

Цереброваскулярные заболевания на фоне сахарного диабета 2-го типа: когнитивные нарушения и ассоциированный статус мозга и метаболических характеристик



Танащян М.М., Антонова К.В., Панина А.А., Лагода О.В., Спрышков Н.Е., Сергеева А.Н., Хвасточенко Г.И.
ФГБНУ «Российский центр неврологии и нейронаук», Москва
Россия, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

Значимый тренд современной медицины — гетерогенные когнитивные нарушения (КН). Чрезвычайно актуальная проблема церебро-метаболического здоровья и КН, особенно на фоне сахарного диабета (СД) 2-го типа, находится в современном фокусе неврологии. **Цель** исследования — оценить КН, а также ассоциированный статус мозга и метаболических характеристик у пациентов с различными проявлениями цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) на фоне СД 2-го типа.

Материал и методы. Пациенты с ЦВЗ ($n=151$) были разделены по группам в зависимости от наличия или отсутствия СД 2-го типа. 1-я группа ($n=69$; возраст — 63,0 [58,0; 69,0] года) представлена пациентами с ЦВЗ в сочетании с СД 2-го типа. 2-ю группу составили 82 пациента с изолированным ЦВЗ (возраст — 62,5 [57,0; 68,0] года). Проводились клинично-неврологический осмотр, нейропсихологическое тестирование, лабораторное исследование (в том числе с оценкой метаболических параметров и вычислением индекса триглицериды—глюкоза — ИТГ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга.

Результаты. Худшие результаты оценки когнитивных функций (КФ) зафиксированы у пациентов с ЦВЗ и СД 2-го типа: оценка по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (МоСА) — 25 [23; 26] баллов против 27 [25; 28] баллов ($p<0,001$), по Адден-брукской шкале оценки когнитивных функций III (АСЕ-III) — 87 [80; 89] баллов против 90 [84; 94] баллов ($p=0,002$). При проведении МРТ более значимые изменения в виде гиперинтенсивности белого вещества (ГИБВ) по шкале Fazekas и других нейровизуализационных паттернов также были отмечены у пациентов с СД 2-го типа: степень поражения мозга Fazekas III — у 23,2% пациентов, Fazekas II — у 36,2%, Fazekas II—III — у 59,4% (у пациентов без СД 2-го типа — соответственно в 7,3; 19,5; 26,8% наблюдений; $p<0,001$). У пациентов с ГИБВ наличие СД 2-го типа сопряжено со снижением КФ: МоСА — 24 [22; 26] баллов против 27 [25; 28] баллов ($p=0,013$); АСЕ-III — 87 [80; 89] баллов против 92 [84; 95] баллов ($p=0,012$). Выраженность КН взаимосвязана с уровнем ИТГ. Сочетанный цереброметаболический статус (ГИБВ и ИТГ $\geq 4,825$) у пациентов с ЦВЗ сопровождался более выраженными КН, доля лиц с МоСА <26 составила 79,2%.

Заключение. Сочетание ЦВЗ и СД 2-го типа характеризуется неблагоприятным цереброметаболическим статусом в виде значимого поражения вещества головного мозга и изменений параметров углеводного/липидного обмена (глюкозолитоксичностью) и ассоциировано с более выраженными КН.

Ключевые слова: цереброваскулярные заболевания; когнитивные нарушения; нарушение углеводного обмена; индекс триглицериды—глюкоза.

Контакты: Анастасия Андреевна Панина; panina.a.a@neurology.ru

Для цитирования: Танащян ММ, Антонова КВ, Панина АА, Лагода ОВ, Спрышков НЕ, Сергеева АН, Хвасточенко ГИ. Цереброваскулярные заболевания на фоне сахарного диабета 2-го типа: когнитивные нарушения и ассоциированный статус мозга и метаболических характеристик. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(5):39–47. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-5-39-47>

Cerebrovascular diseases in the context of type 2 diabetes mellitus: cognitive impairment and associated brain status and metabolic characteristics

Tanashyan M.M., Antonova K.V., Panina A.A., Lagoda O.V., Spryskov N.E., Sergeeva A.N., Khvastochenko G.I.
Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow
80, Volokolamskoye Sh., 125367, Moscow, Russia

A significant trend in modern medicine is heterogeneous cognitive impairment (CI). The extremely pressing issue of cerebro-metabolic health and CI, especially against the backdrop of type 2 diabetes mellitus (DM2), is currently the focus of neurology.

Objective: to evaluate CI, as well as the associated brain status and metabolic characteristics in patients with various manifestations of cerebrovascular disease (CVD) against the background of type 2 diabetes mellitus.

Material and methods. Patients with CVD ($n=151$) were divided into groups depending on the presence or absence of DM2. The first group ($n=69$; age — 63.0 [58.0; 69.0] years) consisted of patients with CVD combined with DM2. The second group consisted of 82 patients with isolated CVD (age — 62.5 [57.0; 68.0] years). Clinical and neurological examinations, neuropsychological testing, laboratory tests (including assessment of metabolic parameters and calculation of the triglyceride-glucose index — TyG index) and magnetic resonance imaging (MRI) of the brain were performed.

Results. The worst cognitive function (CF) assessment results were recorded in patients with CVS and DM2: Montreal Cognitive Assessment (MoCA) score – 25 [23; 26] points versus 27 [25; 28] points ($p < 0.001$), on the Addenbrooke's Cognitive Examination Scale III (ACE-III) – 87 [80; 89] points versus 90 [84; 94] points ($p = 0.002$). During MRI, more significant changes in the form of white matter hyperintensity (WMH) on the Fazekas scale and other neuroimaging patterns were also noted in patients with DM2: Fazekas III brain damage in 23.2% of patients, Fazekas II in 36.2%, Fazekas II–III – in 59.4% (in patients without DM2 – 7.3; 19.5; 26.8% of observations, respectively; $p < 0.001$). In patients with WMH, the presence of DM2 is associated with a decrease in CF: MoCA – 24 [22; 26] points versus 27 [25; 28] points ($p = 0.013$); ACE-III – 87 [80; 89] points versus 92 [84; 95] points ($p = 0.012$). The severity of CI is correlated with the level of TyG index. Combined cerebro-metabolic status (WMH and TyG index ≥ 4.825) in patients with CVD was accompanied by more severe CI, with 79.2% of individuals having MoCA < 26 .

Conclusion. The combination of CVD and type 2 diabetes mellitus is characterised by an unfavourable cerebro-metabolic status in the form of significant damage to brain tissue and changes in carbohydrate/lipid metabolism parameters (glucose lipotoxicity) and is associated with more pronounced CI.

