

Хайруллин И.Х.<sup>1</sup>, Есин Р.Г.<sup>1,2</sup>, Есин О.Р.<sup>1</sup><sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет», Казань, Россия<sup>1</sup>420008, Республика Татарстан, Казань, ул. Кремлевская, 18; <sup>2</sup>420012, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, 49

## Когнитивные нарушения при сахарном диабете и артериальной гипертензии, возможность коррекции

**Цель исследования** — оценка когнитивных функций у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) и артериальной гипертензией (АГ) и эффективности экстракта Гинкго билоба Egb 761®.

**Пациенты и методы.** Обследовано 120 пациентов с СД2 и 50 с АГ без осложнений, не переносивших инсульт и/или инфаркт миокарда, без активных жалоб на снижение памяти и других когнитивных функций. Критерии исключения: перенесенный инсульт и/или инфаркт миокарда, клинически значимые заболевания периферических артерий и магистральных артерий головы, декомпенсация СД2, снижение уровня клубочковой фильтрации <60 мл/мин, наличие пролиферативной ретинопатии и иных эндокринных заболеваний. Использовали следующие методы оценки когнитивных функций: краткую шкалу оценки психического статуса, монореальскую шкалу оценки когнитивных функций, тест на зрительно-моторную координацию (части А и Б).

**Результаты и обсуждение.** У 85% пациентов с СД2 выявлены когнитивные нарушения (КН): нарушение внимания, кратковременной памяти, скорости мышления. Из них 82,5% имели умеренное когнитивное снижение, 2,5% — деменцию. У 30% пациентов с АГ диагностированы умеренные КН, у 10% — деменция. При этом выраженность КН у пациентов с СД2 была выше, чем у пациентов с АГ. Прием Egb 761® 240 мг/сут в течение 3 мес оказал статистически значимое положительное влияние на когнитивные функции (улучшение кратковременной памяти, концентрации внимания, скорости мышления) и повседневную активность.

**Заключение.** Авторы считают, что КН являются первым признаком энцефалопатии при СД2. Отмечено также, что СД2 оказывает более выраженное влияние на когнитивные функции, чем АГ. Egb 761® может быть использован как эффективный препарат для лечения КН при этих заболеваниях.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа; диабетическая энцефалопатия; когнитивные нарушения; когнитивные функции; артериальная гипертензия; Egb 761®.

**Контакты:** Радий Германович Есин; [radyesin@gmail.com](mailto:radyesin@gmail.com)

**Для ссылки:** Хайруллин ИХ, Есин РГ, Есин ОР.

Когнитивные нарушения при сахарном диабете и артериальной гипертензии, возможность коррекции. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2016;8(3):48–52.

### Cognitive impairment in diabetes mellitus and hypertension, a possibility of correction

Khairullin I.Kh.<sup>1</sup>, Esin R.G.<sup>1,2</sup>, Esin O.R.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kazan (Volga) Federal University, Kazan, Russia; <sup>2</sup>Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia

<sup>1</sup>18, Kremlevskaya St., Kazan 420008, Republic of Tatarstan; <sup>2</sup>49, Butlerov St., Kazan 420012, Republic of Tatarstan

**Objective:** to evaluate cognitive functions in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) and hypertension and the efficacy of Ginkgo biloba extract Egb 761®.

**Patients and methods.** 120 patients with DM2 and 50 hypertensive patients with no complications or a history of stroke and/or myocardial infarction, without active complaints of hypomnesia and other cognitive functions were examined. The exclusion criteria were prior stroke and/or myocardial infarction; clinically significant diseases of the peripheral arteries and major arteries of the head; DM2 decompensation; glomerular filtration rate <60 ml/min; proliferative retinopathy; and other endocrine diseases. The investigators used the following methods for the evaluation of cognitive functions: the Mini-Mental State Examination, the Montreal Cognitive Assessment, and the hand- eye coordination test (Parts A and B).

