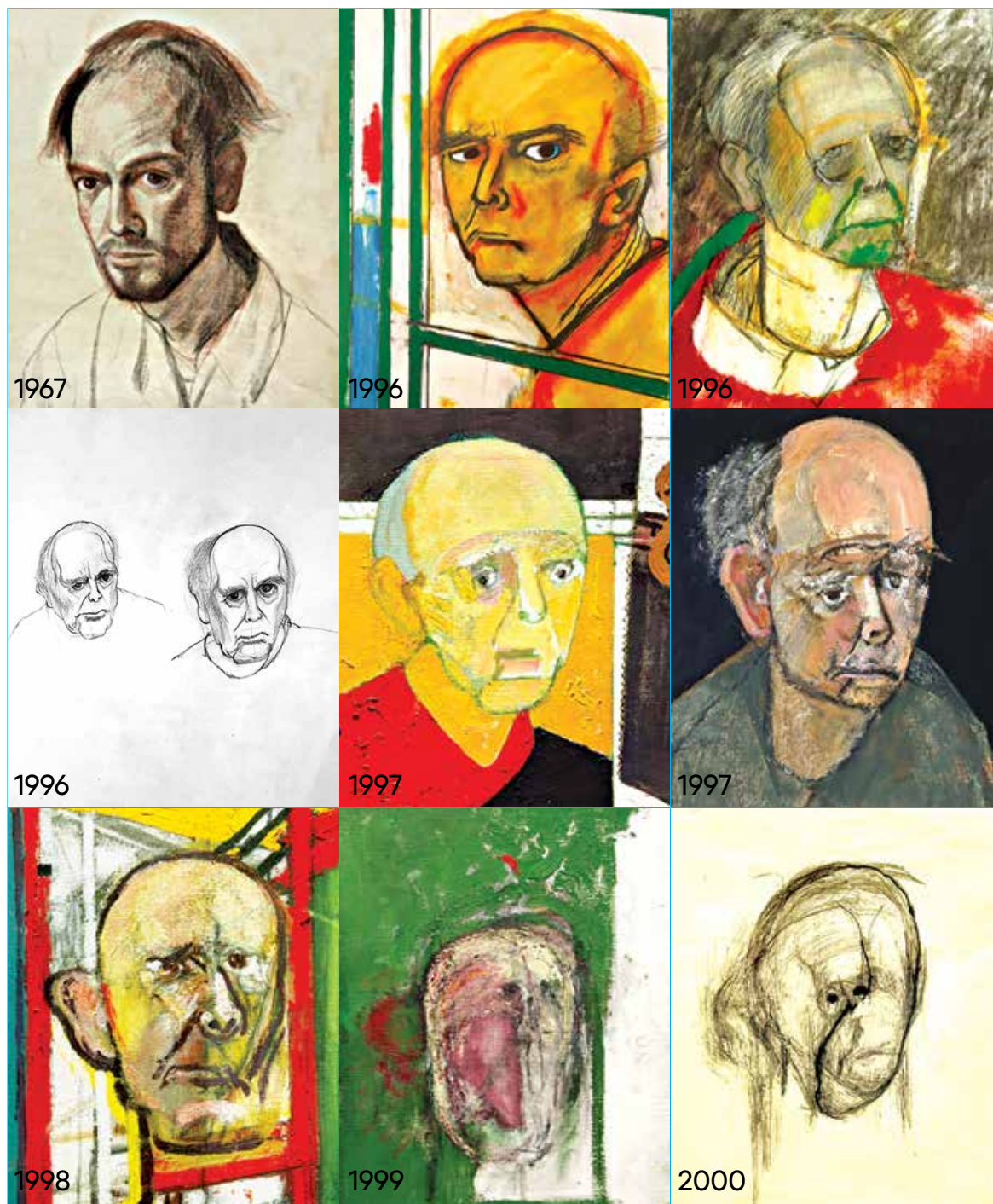


Когнітивні розлади при діабеті

Маньковський Б. М.

Уривок з книги Б. М. Маньковського «Діабетична нейропатія: від голови до кінчиків пальців»



Вільям Утермолен (William Utermohlen), США. Автопортрети, 1967–2000 рр.

Художнику поставили діагноз хвороби Альцгеймера у 1995 році. Своїми картинами Вільям Утермолен хотів продемонструвати, як змінюється свідомість людини через прогресування хвороби Альцгеймера.