Keywords: cerebrovascular diseases; cognitive impairment; carbohydrate metabolism disorder; triglyceride-glucose index.

Contact: Anastasia Andreevna Panina; panina.a.a@neurology.ru

For citation: Tanashyan MM, Antonova KV, Panina AA, Lagoda OV, Spryshkov NE, Sergeeva AN, Khvastochko GI. Cerebrovascular diseases in the context of type 2 diabetes mellitus: cognitive impairment and associated brain status and metabolic characteristics. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(5):39–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2025-5-39-47>

Хронические цереброваскулярные заболевания (ХЦВЗ) характеризуются развитием многоочагового и/или диффузного ишемического поражения головного мозга и проявляются комплексом неврологических и нейропсихологических нарушений [1].

Сосудистые когнитивные нарушения (КН) с гетерогенной этиологией являются распространенным и часто недооцененным симптомом у пожилых людей, требующим индивидуальных стратегий лечения. Эпидемиологические исследования указывают на широкую распространенность МРТ-маркеров поражения мозга, являющихся базисом для реализации КН. Самым частым МРТ-признаком является гиперинтенсивность белого вещества (ГИБВ) головного мозга, встречаемость которого увеличивается с возрастом, однако в ряде случаев выявление ГИБВ не сопровождается клинически явными КН [2]. Факторы, влияющие на клиническую манифестацию нейровизуализационных изменений, не уточнены.

Среди многочисленных факторов риска цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) особое место занимает сахарный диабет (СД). Так, риск нарушений мозгового кровообращения (НМК) при наличии СД увеличивается более чем в 2 раза; повышение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) на 1% увеличивает риск ишемического инсульта на 24%; продолжительность заболевания СД каждый год увеличивает риск инсульта на 3%. Течение и исход ишемических инсультов зависят от качества гликемического контроля [3].

Ожирение – метаболическое расстройство, чрезвычайно широко распространенное в популяции, – имеет патогенетическую связь с СД 2-го типа / инсулинорезистентностью и также ассоциировано с риском развития ЦВЗ. Тесная патофизиологическая связь регуляции гомеостатических процессов с состоянием сосудистого русла, структурными и функциональными изменениями головного мозга отражена в концепции цереброметаболического здоровья [4, 5].

В ряду клинических проявлений ЦВЗ особое место занимают КН ввиду сложности и многофакторности их ге-

неза. СД и метаболический синдром могут повышать риск снижения когнитивных функций (КФ) из-за воздействия на гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Дисфункция систем гемореологии и гемостаза, создавая протромбогенное состояние, способствует реализации повторных ишемических цереброваскулярных событий и развитию многоочагового поражения мозга [6, 7]. Связанный с СД риск сосудистой деменции составляет 2,34 [95% доверительный интервал (ДИ) 1,86–2,94] у женщин и 1,73 (95% ДИ 1,61–1,85) у мужчин, а для несосудистой деменции – 1,53 (95% ДИ 1,35–1,73) у женщин и 1,49 (95% ДИ 1,31–1,69) у мужчин [8]. Старение, плохой гликемический контроль, эпизоды гипо- и гипергликемии, сосудистые осложнения связаны с повышенным риском деменции у больных СД 2-го типа [9]. Показано, что высокие концентрации глюкозы приводят к прямому и опосредованному повреждению вещества мозга, а СД 2-го типа может ассоциироваться с диффузной атрофией, изменением функциональной коннективности и снижением перфузии головного мозга [10, 11].

Не только гипергликемия, но и дислипидемия при диабете может влиять на состояние церебральных структур за счет ухудшения функции эндотелия сосудов, формирования ангиопатии, что опосредованно приводит к снижению скорости обработки информации и памяти. Дислипидемия может быть связана с КН через каскад воспалительных реакций. Церебральная микрососудистая липотоксичность может способствовать микроглиальной активации и усиленному высвобождению воспалительных факторов, что приводит к нейродегенерации и КН. Сообщалось о том, что повышенный уровень триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови усугубляет развитие КН, в то время как ассоциация уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) с ухудшением КФ не доказана [12]. Метод оценки глюколипотоксичности с вычислением индекса триглицериды–глюкоза (ИТГ) играет не только диагностическую, но и предикторную роль в выявлении инсулинорезистентности и отражает синергичное повреждающее воздействие гипергликемии и дислипидемии. ИТГ представляет собой

комплексный показатель, включающий значения ТГ и глюкозы натощак, предложенный в 2008 г. в качестве альтернативы индексу НОМА (Homeostasis model assessment) для выявления инсулинорезистентности. Есть указания на то, что результат оценки метаболических нарушений с помощью ИТГ может иметь связь с повышенным риском когнитивной дисфункции [13].

В проведенных ранее исследованиях у больных СД 2-го типа было показано преимущественное вовлечение таких когнитивных доменов, как память и внимание, снижение интеллектуальной гибкости, конструктивные и оптико-пространственные нарушения [14].

Изучение влияния СД 2-го типа на выраженность КН у больных с различными формами ЦВЗ с оценкой взаимосвязи изменений вещества головного мозга и метаболических параметров, отражающих инсулинорезистентность, глюкозо- и липотоксичность, не проводилось.

Цель исследования — оценить КН и ассоциированный статус мозга и метаболических характеристик у пациентов с различными проявлениями ЦВЗ на фоне СД 2-го типа.

Материал и методы. Всего в исследование включен 151 пациент с ЦВЗ. Все пациенты были разделены по группам в зависимости от наличия или отсутствия СД 2-го типа: 1-я группа (n=69) была представлена пациентами с цереброваскулярной патологией в сочетании с СД 2-го типа, средний возраст которых составил 63,0 [58,0; 69,0] года; 2-ю группу составили 82 пациента с изолированной цереброваскулярной патологией, средний возраст — 62,5 [57,0; 68,0] года (рис. 1).

Все включенные в исследование пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в исследование:

- подтвержденный диагноз ЦВЗ;
- возраст 50–70 лет;
- наличие СД 2-го типа для 1-й группы;
- перенесенные НМК без выраженного неврологического дефицита, давностью более 6 мес.

Критерии не включения в исследование:

- тяжелая соматическая или психическая патология;
- острые инфекционные заболевания в последние 6 мес;
- выраженные КН (МоСА ≤ 15 баллов);
- СД 1-го типа и другие специфические типы диабета.

Критерии исключения из исследования:

- отказ пациента от продолжения исследования;
- выявление клинических и визуализационных признаков нейродегенеративного процесса, в том числе болезни Альцгеймера;
- для пациентов с указанием на НМК — инфаркты с локализацией в значимых для развития КН зонах мозга;
- МРТ-противопоказания.