**Results and discussion.** 85% of the patients with DM2 were found to have cognitive impairments (CI): disorders of attention, short-term memory, and thinking speed. Out of them, 82.5% had moderate CI and 2.5% had dementia. 30% of the hypertensive patients were diagnosed as having moderate CIs and 10% had dementia. At the same time, the degree of CI was higher in the patients with MD2 than in those with hypertension. The use of Egb 761® 240 mg/day for 3 months had a statistically significant positive impact on cognitive functions (improvements in short-term memory, concentration, and thinking speed) and everyday activity.

**Conclusion.** The authors consider that CIs are the first sign of encephalopathy in DM2. It is also noted that DM2 has a more pronounced impact on cognitive functions than hypertension. Egb 761® can be used as an effective drug to treat CI in these diseases.

**Keywords:** diabetes mellitus type 2; diabetic encephalopathy; cognitive impairment; cognitive functions; hypertension; Egb 761®.

**Contact:** Rادیy Germanovich Esin; [radyesin@gmail.com](mailto:radyesin@gmail.com)

**For reference:** Khairullin IKh, Esin RG., Esin OR. Cognitive impairment in diabetes mellitus and hypertension, a possibility of correction. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2016;8(3):48–52.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-3-48-52>

Когнитивные функции рассматриваются как один из наиболее тонких маркеров церебральной дисфункции, позволяющий диагностировать нарушения на доклинической стадии, т. е. до появления стойкой «органической» симптоматики [1–4].

Сахарный диабет (СД) – метаболическое заболевание, имеющее, по определению ВОЗ и ООН, эпидемический характер роста. СД 2-го типа (СД2) вызывает много осложнений (нефропатия, ретинопатия, ангиопатия, полиневропатия), которые подробно изучены и хорошо диагностируются врачами [5, 6]. Церебральная дисфункция при СД2, несмотря на длительную историю существования термина «диабетическая энцефалопатия» [7, 8], изучена недостаточно. Ряд исследований подтверждает, что когнитивный дефицит является одним из первых признаков страдания головного мозга при СД [9–13].

**Целью** исследования явилось изучение состояния когнитивных функций при СД2 и артериальной гипертензии (АГ) и эффективности стандартизированного экстракта Гинкго билоба Egb 761® (танакан) в их коррекции.

**Пациенты и методы.** 120 пациентов с СД2 составили группу СД2: 70 женщин и 50 мужчин, средняя продолжительность заболевания –  $10,84 \pm 8,2$  года, средний индекс массы тела –  $32,62 \pm 5,49$ , уровень глюкозы крови натощак –  $7–10$  ммоль/л, через 2 ч после еды –  $10–15$  ммоль/л, уровень гликированного гемоглобина –  $6,5–7\%$ .

**Критерии включения:** диагностированный СД2, стадия компенсации, возраст  $40–75$  лет, отсутствие активных жалоб на нарушения памяти или иных когнитивных функций со стороны пациента и его родственников. **Критерии исключения:** перенесенный инсульт и/или инфаркт миокарда, клинически значимые заболевания периферических артерий и магистральных артерий головы, декомпенсация СД2, снижение клубочковой фильтрации  $<60$  мл/мин, наличие пролиферативной ретинопатии и иных эндокринных заболеваний.

У 50 (90%) пациентов с СД2 диагностирована сопутствующая АГ. Эти пациенты включены во вторую группу (группа АГ): 35 женщин и 15 мужчин с АГ, которые по параметрическим показателям соответствовали группе СД2.

**Критерии включения:** наличие АГ, отсутствие активных жалоб на нарушения памяти или иных когнитивных функций со стороны пациента и его родственников. **Критерии исключения:** перенесенный инсульт и/или инфаркт миокарда, клинически значимые заболевания периферических артерий и магистральных артерий головы, наличие эндокринных заболеваний.

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией, принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия), одобрено этическим комитетом Казанской государственной медицинской академии. От каждого пациента получено информированное согласие.

