-0,299	p<0,02
<b>Альбуминурия</b>	-0,256	p=0,006
<b>Протеин S</b>	0,275	p=0,05
<b>Гомоцистеин</b>	-0,459	p=0,001

Установлены отрицательные корреляционные связи баллов теста MMSE с рядом параметров: возраст пациентов, длительность сахарного диабета и артериальной гипертензии, локальные изменения и лейкоареоз по данным МРТ, ТИМ общих сонных артерий, альбуминурия, ИМТ, некоторые показатели дисфункции эндотелия и воспаления (таблица 5). Полученные данные свидетельствуют о патогенетической роли этих факторов в формировании когнитивных расстройств. Менее значимо на когнитивные функции оказывает влияние фактор возраста.

**Изучение эффективности терапии гликозаминогликанами больных СД 2 типа с ХИМ, диабетической нефропатией на стадии микроальбуминурии и когнитивными расстройствами.**

Учитывая данные о роли гликозаминогликанов в лечении диабетической нефропатии и полученные нами данные о связи когнитивных расстройств и микроальбуминурии у больных СД 2 с ХИМ, мы провели исследование влияния препарата сулодексид («Vessel Due F2», Alfa Wasserman, Италия) на течение когнитивных нарушений у больных СД 2 типа с диабетической нефропатией на стадии микроальбуминурии. 30 человек СД 2 типа с ХИМ и ранними когнитивными расстройствами, микроальбуминурией разделены на 2 группы по 15 человек методом подбора пар (таблица 6). Группа лечения получала препарат сулодексид в дозе 200 мг/сутки (2 присма по 100 мг). Длительность лечения составила 6 месяцев с

промежуточным исследованием через 3 месяца приема препарата. Побочных и нежелательных явлений не отмечено ни у одного участника исследования.

Таблица 6.

**Клинико-лабораторная и демографическая характеристика больных СД 2 типа с ХИМ группы лечения (сулодексид) и группы сравнения.**

Параметры	Группа лечения n=15	Группа сравнения n=15	p
Возраст, лет	56 [54;63]	60 [54;65]	0,512
Пол, м/ж	5/10	5/10	1
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	31 [28;33]	31,5 [30;34]	0,744
Длительность СД2, лет	10 [2;12]	9 [6;15]	0,367
АГ, п/%	13/86,6	12/80,0	1,0
Длительность АГ, лет	11,47±10,9	10,8±6,58	0,074
САД среднее, мм.рт.ст.	141,0±8,4	142,0±7,1	0,892
ДАД среднее, мм.рт.ст.	78,0±8,4	77,9±10	0,821
НbA1c, %	7,9 [7,1;9,2]	8,0 [7,4;8,4]	0,870
Прием ИАПФ/БРА, п/%	13/86,7	12/80,0	1,0
Прием β-блокаторов, п/%	4/26,7	5/33,3	1,0
Прием блокаторов кальциевых каналов, п/%	3/20,0	2/13,3	1,0
Наличие гиперхолестеринемии, п/%	13/86,7	12/80	1,0
Наличие диабетической ретинопатии, п/%	7/46,7	8/53,3	0,804
Высшее образование, п/%	11/73,3	9/60,0	0,824

Контрольный осмотр окулиста через 6 месяцев не выявил геморрагических осложнений, состояние глазного дна было стабильным как в группе лечения, так и в группе сравнения. Эффект снижения экскреции альбумина с мочой достигался без значимых изменений уровня креатинина плазмы, клиренса креатинина. Снижение альбуминурии не было связано с улучшением углеводного обмена, так как уровень гликированного гемоглобина в течение 6 месяцев не отличался статистически значимо от исходного уровня ( $p>0,05$ ).

В группе лечения отмечалось влияние сулодексида на снижение общего холестерина к 6 месяцу ( $p=0,026$ ), триглицеридов - начиная с 3 месяца ( $p=0,002$ ), и максимально - к 6 месяцу лечения ( $p=0,001$ ), что объясняется влиянием препарата на активацию липопротеиновой липазы. Снижение уровня фибриногена отмечалось с 3 месяца лечения ( $p=0,022$ ), и достигало минимальных значений к 6 месяцу ( $p=0,001$ ). Не наблюдалось значимых изменений стандартных показателей коагуляции при назначении сулодексида перорально, что не противоречит исследованиям других авторов (Gambaro G. et al, 2002). Снижение фибриногена происходило параллельно снижению уровня ИТАП-1 и уровня hs-CРБ, фактора Виллебранда, I-CAM-1. При исследовании когнитивных функций



статистически значимые различия получены через 3 и 6 месяцев в тестах MMSE и БТЛД, тесте повторения 10 слов, как за счет улучшения кратковременной памяти (первое повторение), так и за счет долговременного воспроизведения (повторение через час). Изменений в зрительно-пространственной ориентации по тесту рисования часов не выявлено.