Всем пациентам проводилось общеклиническое и неврологическое обследование.

Диагноз ХЦВЗ устанавливался на основании результатов клинического осмотра и сбора анамнеза и подтверждался на основании инструментального, в том числе ультразвукового и нейровизуализационного, обследования. Группу с НМК составили пациенты с перенесенным ишемическим инсультом без локализации в значимых для развития КН зонах мозга, давностью более 6 мес, лакунарного подтипа,

без выраженного неврологического дефицита (речевых нарушений и гемипареза).

Когнитивный статус оценивался по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) и Адденбрукской шкале оценки когнитивных функций (Addenbrooke's Cognitive Examination III, ACE-III). Выраженность КН определялась на основании тестирования по шкале МоСА, где результат < 26 баллов трактовался как наличие КН; при этом значения МоСА < 26 баллов и сохранность независимости в повседневной жизни оценивались как умеренные КН (УКН).

Определение антропометрических показателей (рост, масса тела, индекс массы тела — ИМТ) проводилось в легкой одежде, без обуви. ИМТ рассчитывали по формуле: $\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{масса (кг)} / \text{рост}^2 \text{ (м}^2\text{)}$.

Проводилось исследование рутинных лабораторных показателей: клинический и биохимический анализ крови, уровень гликированного гемоглобина с использованием гематологического импедансного анализатора Nihonkohden MEK-7300K (Япония), автоматического биохимического анализатора Konelab 30I (Финляндия) на наборах реагентов Randox (Великобритания), «Вектор-Бест» (Россия), Agarra (Швейцария) и экспресс-анализатора WondfoFinicare FIA FS-113 (Китай). За наличие хронической болезни почек принимали снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м², которое вычислялось по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

Производился расчет ИТГ по формуле [15]:

$$\text{ИТГ} = \left[\left(\text{триглицериды натощак (ммоль/л)} \times 88,495575 \right) \times \left(\text{глюкоза плазмы натощак (ммоль/л)} \times 18,018018 \right) \right] / 2.$$

Коэффициенты используются для перевода единиц измерения из стандартных ммоль/л в мг/дл.

Для оценки состояния белого и серого вещества головного мозга всем пациентам проводилась магнитно-резонансная томография.

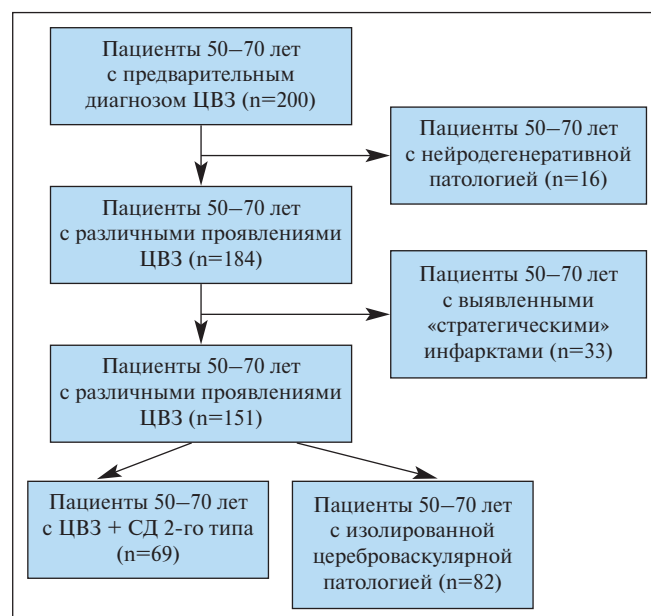


Рис. 1. Дизайн исследования
Fig. 1. Research design

нансная томография (МРТ) головного мозга. Исследование проводилось на магнитно-резонансном томографе MagnetomPrisma SIEMENS с величиной магнитной индукции 3 Тл с использованием 64-канальной радиочастотной катушки (Siemens Healthineers AG, Германия). Стандартный МРТ-протокол включал режимы, необходимые для оценки в соответствии с критериями STRIVE: ГИБВ, лакуны, микрокровоизлияния, расширенные периваскулярные пространства. Для количественной оценки количества гиперинтенсивных поражений белого вещества использовалась шкала Fazekas, где 0 — отсутствие изменений, I — точечные очаги, II — начало слияния очагов, III — большие области слияния.

Пациенты на момент исследования получали антигипертензивную, гиполипидемическую, антиагрегантную/антикоагулянтную терапию, при наличии СД 2-го типа — сахароснижающую терапию, как в виде пероральных лекарственных форм — 54 (78,3%) пациентов, так и в их комбинации с инсулином — 15 (21,7%).

Статистический анализ проводился с применением программного пакета SPSS Statistics версии 26.0 (IBM, США). Нулевая гипотеза отвергалась при уровне значимости $p < 0,05$. Тип распределения количественных переменных оценивался путем анализа частотных гистограмм и с помощью критерия Колмогорова—Смирнова. Для описания количественных переменных использовались медиана и квартили (Ме [25-й; 75-й перцентили]), а также диапазон значений. Для переменных с нормальным распределением дополнительно указывались среднее значение и стандартное отклонение.

При анализе всех участников применялся параметрический метод — Т-тест для несвязанных совокупностей. При анализе подвыборок для количественных переменных с нормальным распределением использовался Т-тест для несвязанных совокупностей, а для количественных переменных с ненормальным распределением и для сравнения по ранговой переменной — тест Манна—Уитни. Для сравнения по категориальным переменным использовался тест χ^2 Пирсона или критерий Фишера. При анализе всех участников для оценки связи между количественными переменными применялся параметрический метод — корреляционный анализ Пирсона. При анализе внутри подвыборок для оценки связи между этими количест-

венными переменными применялся корреляционный анализ Спирмена. Для оценки ИТГ как маркера КН проводился ROC-анализ. В качестве оптимального порогового значения рассматривался уровень показателя, которому соответствовал максимальный индекс Йодена.

Результаты. Пациенты с наличием и отсутствием СД 2-го типа не различались по полу, возрасту, уровню образования. У всех обследованных пациентов основным фоно-

Таблица 1.

Клинико-метаболические характеристики обследованных пациентов

Table 1.