Упродовж багатьох років серед лікарів домінувала думка, що цукровий діабет вражає тільки периферичні відділи нервової системи — соматичні і вегетативні нервові волокна — спричиняючи розвиток відповідної клінічної симптоматики. Водночас вважалося, що зміни з боку головного мозку могли розвиватися тільки внаслідок прогресування атеросклеротичного ураження судин мозку, гострих або хронічних порушень церебрального кровообігу або на тлі частих і важких гіпоглікемічних станів. Однак дані великих епідеміологічних, клінічних та інструментальних досліджень останніх років переконливо свідчать про те, що головний мозок являє собою орган-мішень для розвитку ускладнень цукрового діабету, так само як периферична нервова система та інші органи і системи організму людини.

Уявлення про певну «інтактність» головного мозку при цукровому діабеті були зумовлені, на наш погляд, низкою чинників. Клінічні прояви цього ускладнення зазвичай розмиті й не такі маніфестні, як, наприклад, прояви периферичної нейропатії. У рутинній клінічній практиці зазвичай не проводять спеціальних обстежень задля оцінки когнітивної сфери і психоемоційного статусу пацієнта, бо в таких обстеженнях і справді зазвичай немає клінічної потреби, так само як і в застосуванні спеціальних методів обстеження, як-от магнітно-резонансна томографія або спектроскопія. Є підстави вважати, що лікарі й дослідники раніше не вважали актуальним вивчення морфофункціональних особливостей головного мозку ще й тому, що головний мозок не належить до інсулінчутливих органів, а транспорт глюкози в мозок через гематоенцефалічний бар'єр відбувається шляхом так званої «полегшеної дифузії», тобто завдяки градієнту концентрації глюкози в крові і мозку за допомогою спеціальних молекул — транспортерів глюкози без безпосередньої участі інсуліну.

Однак нині вже не викликає сумнівів той факт, що ураження головного мозку у пацієнтів з цукровим діабетом є не тільки досить різноманітним за клінічними проявами, а й має важливе значення для загального ведення таких пацієнтів, зокрема і для обрання адекватних і безпечних підходів до призначення антигіперглікемічної терапії.

Ураження головного мозку у пацієнтів з цукровим діабетом може мати кілька основних проявів, як-от: когнітивні розлади і деменція; порушення настрою і депресія; гострі і хронічні порушення церебрального кровообігу.

Сьогодні не викликає сумнівів, що цукровий діабет тісно пов'язаний з когнітивними розладами і підвищеним ризиком розвитку деменції. Водночас важливо не тільки підкреслити наявність певного причинно-наслідкового зв'язку між цукровим діабетом і когнітивними розладами (тобто той факт, що діабет призводить до розвитку цих порушень), а й звернути увагу на те, що ці два патологічних стани, ймовірно, мають низку спільних факторів, що сприяють їх розвитку.

За минулі роки проблема когнітивних розладів і деменції стала предметом активних дискусій і в науковій спільноті, і серед лікарів-практиків. Вагомий інтерес до цього питання обумовлений передовсім тим, що практично в усіх економічно розвинених країнах збільшується тривалість життя і, відповідно, відбувається «постаріння» населення, а отже — значно зростає питома вага людей похилого та старечого віку в віковій структурі населення. Внаслідок цього дедалі більшої актуальності набувають так звані «хвороби віку», до яких, без сумніву, належать і деменція, і цукровий діабет 2-го типу. Деменція перетворюється на глобальну епідемію неінфекційного характеру, цілком співставну за своїм значенням для медицини, економіки та суспільства в цілому з проблемою цукрового діабету. Щорічно в світі діагностують 4,6 мільйона нових випадків деменції, на сьогодні понад 45 мільйонів людей живе з хворобою Альцгеймера. Кожні 20 років кількість осіб з деменцією подвоюється, а до 2040 року, за прогнозами фахівців, кількість пацієнтів з деменцією в світі становитиме 81,1 мільйона осіб (Ferri et al., 2005; Thies et al., 2013). Можливо, ці дані про кількість людей з деменцією на перший погляд не видаються аж такими загрозливими, як показники захворюваності і поширеності цукрового діабету, та слід пам'ятати про те, що деменція — це стан, який призводить до інвалідизації людини і практично повної її залежності від сторонньої допомоги. За даними 2015 року обумовлені деменцією економічні витрати в світі становили 818 мільярдів доларів, і основна частина цих коштів припадає не на власне медичні витрати,

пов'язані з лікуванням цих пацієнтів, а на соціальні чинники (здебільшого на забезпечення догляду) (Livingston et al., 2017). Крім того, загальновідомо, що старіння людини як таке не тільки підвищує ризик розвитку цукрового діабету 2-го типу, а й призводить до виражених когнітивних порушень, аж до формування клінічно значущої деменції.