При нейропсихологическом исследовании использовали краткую

шкалу оценки психического статуса (КШОПС). Оценка результатов по этой шкале:  $28–30$  баллов – нет нарушений когнитивных функций,  $24–27$  баллов – умеренные когнитивные нарушения (КН),  $20–23$  балла – деменция легкой степени,  $11–19$  баллов – деменция умеренной степени,  $0–10$  баллов – тяжелая деменция [4, 14]. Также применяли Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA-тест); результат  $<26$  баллов расценивался как когнитивное снижение [4, 15, 16]. Использовали тест на зрительно-моторную координацию (Trail Making Test, TMT). Оценка результатов части А теста (TMT-A): до  $78$  с – нет нарушений,  $>78$  с – снижение скорости мышления; части Б (TMT-B): до  $273$  с – норма,  $>273$  с – снижение скорости мышления [4, 17].

Полученные результаты обработаны с помощью программы Statistica 6.0. Для оценки выборок использована описательная статистика, данные представлены в виде средних значений и среднеквадратических отклонений. Поскольку выборки были несвязанными и имели распределение, отличное от нормального, для сравнения двух групп использован непараметрический критерий Манна–Уитни (U-тест), для оценки корреляции – метод Спирмена с указанием уровня корреляции (r) и силы корреляции (r). Для сравнения результатов до и после лечения пациентов использован непараметрический критерий Вилкоксона [18, 19].

69 пациентам СД2 и 11 пациентам АГ, имеющим когнитивные нарушения, был назначен стандартизированный экстракт Гинкго билоба Egb 761® в дозе  $120$  мг 2 раза в день утром и днем ежедневно в течение 3 мес, 30 пациентов составили в группу контроля. Повторное тестирование проводилось через 1, 2 и 3 мес после начала лечения.

**Результаты.** В группе СД2 показатели КШОПС составили  $26,04 \pm 1,87$  баллов, MoCA-теста –  $22,05 \pm 3,45$  баллов, TMT-A –  $73,61 \pm 21,47$  с, TMT-B –  $138,7 \pm 68,41$  с. В группе АГ получены следующие результаты: КШОПС –  $26,93 \pm 1,75$  баллов, MoCA-тест –  $23,85 \pm 2,47$  баллов, TMT-A –  $82 \pm 21,5$  с, TMT-B –  $201,5 \pm 22,8$  с (рис. 1).

Выявлены значимые различия между всеми показателями у пациентов групп СД2 и АГ, выраженность КН не зависела от длительности СД2 ( $p=0,09$ ) и АГ ( $p=0,1$ ).

На фоне приема Egb 761® число пациентов, имевших сниженные показатели когнитивных функций, уменьша-