Clinical and metabolic characteristics of the examined patients

Показатель	1-я группа — ЦВЗ с СД (n=69)	2-я группа — ЦВЗ без СД (n=82)	p-value
Пол, n (%): женский мужской	36 (52,2) 33 (47,8)	38 (46,3) 44 (53,7)	0,516
Возраст, годы: Ме [25-й; 75-й перцентили] min — max	63,0 [58,0; 69,0] 50,0—70,0	62,5 [57,0; 68,0] 50,0—72,0	0,473
Тип ЦВЗ, n (%): последствия НМК ХЦВЗ	43 (62,3) 26 (37,7)	39 (47,6) 43 (52,4)	0,074
Клинические проявления, n (%): вестибуло-атактический синдром цефалгический синдром астенический синдром	57 (82,6) 23 (33,3) 57 (82,6)	70 (85) 16 (19,5) 25 (30)	0,52 0,043 <0,001
Образование, n (%): высшее среднее	28 (40,6) 41 (59,4)	40 (48,8) 42 (51,2)	0,329
ИМТ, кг/м ² : M±SD Ме [25-й; 75-й перцентили] min — max	31,1±4,7 30,4 [28,2; 33,3] 20,8—44,1	29,3±5,1 28,7 [25,3; 32,3] 17,4—45,2	0,033
Степень АГ, n (%): 1-я 2-я 3-я	9 (13) 18 (26) 42 (60)	13 (15,8) 28 (34) 41 (50)	0,6266 0,2868 0,2189
Длительность СД, годы: Ме [25-й; 75-й перцентили] min — max	8,0 [3,0; 12,0] 1,0—31,0	—	NA
НbA1C, %: Ме [25-й; 75-й перцентили] min — max	6,5 [5,9; 7,5] 4,5—10,1	—	NA
Глюкоза, ммоль/л: Ме [25-й; 75-й перцентили] min — max	6,9 [6,0; 8,0] 4,2—16,0	5,10 [4,90; 5,50] 3,40—7,00	<0,001
ТГ, ммоль/л: Ме [25-й; 75-й перцентили] min — max	1,58 [1,18; 1,94] 0,73—4,33	1,02 [0,89; 1,55] 0,53—4,20	<0,001
ЛПНП, ммоль/л: Ме [25-й; 75-й перцентили] min — max	1,72 [1,23; 2,38] 0,44—4,30	1,87 [1,39; 2,57] 0,70—4,80	0,239
ХС, ммоль/л: Ме [25-й; 75-й перцентили] min — max	4,60 [3,70; 5,90] 2,50—7,30	5,00 [4,00; 6,00] 2,70—10,00	0,108

Продолжение табл. 1

Continuing of table 1

Показатель	1-я группа – ЦВЗ с СД (n=69)	2-я группа – ЦВЗ без СД (n=82)	p-value
Креатинин, ммоль/л: Me [25-й; 75-й перцентили] min – max	79,00 [69,00; 87,00] 48,00–239,00	79,00 [70,00; 92,00] 56,00–120,00	0,549
СКФ, мл/мин 1,73 м ² : M±SD Me [25-й; 75-й перцентили] min – max	79,0±16,9 81,0 [69,0; 92,0] 26,0–109,0	79,6±14,2 79,5 [70,0; 91,0] 40,0–105,0	0,811
СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² , n (%):	8 (11,6)	5 (6,1)	0,257
ИТГ: M±SD Me [25-й; 75-й перцентили] min – max	4,90±0,25 4,85 [4,74; 5,03] 4,43–5,60	4,58±0,21 4,56 [4,41; 4,74] 4,16–5,16	<0,001

Таблица 2. Результаты оценки КФ обследованных пациентов

Table 2. The results of the assessment of cognitive functions of the examined patients

Показатель	1-я группа – ЦВЗ с СД	2-я группа – ЦВЗ без СД	p-value
МоСА: вся выборка (n=151) ХЦВЗ (n=69) перенесенные НМК (n=82)	25 [23; 26] (17–29) 26 [23; 27] (19–29) 24 [22; 26] (17–29)	27 [25; 28] (19–30) 27 [25; 28] (20–30) 26 [24; 28] (19–29)	<0,001 0,017 0,009
АСЕ-III: вся выборка (n=151) ХЦВЗ (n=69) перенесенные НМК (n=82)	87 [80; 89] (64–97) 89 [82; 90] (73–97) 87 [79; 89] (64–94)	90 [84; 94] (53–100) 90 [86; 95] (58–100) 88 [80; 93] (53–99)	0,002 0,026 0,098

Пациенты с ХЦВЗ			
	n=26	n=43	p-value
Субшкалы АСЕ-III:			
внимание и концентрация	3 [2; 3]	5 [4; 5]	<0,001
память и воспроизведение	8 [7; 9]	9 [9; 10]	<0,001
речь, называние	11 [9; 12]	12 [11; 12]	0,002
ориентация	10 [10; 10]	10 [10; 10]	1,000
запоминание	3 [3; 3]	3 [3; 3]	0,373
память антероградная	7 [7; 7]	7 [7; 7]	0,719
память ретроградная	3 [2; 4]	4 [3; 4]	0,311
речевая активность	9 [9; 11]	10 [9; 11]	0,885
речь, понимание	8 [8; 8]	8 [8; 8]	0,326
письмо	1 [1; 1]	1 [1; 1]	0,743
речь, повторение	4 [4; 4]	4 [4; 4]	0,373
речь, чтение	1 [1; 1]	1 [1; 1]	0,426
зрительно-пространственные нарушения	15 [15; 16]	16 [15; 16]	0,289
память, узнавание	5 [4; 5]	5 [4; 5]	0,200

Оценка ГИБВ

МоСА:			
Fazekas 0–I	26 [23; 26]	26 [25; 28]	0,019
Fazekas II–III	24 [22; 26]	27 [25; 28]	0,013
АСЕ-III:			
Fazekas 0–I	89 [80; 90]	89 [80; 90]	0,083
Fazekas II–III	87 [80; 89]	92 [84; 95]	0,012

Примечание. Данные представлены в виде Me [25-го; 75-го перцентилей], в круглых скобках – значения min – max. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

вым заболеванием для ХЦВЗ была артериальная гипертензия (АГ; выявлена у 100% больных), причем группы с СД и без него были сопоставимыми по ее степени. Помимо этого, распространенность ключевых модифицируемых факторов риска, кроме метаболических, не различалась статистически значимо между подгруппами. Пациенты с ЦВЗ и СД 2-го типа имели большую выраженность состояний, ассоциированных с инсулинорезистентностью: значимо больший ИМТ по сравнению с больными без СД (31,06±4,73 против 29,32±5,12) и более высокий уровень ИТГ (4,90±0,25 против 4,58±0,21).