Сравнительный анализ показал, что в группе больных СД 2 типа, получавших сулодексид, уменьшение микроальбуминурии на 50% от исходного уровня произошло у 6(40%) пациентов через 6 месяцев, из них у 4(26%) пациентов достигнута нормоальбуминурия, снижение микроальбуминурии менее 50% достигнуто у – 9(60%) пациентов, в то время как в группе сравнения уровень экскреции альбумина с мочой остался прежним у 10 пациентов (67%), а у 5 – увеличился (33%).

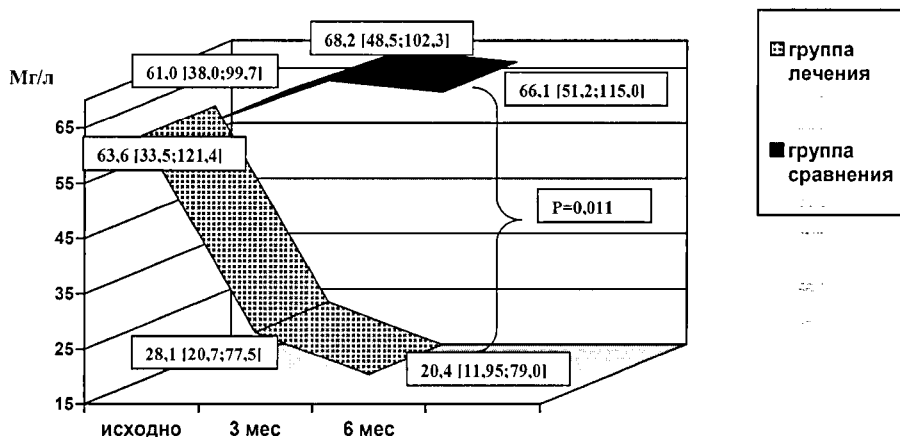
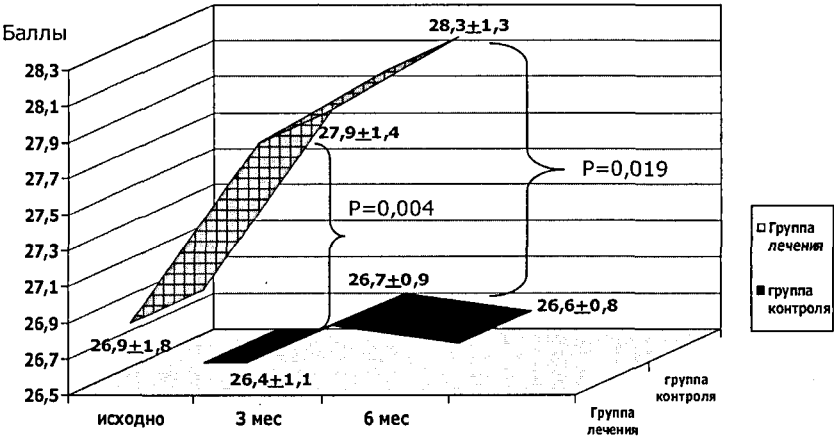


Рис.3 Динамика экскреции альбумина (утренняя моча) у больных СД 2 типа.

Статистически значимые различия установлены между группами лечения и сравнения в показателях: МАУ (рисунок 3), триглицериды ( $p=0,051$ ), hs-СРБ ( $p=0,001$ ), фактор Виллебранда ( $p<0,001$ ), фибриноген ( $p=0,001$ ), тестах MMSE (рисунок 4), БТЛД ( $p=0,004$ ), тест рисования часов, тест 10 слов первое повторение .

В группе сравнения отмечалось статистически значимое увеличение показателей размеров спонтанных агрегатов тромбоцитов к 3 ( $p=0,009$ ) и далее к 6 месяцу ( $p=0,004$ ), увеличение фактора Виллебранда к 6 месяцу ( $p=0,055$ ), что может свидетельствовать о прогredientном ухудшении функции эндотелия.

