

Сосина В.Б., Захаров В.В., Строков И.А., Вахнина Н.В.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
119021, Москва, ул. Россолимо, 11

Когнитивные нарушения при сахарном диабете

Изложены данные литературы о распространенности, патогенезе и клинических особенностях когнитивных нарушений (КН) при сахарном диабете (СД). Представлены результаты исследования когнитивных функций у больных СД 2-го типа в зависимости от наличия или отсутствия у них клинически значимой сосудистой патологии. Установлено, что КН носили легкий и умеренный характер и были одинаково выражены в обеих группах больных, что позволяет рассматривать СД как самостоятельный фактор риска когнитивной дисфункции. Ведущим нейropsychологическим механизмом КН при СД является недостаточность регуляции произвольной деятельности. Патогенез КН при СД в большей степени обусловлен развитием сосудистых осложнений. Описаны методы профилактики и лечения КН при СД.

Ключевые слова: когнитивные расстройства, сахарный диабет.

Контакты: Владимир Владимирович Захаров; zakharovenator@gmail.com

Для ссылки: Сосина ВБ, Захаров ВВ, Строков ИА, Вахнина НВ. Когнитивные нарушения при сахарном диабете. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(1):90–95.

Cognitive impairment in diabetes mellitus

Sosina V.B., Zakharov V.V., Stokov I.A., Vakhnina N.V.

*Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
11, Rossolimo St., Moscow 119021*

The paper sets forth the data available in the literature on the prevalence, pathogenesis, and clinical features of cognitive impairment (CI) in diabetes mellitus (DM). It presents the results of the authors' own studies of cognitive functions in patients with type 2 DM in relation to the presence or absence of a clinically significant vascular disease. It was established that CIs were mild and moderate, equally marked in both patient groups, which allows consideration of DM as an independent risk factor for cognitive dysfunction. Inadequate regulation of voluntary activity was a leading neuropsychological mechanism of CI in DM. The pathogenesis of CI in DM is largely due to the development of vascular complications. Methods for the prevention and treatment of CI in DM are proposed.

Keywords: cognitive disorders; diabetes mellitus.

Contact: Vladimir Vladimirovich Zakharov; zakharovenator@gmail.com

For reference: Sosina VB, Zakharov VV, Stokov IA, Vakhnina NV. Cognitive impairment in diabetes mellitus. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2017;9(1):90–95.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1-90-95>

Первые упоминания о сахарном диабете (СД) относятся к III веку до нашей эры, когда греческие и римские врачи описали наиболее яркие симптомы болезни — потерю жидкости и неутолимую жажду — и дали ей название «диабет», что в переводе с греческого означает «перехожу, пересекаю». Только в конце XVII века удалось найти объяснение симптомам болезни: сначала Джозеф фон Меринг и Оскар Миновски из университета Страсбурга, а затем Фредерик Бантинг и Чарльз Бест из университета Торонто доказали роль поджелудочной железы и дефицита инсулина в развитии СД. В 2006 г. Организация Объединенных Наций определила СД как «опасный вызов мировому сообществу» и приняла резолюцию, в которой говорится, что СД и его осложнения угрожают всему миру, здоровью всех наций. Причина этого — неуклонный рост числа больных, страдающих СД. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в 2012 г. СД страдало более 370 млн человек во всем мире. По прогнозам, к 2030 г. это число возрастет до 552 млн [1]. В России, по данным Государственного регистра больных сахарным диабетом, на 01.01.2015 г. зарегистрировано 4,1 млн пациентов [2].

История изучения и патогенез

Изучение влияния СД на головной мозг имеет многолетнюю историю. Еще в 1922 г., приблизительно в то же время, когда был получен инсулин и определена его роль в развитии болезни, обнаружено, что СД может приводить к когнитивным нарушениям (КН) [3]. Термин «диабетическая энцефалопатия» был предложен R. de Jong в 1950 г. Под «диабетической энцефалопатией» понимали стойкую церебральную патологию, возникающую под действием острых, подострых и хронических обменных и сосудистых нарушений, клинически проявляющихся неврозоподобными дефектами, органической неврологической и вегетативной симптоматикой [4]. В 1965 г. были определены патологические изменения в мозге больных, умерших от поздних осложнений СД 1-го типа: признаки дегенеративного процесса, ангиопатия церебральных сосудов, атрофия зубчатого ядра, демиелинизация краниальных нервов и фиброз лептоменингеальной оболочки. Авторы исследования предложили считать данный патогистологический паттерн проявлением диабетической энцефалопатии, поскольку он отличался от других заболеваний [5].