При анализе клинической картины у обследованных пациентов было установлено, что НМК в анамнезе отмечались с сопоставимой частотой наблюдений в обеих группах (табл. 1). У пациентов с ЦВЗ на фоне СД 2-го типа в клинической картине статистически значимо чаще был отмечен астенический синдром ($p>0,005$), другие проявления – без статистической разницы между группами.

Оценка КФ пациентов с ЦВЗ.

У пациентов ЦВЗ и СД 2-го типа были отмечены худшие результаты когнитивного тестирования: оценка по шкале МоСА 25 [23; 26] баллов против 27 [25; 28] баллов у пациентов без СД 2-го типа ($p<0,001$). Это отмечалось также при анализе отдельно пациентов с ХЦВЗ и пациентов с перенесенным НМК (табл. 2, рис. 2). При использовании АСЕ-III наличие СД 2-го типа у больных ЦВЗ сопровождалось статистически значимо меньшими значениями (87 [80; 89] баллов против 90 [84; 94] баллов соответственно; $p=0,002$). Подобные различия отмечены и у пациентов с ХЦВЗ (см. табл. 2).

При детальной оценке по субшкалам АСЕ-III у пациентов с ЦВЗ и СД 2-го типа, в отличие от пациентов без СД, выявлены более низкие показатели в отношении внимания, концентрации и отсроченного воспроизведения ($p<0,001$), а также речи (называние; $p=0,002$), что отражает фонетическую и семантическую речевую активность, при оценке по остальным блокам АСЕ-III статистически значимых различий не выявлено.

Учитывая высокую информативность метода оценки гликолипотоксичности для определения значения изменений метаболических парамет-

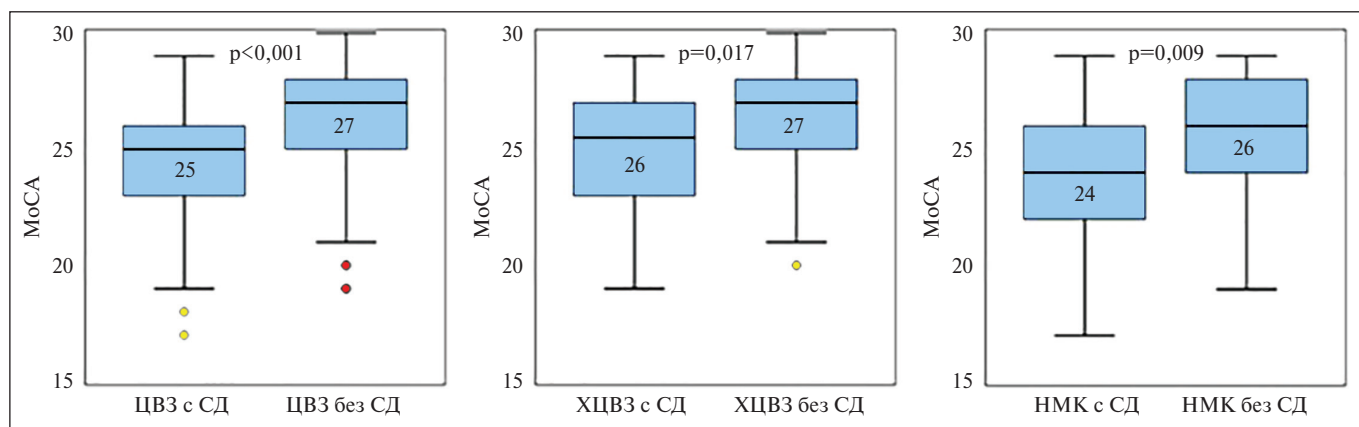


Рис. 2. Результаты оценки КФ по шкале MoCA в зависимости от наличия СД 2-го типа
Fig. 2. The results of the assessment of cognitive functions on the MoCA scale depending on the presence of DM2

ров, у обследованных был выполнен подсчет ИТГ. Участники с наличием и отсутствием КН значительно различались по уровню ИТГ ($4,80 \pm 0,29$ против $4,66 \pm 0,26$ соответственно; $p=0,002$).

Особый интерес представляло сопоставление результатов нейровизуализации и когнитивных тестов. Пациенты с ЦВЗ и СД 2-го типа даже при сопоставимом состоянии вещества мозга (оценка по Fazekas) демонстрировали худшие результаты оценки КФ. Наличие выраженных изменений мозга (Fazekas II–III) при коморбидном СД 2-го типа было сопряжено с большим снижением КФ в сравнении с больными ЦВЗ без СД (см. табл. 2).

Нейровизуализационные изменения у пациентов с ЦВЗ.

При детальном рассмотрении КН во взаимосвязи с изменениями вещества головного мозга по данным МРТ отмечено, что ведущим нейровизуализационным феноменом была ГИБВ. Пациенты с диабетом значительно отличались по распространенности рангов ГИБВ. Выявлено преобладание участников с более выраженными изменениями мозга по шкале Fazekas при наличии коморбидного СД 2-го типа (рис. 3).

При сопоставимых результатах нейровизуализации у больных с ЦВЗ и СД 2-го типа зафиксированы худшие результаты оценки КФ. При анализе разных степеней ГИБВ

различия между группами по результатам когнитивного тестирования оставались значимыми для Fazekas 0–I (26 [23; 26] против 26 [25; 28]; $p=0,019$), для Fazekas II–III (24 [22; 26] против 27 [25; 28]; $p=0,013$) при оценке по MoCA, а также по ACE-III (87 [80; 89] против 92 [84; 95]; $p=0,012$; табл. 2).

При проведении корреляционного анализа уровня поражения вещества головного мозга (по Fazekas) и результатов когнитивного тестирования (по MoCA) в целом по выборке была выявлена взаимосвязь структурных изменений и КН ($r=-0,212$; $p=0,009$).

При анализе других нейровизуализационных изменений у пациентов с ЦВЗ в зависимости от наличия СД 2-го типа статистически значимо отличались такие паттерны, как наличие лакунарных инфарктов ($p=0,04$), микрокровоизлияний ($p=0,01$), выраженность которых была выше в группе пациентов с СД 2-го типа.

Нами была проанализирована модель с оценкой влияния нескольких факторов риска на когнитивный статус пациентов с ХЦВЗ. По результатам анализа при тестировании моделей значимого влияния лакун и микрокровоизлияний на когнитивный статус не выявлено ($p=0,344$ и $p=0,261$ соответственно).

Анализ ассоциации КН с ИТГ был проведен с помощью методики логистической регрессии; с целью оценки возможного влияния других значимых факторов риска была сформирована многофакторная модель.