Таким образом, сулодексид оказал достоверный позитивный эффект на экскрецию альбумина с мочой и функцию эндотелия, установлено его антитромботическое и профибринолитическое действие. Позитивные эффекты препарата не зависели от параметров контроля метаболизма и артериального давления.



**Рис.4.** Динамика показателей теста MMSE у больных у больных группы лечения и группы контроля

Эффект лечения сулодексидом больных СД 2 типа с ХИМ и микроальбуминурией в отношении улучшения когнитивных функций в сочетании с позитивным воздействием на экскрецию альбумина с мочой, эндотелиальную дисфункцию, систему гемостаза; гиполипидемическим действием свидетельствует о многофакторном воздействии препарата на сосудистое русло по крайней мере двух сосудистых регионов: почек и мозга.

## **ВЫВОДЫ**

1. По данным МРТ головного мозга у 96,8% больных с СД 2 типа выявлены структурные изменения, соответствующие хронической ишемии мозга: лейкоареоз в 63,1%, локальные изменения в 64,7%, расширение периваскулярных пространств в 95,1% случаев. У 40,9% больных СД 2 типа с ХИМ представлены одновременно все описанные структурные изменения.
2. Снижение когнитивных функций у больных СД 2 типа с хронической ишемией мозга на основании комплекса нейропсихологических тестов выявлено в 81% случаев: у 55% больных когнитивное расстройство соответствовало критериям легких когнитивных расстройств, у 26% выявлены начальные когнитивные расстройства, и у 19% когнитивных расстройств не выявлено.
3. Легкие когнитивные расстройства при СД 2 типа характеризуются наибольшей выраженностью локальных ишемических изменений и величиной индекса третьего желудочка мозга. Для легких когнитивных расстройств характерна: большая частота атеросклероза сонных артерий, выраженность дисфункции эндотелия и нарушений в системе гемостаза.
4. Проведенный корреляционный анализ свидетельствует о патогенетической роли артериальной гипертензии, дисфункции эндотелия и нарушений в системе гемостаза, инсулинорезистентности, микро- и макрососудистых осложнений СД 2 типа в развитии когнитивных расстройств. В меньшей степени в формирование когнитивных расстройств при СД 2 типа вносит вклад фактор старения.
5. Не установлено достоверной связи уровня глиальных и нейрональных белков с наличием и выраженностью хронической ишемии мозга и ранних когнитивных расстройств у больных СД 2 типа.
6. Присоединение гликозаминогликанов (сулодексид) к базисной терапии больным СД 2 типа с ХИМ, диабетической нефропатией на стадии микроальбуминурии и когнитивными расстройствами, приводит к достоверному улучшению когнитивных функций и снижению экскреции альбумина с мочой.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Современные методы нейровизуализации (МРТ) позволяют прижизненно оценить состояние ткани головного мозга с последующей количественной оценкой, их следует использовать для диагностики ХИМ у больных СД 2 типа.

2. Полученные результаты доказывают необходимость ранней диагностики когнитивных расстройств у больных СД 2 типа. Нейropsychологические скрининговые тесты просты в исполнении и могут быть рекомендованы для выявления ранних когнитивных расстройств в практике диабетолога.

3. При наличии микроальбуминурии у больных СД 2 типа с ХИМ присоединение сулодексида в дозе 200 мг в сутки в течение 6 месяцев к базовой терапии оказывает позитивное действие на когнитивные функции и экскрецию альбумина с мочой.