КН при СД могут быть обусловлены гипергликемией и нарушением секреции инсулина, микро- и макроангиопатией [6], а также генетической предрасположенностью. Предрасположенность к ангиопатии генетически детерминирована, и среди пациентов с СД около 5–10% не имеют клинически значимой сосудистой патологии. Гипергликемия запускает целый каскад реакций, приводящих к образованию свободных радикалов — активных форм кислорода, нарушающих структуру ферментных белков, ДНК и липидов клеточных мембран, в то же время она вызывает гликозилирование и инактивацию антиоксидантов, защищающих клетки от действия свободных радикалов. Эти два процесса определяют развитие «оксидативного стресса» — общего патогенетического механизма, лежащего в основе не только СД, но и болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, а также естественного старения организма. Оксидативный стресс приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, которая в свою очередь становится начальным звеном в развитии системного атеросклероза [7]. Атеросклероз, сопутствующая артериальная гипертензия (АГ) у больных СД повышают риск развития инсульта. По данным UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) тесно связан с вероятностью развития инсульта: его повышение на 1% сопровождалось увеличением частоты инсульта на 17% [8]. По другим данным, относительный риск нарушений мозгового кровообращения увеличивается в 1,15 раза на каждый 1% повышения уровня HbA1c. При этом нарушения мозгового кровообращения не всегда сопровождаются клиническими проявлениями инсульта. Однако даже «немые» лакунарные очаги — это риск развития когнитивных и эмоциональных нарушений у больных СД [9, 10].

Другим патогенетическим фактором диабетической энцефалопатии является инсулинорезистентность и, как следствие — гиперинсулинемия. Известно, что гиперинсулинемия способствует развитию дислипидемии, системного атеросклероза, абдоминального ожирения и АГ, объединяемых термином «метаболический синдром». Доказана роль инсулина в энергообеспечении нейронов мозга, а также его нейротрансмиттерная функция. Рецепторы к инсулину обнаружены в нейронах гиппокампа и лимбической системы. Обсуждается непосредственное участие инсулина в процессе консолидации информации в памяти. Ряд исследований показывает, что гиперинсулинемия приводит к увеличению уровня бета-амилоида и провоспалительных цитокинов, способствует образованию нейрофибриллярных клубочков и сенильных бляшек — маркеров дегенеративного процесса в мозге [11].

Имеются данные о генетической предрасположенности к развитию КН при СД: так, в одном из исследований изменения в мозге и снижение когнитивных функций были наиболее ярко выражены у пациентов, имеющих APOε4-аллель [12].

Клинические особенности

Наиболее часто отмечаются нарушение когнитивных функций, эмоциональная лабильность, повышенный уровень тревоги, депрессивная симптоматика. Именно нарушение когнитивных функций становится наиболее значимым фактором снижения трудоспособности и нарушения бытовой адаптации у больных СД. Большинство авторов сходятся во мнении, что СД приводит в основном к легким

и умеренным КН (УКН), деменция встречается реже. По данным исследования, проведенного в США, распространенность УКН при СД 2-го типа составляет 20% среди мужчин и 18% среди женщин 60 лет и старше [13], что несколько превышает их встречаемость в популяции в целом (10–15%) [14]. D.G. Bruce и соавт. [15] обнаружили, что только 36% пациентов с СД 2-го типа не имеют КН и эмоциональных нарушений.

Результаты собственных исследований

Нами обследовано 90 пациентов (71 женщина и 19 мужчин), не менее 1 года страдавших СД 2-го типа. Средний возраст больных составлял $61,9 \pm 5,9$ года, средняя длительность СД — $8,7 \pm 6,7$ года. Наряду с СД и его осложнениями у 57 (63,3%) пациентов отмечалась АГ II или III стадии, у 43 (47,8%) — ишемическая болезнь сердца (ИБС) I–II функционального класса, 7 (16,3%) из них имели нарушения ритма в виде мерцательной аритмии пароксизмальной формы. У 21 (23,3%) пациента диагностирован метаболический синдром (СД 2-го типа, АГ, ожирение и дислипидемия). Из исследования исключали пациентов с инфарктом и инсультом в анамнезе, сопутствующими гипотиреозом и тяжелой или нестабильной соматической патологией, алкогольной болезнью, а также злоупотребляющих психоактивными веществами.

68% больных предъявляли жалобы на нарушения памяти на текущие события. Диагноз УКН устанавливали в соответствии с критериями R.S. Petersen и соавт. [16], легких КН — в соответствии с критериями Н.Н. Яхно и соавт. [17]. Ни у кого из обследованных не было деменции. Группу контроля составили 39 испытуемых (22 женщины и 17 мужчин, средний возраст — $64,3 \pm 7,07$ года), у которых в анамнезе и при объективном осмотре не было указаний на СД, АГ и другие сердечно-сосудистые заболевания, а также другие заболевания, нарушающие когнитивные функции (черепно-мозговая травма, гипотиреоз, алкогольная болезнь, злоупотребление психоактивными веществами). Обследованные не предъявляли жалоб на снижение памяти, внимания или умственной работоспособности. Нейropsychологическое исследование включало краткую шкалу оценки психического статуса (КШОПС), батарею тестов для оценки лобной дисфункции (БТЛД), тест рисования часов, тест вербальных ассоциаций, тест Струпа, тест «Символы и цифры», тест соединения букв и цифр, тест на заучивание 12 слов с семантическим опосредованием запоминания и подсказкой при воспроизведении [18].