Была проанализирована модель с оценкой влияния нескольких факторов риска на вероятность выявления ГИБВ в сочетании с нарушением КФ. Путем проведения логистической регрессии отмечено, что степень АГ и уровень ИТГ являются независимыми маркерами, ассоциированными с поражением вещества головного мозга и нейрокогнитивными нарушениями (табл. 3).

Был проведен ROC-анализ для оценки влияния уровня ИТГ на вероятность выявления клинически значимого (манифестного) поражения белого вещества головного мозга (сочетание MoCA <26 и Fazekas II–III) у пациента. Отличия ROC-кривой от диагональной опорной линии статистически значимы ($p=0,005$). Площадь под кривой составила 0,658 [95% доверительный интервал (ДИ) 0,557–0,758]. Оптимальное пороговое значение на уровне 4,825 (вероят-

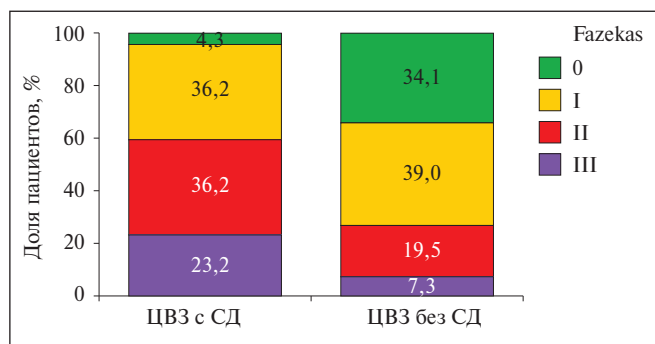


Рис. 3. Распределение пациентов по шкале Fazekas в зависимости от наличия СД 2-го типа

Fig. 3. Distribution of patients on the Fazekas scale depending on the presence of DM2

Таблица 3. Модель для оценки влияния показателей на статус Fazekas + MoCA

Table 3. A model for assessing the impact of indicators on the status of Fazekas + MoCA

Бинарная зависимая переменная: Fazekas II–III + MoCA <26: да/нет			
Независимые переменные: ИТГ, пол, возраст, образование, курение, группа ЦВЗ, степень АГ			
Результаты тестирования модели			
Независимая переменная	p-value	Коэффициент (В)	Отношение шансов (95% ДИ)
ИТГ	0,007	2,192	8,957 (1,806–44,421)
Пол: женский	0,714	-0,184	0,832 (0,311–2,223)
Возраст	0,104	0,060	1,062 (0,988–1,143)
Образование: высшее	0,798	0,113	1,119 (0,473–2,650)
Курение: да	0,607	0,257	1,294 (0,485–3,447)
НМК в анамнезе	0,314	0,476	1,609 (0,637–4,064)
Степень АГ	0,004	1,074	2,928 (1,396–6,140)

ность попадания в категорию MoCA ≤ 25 + Fazekas II–III повышается при ИТГ $\geq 4,825$). Чувствительность и специфичность для этой точки составили 57,1 и 73,3% соответственно. Данные представлены на рис. 4.

С целью стратификации наибольшего риска выявления КН был проведен анализ результатов их оценки в зависимости от одновременного наличия у пациента неблагоприятных метаболических параметров (ИТГ $\geq 4,825$) и данных нейровизуализации (Fazekas II–III). При сочетании признаков в целом по выборке у пациентов с более выраженной ГИБВ и значением ИТГ выше порогового ($>4,825$) отмечены более низкие результаты тестирования по шкале MoCA ($p=0,004$; табл. 4). В данном исследовании сочетание глюкозолипидотоксичности с изменением вещества головного мозга, а именно – выявление у пациента по данным МРТ Fazekas II–III в сочетании с уровнем ИТГ $\geq 4,825$, было обозначено как неблагоприятный цереброметаболический статус (ЦМС).

Определение неблагоприятного ЦМС сопровождалось худшими результатами когнитивного тестирования для всех обследованных больных; доля лиц с КН (MoCA <26) составила 71,4% против 40,7% ($p=0,004$) в целом и 79,2%

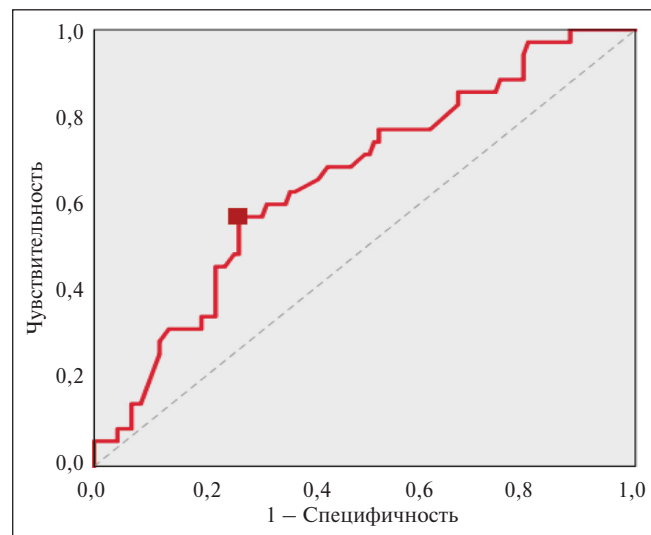


Рис. 4. ROC-анализ для оценки влияния ИТГ на вероятность выявления клинически значимого поражения белого вещества головного мозга

Fig. 4. ROC analysis to assess the effect of TyG index on the likelihood of detecting a clinically significant lesion of the white matter of the brain

против 53,3% ($p=0,041$) при анализе результатов исследований пациентов с СД 2-го типа.

Обсуждение. Мультидисциплинарная проблема метаболического здоровья уже давно вышла за рамки эндокринологии и тем или иным образом затрагивает практически все области медицины [16].

Концепция супранозологической формы – цереброметаболического здоровья – может стать следующей ступенью к созданию более целостной картины многообразия метаболических процессов, ассоциированных с сосудистыми (и не только) заболеваниями головного мозга, и отражает разнонаправленные векторы функционирования церебральных структур [4].

Анализ многочисленных исследований последних лет убедительно показал сложность механизмов развития когнитивной дисфункции у пациентов с нарушением углеводного обмена. Инсулин является важным регулятором гомеостаза и метаболизма глюкозы. Однако его роль в функционировании центральной нервной системы, равно как и в инсулинорезистентности, продолжает активно изучаться [17].