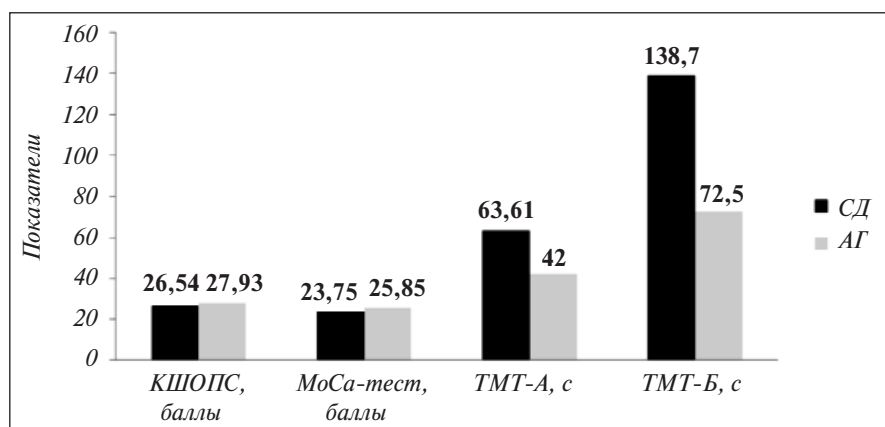
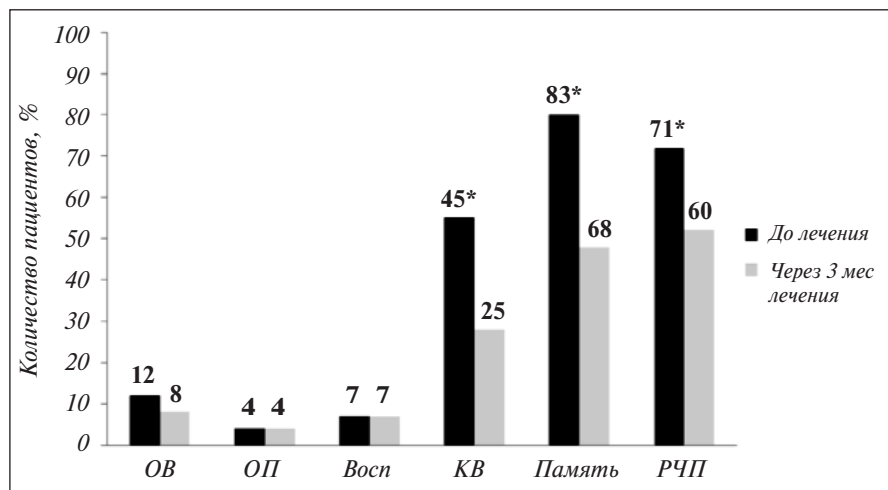
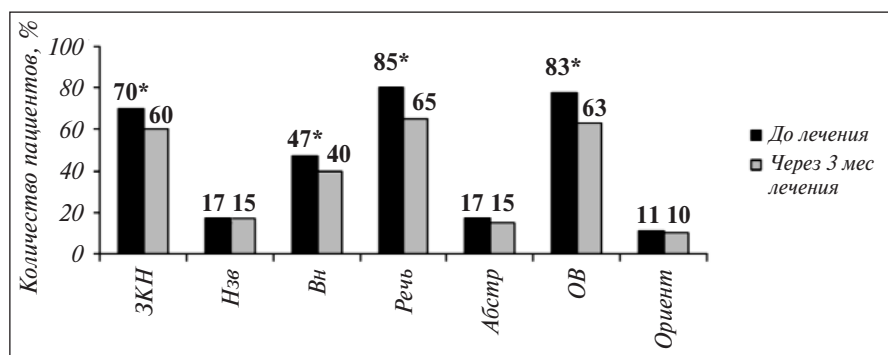


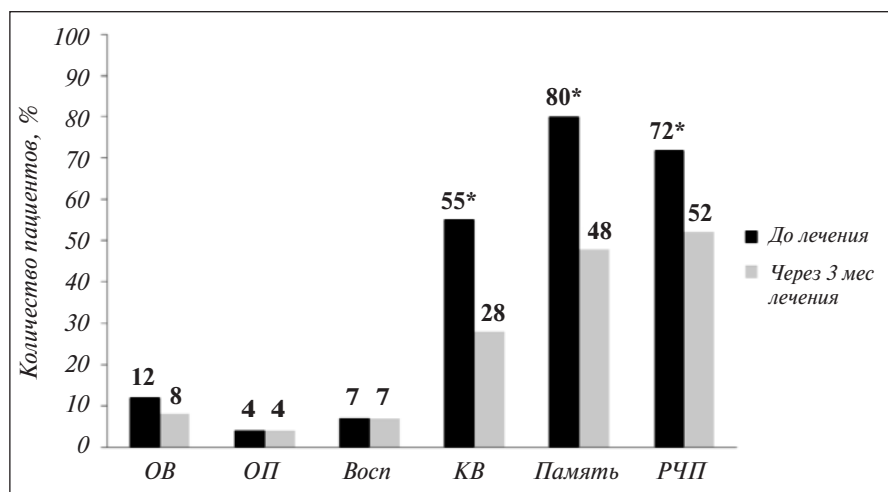
Рис. 1. Сравнение выраженности КН у пациентов с СД2 и АГ.  $p < 0,01$  для всех показателей



**Рис. 2.** Количество пациентов с СД2, имевших баллы по КШОПС ниже нормы, до и через 3 мес лечения. Здесь и на рис. 4: ОВ – ориентация во времени, ОП – ориентация в пространстве, Восп – восприятие, КВ – концентрация внимания, РЧП – речь, чтение, письмо. Здесь и на рис. 3: \* $p < 0,02$



**Рис. 3.** Количество пациентов с СД2, имевших баллы МоСа-теста ниже нормы, до и через 3 мес лечения. Здесь и на рис. 5: ЗКН – зрительно-конструктивные навыки, Назв – название, Вн – внимание, Абстр – абстракция, ОВ – отсроченное воспроизведение, Ориент – ориентация во времени и в пространстве