Все пациенты с СД 2-го типа были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующей клинически значимой сердечно-сосудистой патологии. В 1-ю группу вошли пациенты без АГ или с мягкой АГ без признаков ИБС, а также гемодинамически значимых изменений брахиоцефальных артерий. Во 2-ю группу включены больные с умеренной или выраженной АГ и/или подтвержденной клинико-инструментальными исследованиями ИБС, гемодинамически значимыми стенозами или извитостью церебральных артерий. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программного пакета SPSS v. 11.0 методами непараметрической статистики.

Как показали результаты исследования, КН имелись у 71,1% пациентов, из них у 51,1% они соответствовали критериям УКН, а у 20,0% — легким КН. У 28,9% пациентов КН

не выявлены. В структуре КН преобладали нарушение управляющих функций (планирование и контроль) — 59,4% случаев и первичная недостаточность запоминания — 6,3%. Сочетание нарушений управляющих функций и дисмнестических нарушений встречалось у 34,4% больных. Интересно, что КН отмечались приблизительно с одинаковой частотой в 1-й группе больных с СД без значимых сердечно-сосудистых факторов риска и во 2-й группе пациентов, у которых СД сочетался с клинически значимыми сосудистыми факторами.

Данные литературы о семиотике КН при СД весьма противоречивы. Большинство авторов полагают, что при СД 1-го и 2-го типов в основном страдает нейродинамика познавательной деятельности (ее темп, способность к концентрации и разделению информационных потоков). Память ухудшается вторично, в основном у пациентов с большой длительностью заболевания и сопутствующей сердечно-сосудистой патологией [13, 19–23]. Этому противоречат результаты более поздних исследований, которые свидетельствуют о том, что именно нарушения памяти напрямую связаны с СД, а нейродинамическая недостаточность вторична по отношению к сосудистым расстройствам [24, 25]. Так, J.A. Luchsinger и соавт. [26] указывают, что при СД 2-го типа достоверно чаще встречается амнестический вариант УКН. Эта связь не зависит от сопутствующей цереброваскулярной патологии. В то же время неамнестический вариант УКН при СД обусловлен главным образом сопутствующей сосудистой патологией. Однако подобные исследования немногочисленны, и их результаты требуют уточнения.

В нескольких крупных эпидемиологических проспективных исследованиях показана связь СД с как сосудистой, так и с дегенеративной деменцией. Наиболее известно Роттердамское исследование, длившееся 6 лет и включавшее 6370 человек в возрасте 55–99 лет. Исследователи пришли к выводу, что у больных СД 2-го типа имеется в 1,9 раза больший риск развития деменции, чем в популяции, а у получающих инсулин этот риск выше в 4,3 раза. У 30% больных СД со временем развилась сосудистая деменция, у 21% — болезнь Альцгеймера, у 19% — деменция других типов [27]. К сходным результатам пришли и другие исследователи [28, 29].

Для определения связи между показателями когнитивных функций и другими особенностями заболевания было проведено исследование корреляции между социометрическими и клиническими характеристиками пациентов и результатами нейропсихологических тестов. Отмечена наиболее сильная корреляция между нарушениями управляющих функций и клинико-лабораторными характеристиками СД: его длительностью ($r=-0,17$, $p=0,02$), показателями метаболического контроля (уровень базальной гликемии — $r=-0,15$, $p=0,04$ и гликозилированного гемоглобина — $r=-0,16$, $p=0,03$), что может указывать на патогенетическую связь КН при этом заболевании с основным патологическим процессом. Также установлена ассоциация низких результатов лобных тестов с наличием поздних осложнений СД — ретинопатии ($r=0,15$, $p=0,04$) и невропатии ($r=0,19$, $p=0,02$), АГ ($r=0,14$, $p=0,47$) и метаболического синдрома ($r=0,17$, $p=0,02$), возрастом пациентов ($r=-0,17$, $p=0,03$) и высоким уровнем тревоги ($r=-0,13$, $p=0,042$). Установлена положительная корреляция между выраженностью диабетической ретинопатии ($r=0,16$, $p=0,02$), индексом массы тела ($r=0,13$, $p=0,03$), наличием метаболического синдрома ($r=0,14$, $p=0,03$) и результатами теста Струпа, с помощью

которого оценивают функцию внимания и нейродинамику. Мнестические расстройства и нарушения пространственного праксиса были выражены в меньшей степени и реже были связаны с теми или иными характеристиками СД.