Показано, что гиперинсулинемия может способствовать прогрессированию системного воспаления и окисли-

Таблица 4. Анализ связи неблагоприятного ЦМС с результатами оценки КФ

Table 4. Analysis of the association of unfavorable cerebrometabolic status with the results of assessment of cognitive functions

Показатель	Вся выборка		p-value	Пациенты с СД 2-го типа		p-value
	с ЦМС (n=28)	без ЦМС (n=123)		с ЦМС (n=24)	без ЦМС (n=45)	
MoCA, n (%):						
≥ 26	8 (28,4)	73 (59,3)	0,004	5 (20,8)	21 (46,7)	0,041
< 26	20 (71,4)	50 (40,7)		19 (79,2)	24 (53,3)	
MoCA, Me [25-й; 75-й перцентили]	24 [21; 26]	26 [24; 27]	0,003	24 [21; 25]	25 [23; 26]	0,067

тельного стресса за счет ингибирования АМФ-активируемой протеинкиназы [18]. На развитие КН влияет не только дисгликемия, но и нарушения липидного обмена. Известно, что адипокины (преимущественно лептин и адипонектин), секретируемые жировой тканью, способны проникать через ГЭБ и участвовать в процессе системного воспаления, способствуя нарушению КФ. По результатам настоящего исследования при оценке ИМТ у пациентов с СД 2-го типа отмечены более выраженные изменения метаболизма, медиана ИМТ составила 30,4 [28,2; 33,3] кг/м², что говорит о значимом коморбидном влиянии.

Наиболее заметные нарушения когнитивной сферы были зафиксированы у пациентов с СД 2-го типа, что подтверждается при оценке по когнитивным шкалам (МоСА, АСЕ-III). При детальной оценке по субшкалам АСЕ-III у пациентов с ЦВЗ и СД 2-го типа выявлены худшие результаты в отношении внимания, концентрации и отсроченного воспроизведения, а также фонетической и семантической речевой активности.

Совокупность нейронных связей, путей и областей головного мозга обеспечивает широкий спектр когнитивных и поведенческих функций. Цитоархитектоническое картирование головного мозга обеспечило фундаментальное понимание функциональной организации коры за последние 100 лет, а современные нейровизуализационные исследования позволяют *in vivo* выявить более детальные и взаимосвязанные сети. Установлено, что у пациентов с СД 2-го типа отмечаются изменения как в структурных, так и в функциональных сетях, в том числе нарушенная топологическая организация коннектомов [19].

Ранее было показано, что высокие уровни глюкозы приводят к прямому и опосредованному повреждению вещества мозга в виде микро- и макрососудистых, а также атрофических изменений [10]. У пациентов с СД 2-го типа КН сопровождаются выраженной атрофией головного мозга в кортикальных и подкорковых областях с наибольшей выраженностью атрофии в вентральном стриатуме (потеря 6,2% серого вещества по сравнению с контрольной группой) [20]. Оценка состояния вещества головного мозга по результатам нашего исследования обнаружила большую выраженность изменений в виде ГИБВ у пациентов с СД 2-го типа. При этом картина, характеризующая выраженное хроническое сосудистое микроциркуляторное поражение вещества головного мозга (Fazekas III), отмечена у 23,2% пациентов с СД 2-го типа, в отличие от пациентов без диабета, где только у 7,3% нейровизуализационные портреты со-

ответствовали градации Fazekas III. При анализе поражения белого вещества головного мозга (по Fazekas) оценка КФ показала худшие результаты при наличии диабета при сопоставимом уровне поражения мозга. Другие нейровизуализационные паттерны в виде лакунарных инфарктов и микрокровоизлияний также с большей частотой встречались среди больных СД 2-го типа. Проведенный многофакторный анализ не продемонстрировал статистически значимого влияния наличия этих факторов на когнитивный статус, что, возможно, связано с размером выборки и требует дальнейших исследований.

Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия известны как факторы риска развития КН и деменции, включая болезнь Альцгеймера, независимо от СД. Однако механизмы, посредством которых инсулинорезистентность может вызывать повреждение нейронов, продолжают изучаться. Инсулин выполняет в мозге множество функций, в том числе модулирует энергетический гомеостаз. Кроме того, рецепторы инсулина распределены в гиппокампе, энторинальной коре и лобных долях, отвечающих за память, внимание и исполнительные функции. Использование ИТГ, первоначально разработанного для удобной оценки инсулинорезистентности, показало его прогностическую роль при сосудистой патологии сонных артерий и исходов инсульта [15]. В нашем исследовании оценка гликолипотоксичности с вычислением ИТГ позволила стратифицировать пациентов с худшим состоянием белого вещества головного мозга и КН. Выявлены признаки неблагоприятного ЦМС, который у пациентов с СД 2-го типа сопровождается КН с частотой около 80%. Полученные данные отражают структурные и метаболические изменения, ассоциированные с КН, у пациентов с ЦВЗ. Эффективная модификация факторов риска ЦВЗ имеет решающее значение для предотвращения сосудистых повреждений мозга и поддержания когнитивного резерва.

Заключение. Сочетание ЦВЗ и СД 2-го типа характеризуется более выраженной когнитивной дисфункцией. КН при различных проявлениях ЦВЗ ассоциированы с нейровизуализационными изменениями в виде ГИБВ, наличия лакун и микрокровоизлияний, более значимыми при наличии диабета. Клиническая манифестация ГИБВ головного мозга ассоциирована с неблагоприятным ЦМС. Определены факторы риска клинической манифестации ЦВЗ / ухудшения КФ: состояние белого вещества головного мозга, углеводного и липидного обмена, а также пороговое значение метаболического маркера ИТГ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кадиков АС, Манвелов ЛС, Шахпаронова НВ. Хронические сосудистые заболевания головного мозга. Дисциркуляторная энцефалопатия. 4-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 288 с.
Kadykov AS, Manvelov LS, Shakhparonova NV. Chronic vascular diseases of the brain. Dyscirculatory encephalopathy. 4th ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2020. 288 p. (In Russ.)
2. Fan CF, Romero JR. Cerebral Small Vessel Disease in subclinical and clinical stages, role

- of inflammation for risk prediction and potential treatment targets, and management strategies. *Intern Med Rev (Wash D C)*. 2016;2(11):265. doi: 10.18103/imr.v2i11.265
3. Антонова КВ, Танашян ММ, Романцова ТИ, Максимова МЮ. Острые нарушения мозгового кровообращения: клиническое течение и прогноз у больных сахарным диабетом 2 типа. *Ожирение и метаболизм*. 2016;13(2):20-4. doi: 10.14341/omet2016220-24
- Antonova KV, Tanashyan MM, Romantsova TI,