#### **Список работ, опубликованных по теме диссертации:**

1. Vascular risk factors and white matter lesions in patients with diabetes mellitus. 2<sup>nd</sup> International Congress on "Prediabetes" and the metabolic syndrome. Barselona, Spain, April 25-28, 2007. "Diabetes and vascular disease research." March 2007, Volume 4, Supplement 1, S118. (соавт: Chugunova L.A., Tarasov E.V., Kamchatnov P.R., Chugunov A.V., Shestakova M.V.).
2. Cardiovascular risk factor and cognitiv impairment in type 2 diabetes. 43nd General Assembly of the European Association for the Study of Diabetes. Amsterdam, The Netherlands, September 2007. "Diabetologia", Volume 50, Supplement 1, S 434. (соавт: Chugunova L.A., Tarasov E.V., Vorontsov A.V., Nikankina L.V., Kamchatnov P.R., Chugunov A.V., Shestakova M.V.).
3. Факторы сосудистого риска, когнитивные расстройства и изменение картины МРТ головного мозга у больных сахарным диабетом 2 типа. Сахарный диабет, 2006, №4, стр.24-28. (соавт. Чугунова Л.А., Тарасов Е.В., Бассе Д.А., Михайлова Н.А., Князева А.П., Дроздова Е.Н., Владимиров В.П., Воронцов А.В., Чугунов А.В., Камчатнов П.Р., Шестакова М.В.)
4. Ранняя диагностика хронической ишемии мозга с применением современных иммуновоспалительных маркеров и инструментальных методов у больных сахарным диабетом. *Пособие для врачей*, М., 2007, 24стр. (соавт. Чугунова Л.А., Шестакова М.В., Камчатнов П.Р., Чугунов А.В.)
5. Результаты нейровизуализационного обследования у больных сахарным диабетом 2 типа. Тезисы II Российского Международного конгресса «Цереброваскулярная патология и инсульт», Журнал неврологии и психиатрии имени С.С.Корсакова, спецвыпуск «Инсульт», 2007, стр.364. (соавт. Камчатнов П.Р., Чугунов А.В., Чугунова Л.А., Умарова Х.Я., Михайлова Н.А., Бассе Д.А.)
6. Когнитивные функции у больных сахарным диабетом 2 типа. Тезисы II Российского Международного конгресса «Цереброваскулярная патология и инсульт», Журнал неврологии и психиатрии имени С.С.Корсакова, спецвыпуск «Инсульт», 2007, стр.371. (соавт. Чугунов А.В., Камчатнов П.Р., Чугунова Л.А., Бассе Д.А., Михайлова Н.А. )

7. Хронические расстройства мозгового кровообращения у больных сахарным диабетом 2 типа. Клиницист, 2007, №2, стр.9-15. (соавт. Камчатнов П.Р., Чугунова Л.А., Бассе Д.А, Умарова Х.Я., Чугунов А.В. ).
8. Сахарный диабет 2 типа и когнитивные нарушения. Сахарный диабет, 2008, №1, стр.61-66. (соавт. Чугунова Л.А., Орлов Ю.Ю., Шестакова М.В.).
9. Клинико-диагностические особенности когнитивных расстройств у больных сахарным диабетом 2 типа. Тезисы IV всероссийского диабетологического конгресса, 2008, стр.288. (соавт. Чугунова Л.А., Воронцов А.В., Владимирова В.П., Ильин А.В., Чиркова Л.Д., Шестакова М.В.).
10. The structure of cognitive impairment in type 2 diabetes. 44th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes. Rome, September 2008. Diabetologia, Volume 51, Supplement 1, S 415. (соавт.: Chugunova L. A., Shestakova. M., Vorontsov A., Vladimirova V., Ilin A., Kamchatnov P, Chugunov A. ).

#### Список сокращений:

АГ	Артериальная гипертензия
АД	Артериальное давление
БРА	Блокаторы рецепторов альдостерона
БТЛД	Батарея тестов на лобную дисфункцию
ДАД	Диастолическое артериальное давление
ИАПФ	Ингибитор ангиотензин-превращающего фермента
ИБС	Ишемическая болезнь сердца
ИМТ	Индекс массы тела
ИТАП-1	Ингибитор активатора тканевого плазминогена 1 типа
ЛКР	Легкие когнитивные расстройства
ЛПВП	Липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	Липопротеиды низкой плотности
МАУ	Микроальбуминурия
МРТ	Магнитно-резонансная томография
НКР	Начальные когнитивные расстройства
САД	Систолическое АД
СД 2	Сахарный диабет 2 типа
ТИМ	Толщина интимы меди общих сонных артерий
ХИМ	Хроническая ишемия мозга
ЧСС	Частота сердечных сокращений
hs-СРБ	С-реактивный протеин, высокочувствительный
I-CAM-1	Молекулы межклеточной адгезии
GFAP	Глиальный фибриллярный белок
MMSE	Краткая шкала оценки психического статуса
NSE	Нейронспецифическая енолаза

Для заметок

---

Заказ № 139/02/09 Подписано в печать 24.02.2009 Тираж 70 экз. Усл. п.л. 1,25

---



ООО "Цифровичок", тел. (495) 797-75-76; (495) 649-83-30  
[www.cfr.ru](http://www.cfr.ru) ; [e-mail: info@cfr.ru](mailto:info@cfr.ru)