В большинстве исследований показана позитивная связь между выраженностью когнитивного снижения и длительностью СД. Считается, что СД длительностью менее 10 лет не приводит к значимым нарушениям в когнитивной сфере [30]. В нашей работе длительность СД не была связана с когнитивным снижением. Возможно, это объясняется поздним обращением пациентов за медицинской помощью и поздним же установлением диагноза. Это предположение подтверждается тем, что в нашем исследовании выраженность КН соотносилась с наличием диабетической полиневропатии и ретинопатии, а также с тяжестью невропатии. Эти осложнения СД сами по себе положительно коррелируют с длительностью заболевания [31, 32]. Данные о связи уровня метаболического контроля и поздних осложнений СД с когнитивной дисфункцией, приводимые в разных исследованиях, противоречивы [33, 34].

Особое влияние АГ на развитие когнитивной дисфункции при СД отражено в ряде работ и подтверждается результатами наших наблюдений [21, 35]. Согласно данным Фрамингемского исследования, самый высокий риск развития деменции имеется у больных с сочетанием СД и АГ, затем идут пациенты с изолированным СД и далее — пациенты с изолированной АГ [35]. В 2011 г. А.М. Wessels и соавт. [36] опубликовали результаты крупного проспективного исследования когнитивных функций у больных СД 2-го типа ($n=1706$), которое проводилось на протяжении 15 лет (1997–2005 гг.). Было показано, что СД обуславливает когнитивное снижение вследствие макро- и микроангиопатии. В 2013 г. опубликованы данные Эдинбургского проспективного исследования, согласно которым КН у пожилых пациентов с СД 2-го типа ассоциированы с предшествующими инсультами и субклиническими признаками васкулопатии, включая атеросклероз [37]. Характер терапии СД (использование различных форм инсулина), по нашим данным и данным других исследований, не коррелирует с КН. Результаты крупных эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что гипогликемические эпизоды не соотносятся с когнитивной дисфункцией при СД 2-го типа, что нашло подтверждение и в нашей работе. Считается, что лишь при СД 1-го типа с ранним дебютом (до 5 лет) частые гипогликемические эпизоды влияют на когнитивные функции [19].

Лечение когнитивных нарушений

В настоящее время не существует препаратов, излечивающих или надежно предупреждающих развитие КН. Вместе с тем ряд лечебно-профилактических мероприятий позволяет существенно снизить риск развития и прогрессирования этого осложнения. Современная терапия СД должна включать несколько компонентов: 1) достижение и поддержание целевого уровня гликемии (HbA1C); 2) достижение и поддержание целевого уровня липопротеинов низкой плотности; 3) достижение и поддержание целевого уровня артериального давления; 4) первичная и вторичная профилактика инсульта.

К сожалению, адекватный метаболический контроль СД, сопутствующей дислипидемии и АГ не позволяет полностью исключить развитие центральной и периферической