**Рис. 4.** Количество пациентов с АГ, имевших баллы по КШОПС ниже нормы, до и через 3 мес лечения. Здесь и на рис. 5: \* $p < 0,01$

Показатели КШОПС и МоСа-теста увеличивались по мере продолжения терапии: после 3 мес лечения они были достоверно выше, чем после 1-го и 2-го месяцев лечения (КШОПС –  $p=0,00029$ ,  $p=0,00004$ ; МоСа-тест –  $p=0,00004$ ,  $p=0,0022$ ). На повышение показателей повлияло улучшение кратковременной памяти, внимания и зрительно-конструктивных навыков (рис. 2, 3).

Количество пациентов с СД2, которые выполнили задание ТМТ-Б более чем за 278 с, увеличилось от 1-го к 3-му месяцу. Причина этого в том, что исходно не смог выполнить ТМТ-Б 31 пациент, через 1 мес лечения – 28, через 2 мес – 17 и через 3 мес – 13. Таким образом, общие показатели в этой группе несколько ухудшились из-за того, что пациенты, которые первично не выполнили тест (и не были включены в расчеты времени выполнения теста), смогли сделать это в процессе лечения, хотя их показатели и не достигали нормы: через 1 мес лечения 3 пациента выполнили тест со средним результатом  $286,5 \pm 8,66$  с, через 2 мес – 14 ( $311 \pm 27,54$  с) и через 3 мес – 18 ( $308,43 \pm 26,47$  с). Результаты ТМТ имели тенденцию к улучшению по мере лечения, но различия между исходными данными и показателями в процессе лечения статистически недостоверны ( $p > 0,05$ ).

В группе АГ через 3 мес отмечены статически значимое улучшение показателей КШОПС (кратковременной памяти, концентрации внимания и речевой функции), отсутствие значимой динамики ориентации в пространстве и времени и восприятия, показателей МоСа-теста (зрительно-конструктивных функций, внимания, речи и отсроченного воспроизведения; рис. 4, 5).

В отличие от группы СД2 время выполнения ТМТ-Б у пациентов с АГ уменьшилось, что связано с исходным отсутствием среди них пациентов, которые не смогли выполнить тест. Данные до и через 3 мес лечения имеют статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ).

Кроме улучшения когнитивных функций, все пациенты с СД2 и АГ отметили улучшение трудоспособности, настроения, качества сна и стрессоустойчивости.

У 5% пациентов с СД2, не получавших EGb 761®, через 3 мес выявлено снижение показателей когнитивных тестов на 1 балл за счет ухудшения кратковременной памяти, у 95% пациентов показатели остались такими же, как и до лечения.

**Обсуждение.** Сочетание СД2 и АГ оказывает более значимое негативное влияние на когнитивные функции, чем только АГ. Отсутствие иных сосудистых факторов риска в обеих группах, признаков актуальной сосудистой патологии головного мозга (в том числе по данным 1,5 Тл магнитно-резонансной томографии) позволяет с достаточной степенью уверенности предположить, что метаболические расстройства при СД2 приводят к поражению головного мозга независимо от других факторов, в основном за счет высокой чувствительности нейронов к нарушению обмена глюкозы и возрастания инсулинорезистентности ткани головного мозга. Нарушение когнитивных функций может быть клиническим маркером энцефалопатии при СД (диабетическая энцефалопатия), что позволяет диагностировать эту патологию на раннем этапе. АГ также может вызывать когнитивное снижение [20–22], но при СД2 когнитивные функции страдают чаще и в большей степени, что указывает на более значимое повреждающее влияние метаболических нарушений на ткань головного мозга по сравнению с нарушениями при АГ.