- Maksimova MYu. Type 2 diabetes mellitus and the clinical course of acute stroke. *Obesity and Metabolism*. 2016;13(2):20-4. (In Russ.) doi: 10.14341/omet2016220-24
4. Антонова КВ, Танашян ММ, Раскуражев АА и др. Ожирение и нервная система. *Ожирение и метаболизм*. 2024;21:68-78. doi: 10.14341/omet13019
- Antonova KV, Tanashyan MM, Raskurazhev AA, et al. Obesity and the nervous system. *Obesity and Metabolism*. 2024;21(1):68-78. (In Russ.) doi: 10.14341/omet13019

5. Танащян ММ, Антонова КВ, Спрышков НЕ, Панина АА. Метаболические маркеры цереброваскулярной патологии. *Терапия*. 2024;10(5):84-92. doi: 10.18565/therapy.2024.5.84-92
- Tanashyan MM, Antonova KV, Spryskov NE, Panina AA. Metabolic markers of cerebrovascular pathology. *Therapy*. 2024;10(5):84-92. (In Russ.) doi: 10.18565/therapy.2024.5.84-92
6. Танащян ММ, Лагода ОВ, Антонова КВ и др. Основные патогенетические механизмы развития сосудистой патологии мозга при атеросклерозе и метаболическом синдроме: поиск путей коррекции. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2016;10(2):5-10.
- Tanashyan MM, Lagoda OV, Antonova KV, et al. The main pathogenetic mechanisms of vascular cerebral pathology associated with atherosclerosis and metabolic syndrome: the search for correction approaches. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2016;10(2):5-10. (In Russ.)
7. Антонова КВ, Танащян ММ, Шабалина АА и др. Гемостаз у лиц с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением при острой и хронической цереброваскулярной патологии. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2020;(2):60-7. doi: 10.25555/THR.2020.2.0919
- Antonova KV, Tanashyan MM, Shabalina AA, et al. Hemostasis in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity in acute and chronic cerebrovascular pathology. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2020;(2):60-7. (In Russ.) doi: 10.25555/THR.2020.2.0919
8. Chatterjee S, Peters SA, Woodward M, et al. Type 2 Diabetes as a Risk Factor for Dementia in Women Compared With Men: A Pooled Analysis of 2.3 Million People Comprising More Than 100,000 Cases of Dementia. *Diabetes Care*. 2016 Feb;39(2):300-7. doi: 10.2337/dc15-1588
9. Остроумова ОД, Суркова ЕВ, Голобородова ИВ и др. Гипогликемии и риск когнитивных нарушений и деменции у больных пожилого и старческого возраста с сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет*. 2020;23(1):72-87. doi: 10.14341/DM10202
- Ostroumova OD, Surkova EV, Goloborodova IV, et al. Hypoglycemia and the risk of cognitive impairment and dementia in elderly and senile patients with type 2 diabetes. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(1):72-87. (In Russ.) doi: 10.14341/DM10202
10. Athanasiaki A, Melanis K, Tsantali I, et al. Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for Alzheimer's disease: review and meta-analysis. *Biomedicine*. 2022 Mar;10(4):778. doi: 10.3390/biomedicine10040778
11. Renuka Sanotra M, Huang WC, Silver S, et al. Serum levels of 4-hydroxynonenal adducts and responding autoantibodies correlate with the pathogenesis from hyperglycemia to Alzheimer's disease. *Clin Biochem*. 2022 Mar;101:26-34. doi: 10.1016/j.clin-biochem.2021.12.005
12. Zhao Y, Zhang H, Cheng J, et al. Association between Dyslipidaemia and Cognitive Impairment: A Meta-Analysis of Cohort and Case-Control Studies. *J Integr Neurosci*. 2024;23(2):40. doi: 10.31083/j.jin2302040
13. Liu Y, Yang X, Gao J, et al. Association between triglyceride glucose index and cognitive decline: A meta-analysis. *J Affect Disord*. 2024 Aug 15;359:70-7. doi: 10.1016/j.jad.2024.05.049
14. Танащян ММ, Суркова ЕВ, Антонова КВ и др. Сахарный диабет 2-го типа и когнитивные функции у пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями. *Терапевтический архив*. 2021;93(10):1179-85. doi: 10.26442/00403660.2021.10.201108
- Tanashyan MM, Surkova EV, Antonova KV, et al. Type 2 diabetes and cognitive functions in patients with chronic cerebrovascular diseases. *Therapeutic Archive*. 2021;93(10):1179-85. (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2021.10.201108
15. Танащян ММ, Антонова КВ, Раскуражев АА и др. Цереброваскулярные заболевания и глюколипотокичность. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2020;14(1):17-24. doi: 10.25692/ACEN.2020.1.2
- Tanashyan MM, Antonova KV, Raskurazhev AA, et al. Cerebrovascular disorders and glucolipotoxicity. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2020;14(1):17-24. (In Russ.) doi: 10.25692/ACEN.2020.1.2
16. Танащян ММ, Антонова КВ. Церебromетаболическое здоровье. В кн.: Аметов АС и др. Управление метаболическим здоровьем. Москва; 2025.
- Tanashyan MM, Antonova KV. Cerebrometabolic health. In: Ametov AS et al. Metabolic health management. Moscow; 2025. (In Russ.)
17. Rhea EM, Leclerc M, Yassine HN, et al. State of the Science on Brain Insulin Resistance and Cognitive Decline Due to Alzheimer's Disease. *Aging Dis*. 2024;15(4):1688-725. doi: 10.14336/AD.2023.0814
18. Ezkurdia A, Ramirez MJ, Solas M. Metabolic Syndrome as a Risk Factor for Alzheimer's Disease: A Focus on Insulin Resistance. *Int J Mol Sci*. 2023;24(5):4354. doi: 10.3390/ijms24054354
19. Khan AF, Saleh N, Smith ZA. The Brain's Aging Resting State Functional Connectivity. *J Integr Neurosci*. 2025;24(1):25041. doi: 10.31083/JIN25041
20. Motaghi M, Potvin O, Duchesne S. A systematic review of the impact of type 2 diabetes on brain cortical thickness. *Front Dement*. 2024;3:1418037. doi: 10.3389/frdem.2024.1418037

Поступила / отрецензирована / принята к печати

Received / Reviewed / Accepted

19.05.2025 / 28.08.2025 / 29.08.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. 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.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Танащян М.М. <https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>

Панина А.А. <https://orcid.org/0000-0002-8652-2947>

Антонова К.В. <https://orcid.org/0000-0003-2373-2231>

Лагода О.В. <https://orcid.org/0000-0001-7562-4991>

Спрышков Н.Е. <https://orcid.org/0000-0002-2934-5462>

Сергеева А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-2481-4565>

Хвосточенко Г.И. <https://orcid.org/0009-0003-4628-3069>