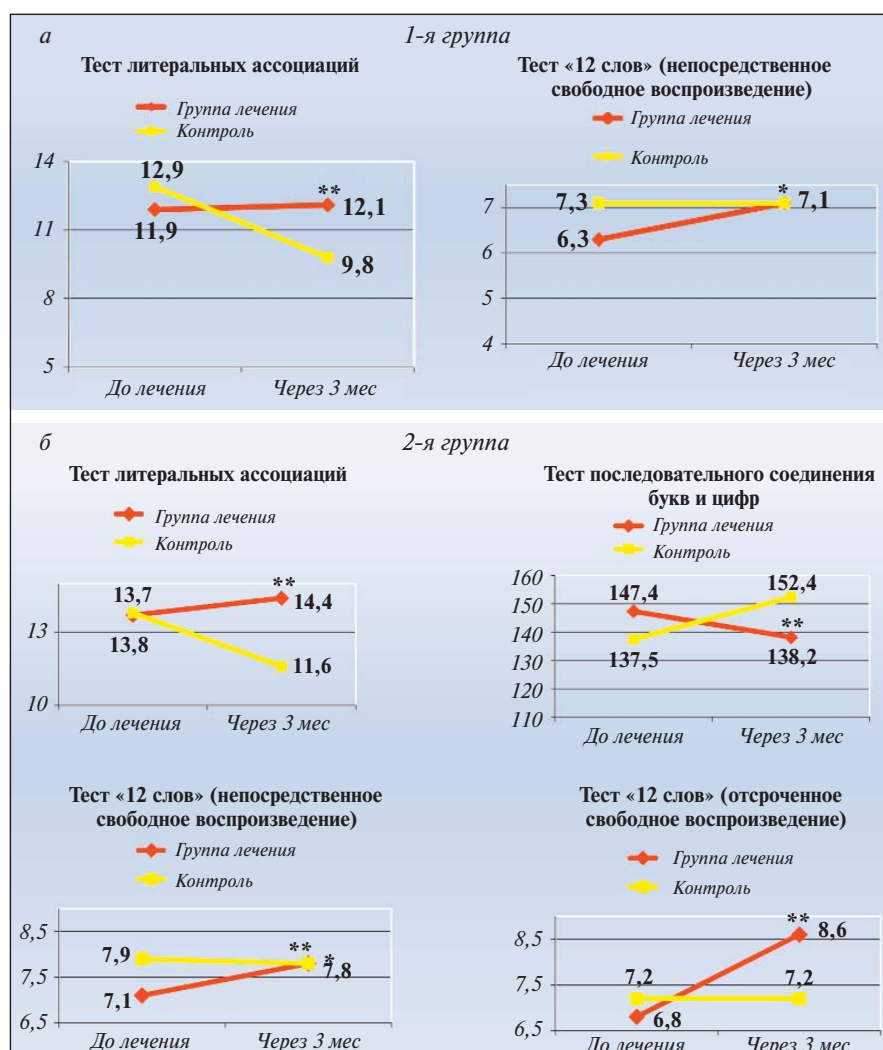
невропатии. Поэтому не менее важным в лечении диабетической энцефалопатии является воздействие на непосредственные патогенетические механизмы повреждения нервной ткани: коррекция клеточного энергетического дефицита, повышение антиоксидантной активности, улучшение микроциркуляции. В связи с этим представляет интерес Актовегин®¹ — высокоочищенный гемодиализат, получаемый из крови телят методом ультрафильтрации. Компоненты препарата включают аминокислоты, олигопептиды, нуклеозиды, промежуточные продукты углеводного и жирового обмена, антиоксидантные ферменты, электролиты, микроэлементы. В состав актовегина входит гликолипидная фракция, вызывающая прямую активацию переносчиков глюкозы через гематоэнцефалический барьер. Таким образом, актовегин, подобно инсулину, увеличивает транспорт и накопление глюкозы в клетках, что улучшает аэробный синтез АТФ и повышает энергетические ресурсы нейронов. Увеличение потребления глюкозы тканями ведет к снижению инсулинемии, что замедляет атерогенез. Еще один эффект актовегина связан с воздействием на микроциркуляцию и микрососудистый эндотелий. Так, под действием препарата стимулируется ангиогенез в зоне ишемии, развивается коллатеральное кровообращение, снижается вязкость крови. Улучшение микроциркуляции при приеме актовегина связано также с улучшением аэробного обмена в сосудистых клетках, усиленным высвобождением простациклина и оксида азота, что приводит к вазодилатации и снижению показателей периферического сопротивления [38].

В ряде зарубежных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований установлена эффективность препарата у пожилых пациентов с признаками легкой и умеренной деменции различного происхождения. В одном из исследований доказана эффективность 3-месячного приема актовегина внутрь в дозе 1200–1800 мг/сут [39]. Отмечено, что актовегин повышает концентрацию внимания, темп познавательной деятельности, снижает утомляемость, улучшает качество жизни и социальную активность у пожилых пациентов. Эти результаты нашли подтверждение в последующих исследованиях [40]. В большинстве работ показаны преимущества парентерального введения актовегина методом внутривенных инфузий по 250 мл (2000 мг) курсом не менее 10 вливаний, однако имеется опыт и только перорального его применения [39, 40]. В настоящее время завершено крупное многоцентровое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование

АРТЕМИДА, в котором изучали эффективность актовегина при постинсультных КН [41].

Положительное действие актовегина у пациентов с когнитивными и иными неврологическими расстройствами продемонстрировано и российскими авторами. Отмечено улучшение памяти и внимания, психоэмоционального статуса пациентов, а также уменьшение выраженности депрессивных, астенических симптомов, улучшение сна и общего самочувствия [42, 43].

Нами проведено исследование эффективности актовегина у 60 пациентов (41 женщина и 29 мужчин), страдающих СД 2-го типа и КН. Критериями исключения из исследования служили: инфаркт и инсульт в анамнезе, сопутствующие гипотиреоз и тяжелая или нестабильная соматическая патология. 57 (95%) пациентов предъявляли жалобы на нарушения памяти на текущие события. Все больные отмечали у себя хотя бы один из следующих симптомов: шум, звон в ушах, снижение работоспособности, головную боль, головокружение, неустойчивость при ходьбе, эмоциональ-



Динамика показателей нейропсихологических тестов на фоне терапии актовегином у пациентов 1-й (а) и 2-й (б) групп. * — достоверное улучшение в контрольной группе, ** — достоверное улучшение в группе лечения по сравнению с контролем

¹Актовегин® (ООО «Такета Фармасьютикалс»).