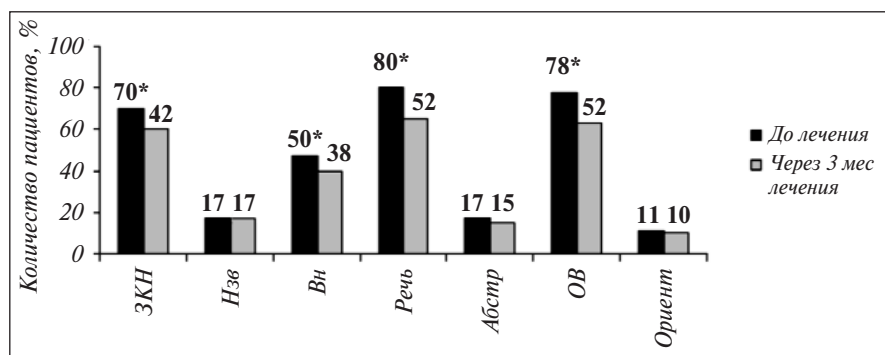


Рис. 5. Количество пациентов с АГ, имевших баллы МоСа-теста ниже нормы, до и через 3 мес лечения

В настоящее время имеется большое число экспериментальных и клинических наблюдений, показывающих высокую эффективность EGb 761® как универсального цитопротектора [23, 24]. По данным нашего исследования, Egb 761® является перспективным для лечения диабетической энцефалопатии, в частности когнитивного дефицита, который статистически значимо уменьшается через 3 мес терапии.

Таким образом, КН установлены у большинства больных СД2 и АГ, при этом их выраженность у пациентов с СД2 больше, чем у пациентов с АГ. Egb 761® оказывает положительное влияние на когнитивные функции при СД2 и АГ, что способствует улучшению выполнения врачебных назначений, снижению количества осложнений и повышению качества жизни пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дамулин ИВ. Сосудистая деменция: патогенез, диагностика и лечение. Фарматека. 2010;(7):13-8. [Damulin IV. Vascular dementia: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Farmateka*. 2010;(7):13-8. (In Russ.)].
2. Парфенов ВА. Дифференциальный диагноз и лечение дисциркуляторной энцефалопатии. *Consilium-medicum*. 2013;(9):28-32. [Parfenov VA. Differential diagnosis and treatment of dyscirculatory encephalopathy. *Consilium-medicum*. 2013;(9):28-32. (In Russ.)].
3. O'Brien J, Erkinjuntti T, Reisberg T, et al. Vascular cognitive impairment. *The Lancet Neurology*. 2003;2(2):89-98. doi:10.1016/s1474-4422(03)00305-3.
4. Есин РГ, Хайруллин ИХ, Есин ОР и др. Диабетическая энцефалопатия: патогенез, клинические проявления, подходы к терапии. *Клиницист*. 2012;(3):10-6. [Esin RG, Khairullin IKh, Esin OR, et al. Diabetic encephalopathy: pathogenesis, clinical manifestations, approaches to therapy. *Klinitsist*. 2012;(3):10-6. (In Russ.)]. doi:10.17650/1818-8338-2012-3-4-10-16
5. Хуторная ОЕ, Бреговский ВВ, Демина АГ, Карпова ИА. Гетерогенность болевой диабетической полинейропатии и дифференцированный подход к ее лечению. *Сахарный диабет*. 2013;(2):62-6. [Khutornaya OE, Bregovskii VB, Demina AG, Karpova IA. Heterogeneity of painful diabetic neuropathy and differential approach to its treatment. *Sakharnyi diabet*. 2013;(2):62-6. (In Russ.)]. doi:10.14341/2072-0351-3757
6. Dyck P, Albers J, Andersen H, et al. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2011;27(7):620-8. doi:10.1002/dmrr.1226
7. Miles W, Root H. Psychologic tests applied in diabetic patients. *Arch Intern Med*. 1922;(30):767-70.
8. Строков ИА, Захаров ВВ, Строков КИ. Диабетическая энцефалопатия. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012;4(2S):30-40. [Strokov IA, Zakharov VV, Strokov KI. Diabetic encephalopathy. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(2S):30-40. (In Russ.)]. doi:10.14412/2074-2711-2012-2506
9. Товажнянская ЕЛ, Безуглова ИО, Наврузов МБ, Балковская НС. Умеренные когнитивные нарушения при сахарном диабете 2-го типа. *Международный медицинский журнал*. 2012;(1):6-9. [Tovazhnyanskaya EL, Bezuglova IO, Navruzov MB, Balkovaya NS. Mild cognitive impairment in diabetes of the 2nd type. *Mezhdunarodnyi meditsinskii zhurnal*. 2012;(1):6-9. (In Russ.)].
10. Myint A. Alzheimer's Disease and Type 2 Diabetes mellitus: risk factors and effectiveness of antidiabetic agents in treatment of Alzheimer's disease. *SJCM*. 2013;2(3):114. doi:10.11648/j.sjcm.20130203.20.
11. Umegaki H. Type 2 diabetes as a risk factor for cognitive impairment: current insights. *Clin Interv Aging*. 2014 Jun 28;9:1011-9. doi:10.2147/CIA.S48926. eCollection 2014.
12. Vijayakumar T, Sirisha G, Farzana B, Dhanaraju M. Mechanism linking cognitive impairment and diabetes mellitus. *European Journal of Applied Sciences*. 2012;4(1):1-5.
13. Хайруллин ИХ, Есин РГ, Поздняк АО. Возможности коррекции когнитивного снижения у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2014;(9):19-23. [Khairullin IKh, Esin RG, Pozdnyak AO. Possibilities of correction of cognitive impairment in patients with diabetes mellitus type 2. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2014;(9):19-23. (In Russ.)].
14. Folstein M, Folstein S, McHugh P. «Mini-Mental State»: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975 Nov;12(3):189-98.
15. MoCA version august 18, 2010© Nasreddine Z. www.mocatest.org

16. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc.* 2002 Mar;8(3):448-60. doi:10.1017/s1355617702813248.
17. Corrigan J, Hinkeldey M. Relationships between parts A and B of the Trail Making Test. *J Clin Psychol.* 1987 Jul;43(4):402-9.
18. Хафизьянова РХ, Бурькин ИМ, Алеева ГН. Математическая статистика в экспериментальной и клинической фармакологии: монография. Казань: Медицина; 2006. [Khafiz'yanova RKh, Burykin IM, Aleeva GN. *Matematicheskaya statistika v eksperimental'noi i klinicheskoi farmakologii: monografiya* [Mathematical statistics in experimental and clinical pharmacology: monograph]. Kazan': Meditsina; 2006.]
19. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. Москва: Медиа Сфера; 2002. [Rebrova OYu. *Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm Statistica* [Statistical analysis of medical data. Application of software package Statistica]. Moscow: Media Sfera; 2002.]
20. Кадьков АС, Шахпаровнова НВ, Кадьков АВ. Гипертоническая энцефалопатия: узловые точки диагностики и лечения. *Consilium medicum.* 2013;(2):36-9. [Kadykov AS, Shakhparovnova NV, Kadykov AV. Hypertensive encephalopathy: the key points of diagnosis and treatment. *Consilium medicum.* 2013;(2):36-9. (In Russ.)].
21. Wysocki M, Luo X, Schmeidler J, et al. Hypertension is Associated With Cognitive Decline in Elderly People at High Risk for Dementia. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2012 Feb;20(2):179-87. doi: 10.1097/JGP.0b013e31820ee833.
22. Goldstein F, Levey A, Steenland N. High blood pressure and cognitive decline in mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2013 Jan;61(1):67-73. doi: 10.1111/jgs.12067. Epub 2013 Jan 10.
23. Наприенко МВ, Есин РГ, Мухаметова ЭР и др. Танакан — мультимодальный цитопротектор для общемедицинской практики (часть 1). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.* 2015;(11):146-51. [Naprienko MV, Esin RG, Mukhametova ER, et al. Tanakan — multimodal cytoprotector for General medical practice (part 1). *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova.* 2015;(11):146-51. (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro2015111511146-151
24. Есин РГ, Наприенко МВ, Мухаметова ЭР и др. Танакан — мультимодальный цитопротектор для общемедицинской практики (часть 2). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.* 2015;(12):157-62. [Esin RG, Naprienko MV, Mukhametova ER i dr. Tanakan — multimodal cytoprotector for General medical practice (part 2). *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova.* 2015;(12):157-62. (In Russ.)]. doi:10.17116/jnevro20151115112177-182

Поступила 25.07.2016

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.