ную лабильность, нарушения сна. При объективном неврологическом осмотре выявлялась микроочаговая церебральная симптоматика, а у ряда пациентов — также признаки полиневропатии. Все пациенты были разделены на две группы по 30 человек в каждой в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующей СД клинически значимой сердечно-сосудистой патологии (1-я и 2-я группы). Достоверных различий по возрасту, уровню образования, тяжести и длительности СД в группах не получено. Каждая из групп была разделена на две подгруппы, из которых одна получала исследуемый препарат (группа лечения), а другая — только противодиабетическую, антигипертензивную, антитромбоцитарную и иную соматическую терапию (контроль).

Актовегин назначали в дозе 1200 мг/сут перорально (по 400 мг 3 раза в день) сроком на 3 мес. Для оценки влияния препарата на когнитивные функции дважды (до и после лечения) проводилось расширенное нейропсихологическое исследование, которое включало комплекс количественных тестов на внимание, память, психомоторные функции, интеллектуальные способности, речевую активность и другие аспекты когнитивной деятельности (см. выше). Основным критерием эффективности препарата служила динамика когнитивных показателей по данным нейропсихологического исследования.

Как показали результаты исследования, актовегин оказывал положительное влияние на когнитивные функции у больных СД с УКН, улучшая психическую активность, интеллектуальную гибкость, устойчивость запоминания, управляющие функции (планирование и контроль), что в целом обеспечивает улучшение общей активности и социальной адаптации пациентов, страдающих СД. Так, в группе пациентов, получавших актовегин, отмечено увеличение беглости речи в тесте литеральных ассоциаций, улучшение показателей переключаемости внимания при выполнении теста соединения букв и цифр, улучшение активности вос-

произведения и прочности запоминания в тесте 12 слов (см. рисунок, а, б).

Наибольшая динамика показателей тестов отмечена у пациентов с сочетанием СД с другими клинически значимыми сердечно-сосудистыми факторами риска. Предиктором большей эффективности актовегина выступал метаболический синдром, который также отмечен только в группе пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Это еще раз подчеркивает необходимость применения актовегина у больных СД с клинически значимой сосудистой патологией, а также разнообразие механизмов положительного влияния препарата на передние отделы коры головного мозга и корково-подкорковое взаимодействие. Актовегин отличается хорошей переносимостью и безопасностью, что отмечено не только в нашем исследовании, но и в ряде других работ.

В заключение можно сделать вывод о том, что КН являются социально значимым осложнением СД, приводящим к нарушению бытовой активности и снижению трудоспособности пациентов. КН при СД имеют сложный патогенез и связаны как с цереброваскулярным поражением, так и с дисметаболическими расстройствами. Однако существенное влияние инсулинорезистентности и показателей метаболического контроля на риск развития нарушений в сфере управляющих функций указывает также на несомненную патогенетическую роль метаболических расстройств. Раннее выявление и своевременное лечение КН позволяют существенно улучшить прогноз и качество жизни больных СД. Одним из препаратов, позволяющих воздействовать на многие звенья патогенеза поражения головного мозга при СД, является актовегин, что дает веские основания предполагать его высокую эффективность при данном заболевании. Проведенное нами исследование показало, что актовегин может быть рекомендован пациентам с СД, особенно при сочетании СД с другими нарушениями сердечно-сосудистой системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004 May;27(5):1047-53.
2. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Викулова ОК. Государственный регистр больных сахарным диабетом в РФ: статус 2014 г. и перспективы развития. Сахарный диабет. 2015; 18(3):5-22. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK. The state register of diabetes mellitus in the Russian Federation: status 2014 and prospects of development. *Sakharnyi diabet*. 2015;18(3):5-22. (In Russ.)].
3. Miles WR, Root HF. Psychologic tests applies in diabetic patients. *Arch Intern Med (Chic)*. 1922;30(6):767-777. doi:10.1001/archinte.1922.00110120086003.
4. De Jong RN. The nervous system complications in diabetes mellitus with special reference to cerebrovascular changes. *J Nerv Ment Dis*. 1950;111:181-206.
5. Kooistra M, Geerlings MI, Mali WP, et al. Diabetes mellitus and progression of vascular brain lesions and brain atrophy in patients with symptomatic atherosclerotic disease. The SMART-MR study. *J Neurol Sci*. 2013 Sep 15;332(1-2):69-74. doi: 10.1016/j.jns.2013.06.019. Epub 2013 Jul 6.
6. Stewart R, Liolitsa D. Type 2 diabetes mellitus, cognitive impairment and dementia. *Diabet Med*. 1999 Feb;16(2):93-112.
7. Аметов АС, Соловьева ОЛ. Окислительный стресс при сахарном диабете 2-го типа и пути его коррекции. Проблемы эндокринологии. 2011;(6):52-6. [Ametov AS, Solov'eva OL. Oxidative stress in diabetes mellitus of the 2nd type and its correction. *Problemy endokrinologii*. 2011;(6):52-6. (In Russ.)].
8. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macro vascular and micro vascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *BMJ*. 1998 Sep 12;317(7160):703-13.
9. Folsom AR, Rasmussen ML, Chambless LE, et al. Prospective associations of fasting insulin, body fat distribution, and diabetes with risk of ischemic stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Diabetes Care*. 1999 Jul;22(7):1077-83.
10. Selvin E, Bolen S, Yeh HC, et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2008 Oct 27;168(19):2070-80. doi: 10.1001/archinte.168.19.2070.
11. Sima AA, Li ZG. The Effect of C-Peptide on Cognitive Dysfunction and Hippocampal Apoptosis in Type 1 Diabetic Rats. *Diabetes*. 2005 May;54(5):1497-505.
12. Dore GA, Elias MF, Robbins MA, et al. Presence of the APOE epsilon4 allele modifies the relationship between type 2 diabetes and cognitive performance: the Maine-Syracuse Study. *Diabetologia*. 2009 Dec;52(12):2551-60. doi: 10.1007/s00125-009-1497-2. Epub 2009 Aug 20.
13. Gregg WE, Brown AA. Cognitive and Physical Disabilities and Aging-Related Complications of Diabetes. *Clinical Diabetes*. 2003 Jul;21(3):113-8.
14. Захаров ВВ. Всероссийская программа исследований эпидемиологии и терапии когнитивных нарушений в пожилом возрасте «Прометей». Неврологический журнал. 2006;(11):27-32. [Zakharov VV. National research program the epidemiology and therapy of cognitive disorders in the elderly

- «Prometheus». *Nevrologicheskii zhurnal*. 2006; (11):27–32. (In Russ.).
15. Bruce DG, Casey GP, Drange V, et al. Cognitive impairment, physical disability and depressive symptoms in older diabetic patients: the Fremantle Cognition in Diabetes Study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2003 Jul;61(1):59–67.
16. Petersen RS. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2001 Dec;58(12):1985–92.
17. Яхно НН, Захаров ВВ. Легкие когнитивные расстройства в пожилом возрасте. Неврологический журнал. 2004;9(1):4–8. [Yakhno NN, Zakharov VV. Mild cognitive disorders in old age. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2004;9(1):4–8. (In Russ.).]
18. Захаров ВВ, Вознесенская ТГ. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты. Москва: МЕДпресс-информ; 2013. 320 с. [Zakharov VV, Voznesenskaya TG. *Nervno-psikhicheskie narusheniya: diagnosticheskie testy* [Neuro-psychiatric disorders: diagnostic tests]. Moscow: MEDpress-inform; 2013. 320 p.]
19. Augustina MA, Biessels GJ. The Effects of Type 1 Diabetes on Cognitive Performance A meta-analysis. *Diabetes Care*. 2005 Mar; 28(3):726–35.
20. Asimakopoulou K, Hampson SE. Cognitive Functioning and Self-Management in Older People With Diabetes. *Diabetes Spectrum*. 2002; 15(2):116–21.
21. Elias PK, Elias MF, D'Agostino RB, et al. NIDDM and blood pressure as risk factors for poor cognitive performance. *Diabetes Care*. 1997 Sep;20(9):1388–95.
22. Gregg EW, Engelgau ME, Narayan V. Cognitive decline, physical disability, and other unappreciated outcomes of diabetes and aging. *BMJ*. 2002 Oct 26;325(7370):916–7.
23. Vanhanen M. Cognitive function in glucose intolerance in the elderly: the role of hyperinsulinemia. *Curr Opin Neurol*. 1998 Dec;11(6):673–7.
24. Arvanitakis Z, Wilson RS, Bienias JL, et al. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Arch Neurol*. 2004 May;61(5):661–6.
25. Okereke O, Kang JH, Cook NR, et al. Cognitive decline in two large cohorts of community-dwelling older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2008 Jun;56(6):1028–36. doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.01686.x. Epub 2008 Apr 1.
26. Luchsinger JA, Tang MX, Stern Y, et al. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer's disease and dementia with stroke in a multiethnic cohort. *Am J Epidemiol*. 2001 Oct 1; 154(7):635–41.
27. Ott A, Stolk RP, Hofman A, et al. Association of diabetes mellitus and dementia: The Rotterdam Study. *Diabetologia*. 1996 Nov;39(11):1392–7.
28. Biessels GJ, van der Heide LP, Kamal A, et al. Ageing and diabetes: implications for brain function. *Eur J Pharmacol*. 2002 Apr 19;441(1–2):1–14.
29. Cukerman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes — systematic overview of prospective observation studies. *Diabetologia*. 2005 Dec;48(12):2460–9. Epub 2005 Nov 8.
30. Roberts RO, Geda YE, Knopman DS, et al. Association of duration and severity of diabetes mellitus with mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2008 Aug;65(8):1066–73. doi: 10.1001/archneur.65.8.1066.
31. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Миленская ТМ. Сахарный диабет: ретинопатия, нефропатия. Москва: Медицина; 2001. 184 с. [Dedov II, Shestakova MV, Milenskaya TM. *Sakharnyi diabet: retinopatiya, nefropatiya* [Diabetes mellitus: retinopathy, nephropathy]. Moscow: Meditsina; 2001. 184 p.]
32. Строков ИА, Моргоева ФА. Стратегия профилактики и лечения неврологических осложнений сахарного диабета. Русский медицинский журнал. 2003;(6):342–5. [Strokov IA, Morgoeva FA. Strategy for the prevention and treatment of neurological complications of diabetes. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2003;(6):342–5. (In Russ.).]
33. Munshi M, Grande L, Hayes M, et al. Cognitive dysfunction is associated with poor diabetes control in older adults. *Diabetes Care*. 2006 Aug;29(8):1794–9.
34. Yaffe K, Blackwell T, Whitmer RA, et al. Glycosylated hemoglobin level and development of mild cognitive impairment or dementia in older women. *J Nutr Health Aging*. 2006 Jul-Aug;10(4):293–5.
35. Hassing LB, Hofer SM, Nilsson SE, et al. Comorbid type 2 diabetes mellitus and hypertension exacerbates cognitive decline: evidence from a longitudinal study. *Age Ageing*. 2004 Jul; 33(4):355–61. Epub 2004 May 10.
36. Wessels AM, Lane KA, Gao S, et al. Diabetes and cognitive decline in elderly African Americans: a 15-year follow-up study. *Alzheimers Dement*. 2011 Jul;7(4):418–24. doi: 10.1016/j.jalz.2010.07.003.
37. Feinkohl I, Keller M, Robertson CM, et al. Clinical and subclinical macrovascular disease as predictors of cognitive decline in older patients with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2013 Sep;36(9):2779–86. doi: 10.2337/dc12-2241. Epub 2013 Apr 11.
38. Занозина ОВ, Боровков НН, Балаболкин МИ и др. Необходимость и достаточность использования антиоксидантов в терапии больных сахарным диабетом 2-го типа. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2006;(Прил. 1):112–8. [Zanozina OV, Borovkov NN, Balabolkin MI, et al. The necessity and sufficiency of using antioxidants in the treatment of patients with diabetes of the 2nd type. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny*. 2006;(Suppl 1): 112–8. (In Russ.).]
39. Янсен В, Брукнер ГВ. Лечение хронической цереброваскулярной недостаточности с использованием драже актовегин-форте (двойное слепое плацебо-контролируемое исследование). Русский медицинский журнал. 2002;10(12–13):543–6. [Yansen V, Brukner GV. Treatment of chronic cerebrovascular insufficiency with Actovegin Forte (a double-blind, placebo-controlled study). *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2002;10(12–13): 543–6. (In Russ.).]
40. Oswald WD, Steger W, Oswald B, et al. Die Verbesserung fluider Kognitiver Leistungen mit Actovegin-Infusionen bei Alterpatienten mit leichtem bis mittelschwerem organischem Psychosyndrom Z. *Gerontopsychol.-Psychiatr*. 1992;(5):251–66.
41. Guekht A, Skoog I, Korczyn AD, et al. A Randomised Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Actovegin in Patients with Post-Stroke Cognitive Impairment: ARTEMIDA Study Design. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2013 Dec 14;3(1):459–67. doi: 10.1159/000357122. eCollection 2013.
42. Строков ИА, Моргоева ФЭ, Строков КИ и др. Терапевтическая коррекция диабетической полиневропатии и энцефалопатии Актовегином. Русский медицинский журнал. 2006;(9):698–703. [Strokov IA, Morgoeva FE, Strokov KI, et al. Therapeutic correction of diabetic polyneuropathy and encephalopathy with Actovegin. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2006;(9):698–703. (In Russ.).]
43. Шмырев ВИ, Остроумова ОД, Боброва ТА. Возможности препарата Актовегин в профилактике и лечении деменции. Русский медицинский журнал. 2003;(4):216–20. [Shmyrev VI, Ostroumova OD, Bobrova TA. Actovegin in the prevention and treatment of dementia. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2003;(4):216–20. (In Russ.).]

Поступила 15.01.2017

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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.