Говорячи про когнітивні розлади, які можуть розвиватися у пацієнтів з цукровим діабетом, слід виділити (у міру наростання клінічної вираженості когнітивних порушень) так зване діабет-асоційоване когнітивне зниження, синдром помірних когнітивних розладів і деменцію. Зазвичай когнітивні порушення зачіпають усі або окремі розумові функції, проявляючись погіршенням пам'яті, уваги і виконавчої функції. Для деменції характерні виражені розлади когнітивної сфери, які призводять до порушення функціонування в повсякденному житті, що, власне кажучи, і є основною характеристикою цього захворювання. Деменцію, своєю чергою, здебільшого поділяють на два типи: хворобу Альцгеймера і так звану судинну деменцію, часто обумовлену вираженим ураженням судин головного мозку і численними та зазвичай клінічно безсимптомними («німими») ішемічними лакунарними інсультами з формуванням множинних вогнищ інфаркту в головному мозку. Для синдрому помірних когнітивних розладів характерне зниження однієї або декількох когнітивних функцій, однак люди з проявами цього синдрому здатні доволі адекватно вирішувати проблеми, що постають у повсякденному житті, і не потребують сторонньої допомоги, що, власне, і відрізняє принципово цю стадію когнітивних розладів від деменції. Водночас цей синдром можна розглядати як стан переддеменції, хоча він не обов'язково призводить до розвитку деменції. Розрізняють помірні когнітивні розлади з порушенням (амнестичну форму) і без порушення пам'яті (неамнестичну форму). Крім цього, у пацієнтів з цукровим діабетом можна відзначати так зване когнітивне зниження, тобто деяке погіршення однієї або кількох когнітивних функцій, що, втім, не досягає такої значущої вираженості, яка давала б підстави діагностувати синдром помірних когнітивних розладів, не кажучи вже про деменцію.

Дані опублікованих за минулі 15–20 років великих епідеміологічних і клінічних до-

сліджень, проведених у різних країнах світу в різних соціально-економічних середовищах, переконливо показують, що ризик розвитку деменції у пацієнтів з цукровим діабетом є значущо вищим, ніж у осіб аналогічного віку, які не хворіють на цукровий діабет. Показники поширеності деменції у пацієнтів з цукровим діабетом дуже високі і, природно, істотно зростають у міру збільшення віку пацієнтів. Так, у Сполучених Штатах Америки деменцію реєструють у 16 % пацієнтів з цукровим діабетом віком понад 65 років і практично у кожного четвертого пацієнта (24 %) віком понад 75 років (Feil et al., 2011 року; Thorpe et al., 2012). Така висока поширеність деменції у літніх і старих людей з цукровим діабетом аж ніяк не є специфічною тільки для США, вона властива всім розвиненим країнам. У Франції виражену когнітивну дисфункцію виявлено у 29 % пацієнтів з цукровим діабетом віком 75–79 років, а в Великій Британії більше половини людей з діабетом, які живуть у будинках для людей похилого віку, мали різні форми деменції (Bordier et al., 2014; Gadsby et al., 2011). Таким чином, у міру старіння у людини значно підвищується ймовірність захворіти на цукровий діабет 2-го типу, деменцію і, зрозуміло, істотно зростає ризик коморбідності — поєднання цукрового діабету і деменції у одного пацієнта.

Раніше було підраховано, що 6–8 % випадків деменції, яка розвивається в похилому і старечому віці, обумовлені саме цукровим діабетом (Kloppenborg et al., 2008). За іншими даними, кожний 10–15-й випадок деменції обумовлений цукровим діабетом (Biessels, 2011). Природно, з огляду на дедалі більшу кількість пацієнтів з цукровим діабетом у світі цей показник надалі лише зростатиме. У цьому контексті великий інтерес становлять нещодавно опубліковані результати математичного моделювання, в якому було підраховано, що у Великій Британії до 2060 року за умови збільшення кількості пацієнтів з цукровим діабетом на 49 % кількість нових випадків деменції зросте на 85 900 (у порівнянні з базовим сценарієм зростання поширеності діабету, який прогнозує це зростання на рівні 26 %) і, навпаки, за значно повільнішого зростання поширеності — на 7 % — кількість нових випадків деменції зменшиться на 77 000. Ці зміни стануть особливо відчутними для суспільства і системи охорони

здоров'я та соціального захисту через 10–15 років (Bandosz et al., 2020).

Однак підвищення ризику розвитку когнітивних розладів і деменції у пацієнтів з цукровим діабетом не можна пояснити тільки тим, що, з одного боку, з віком ризик розвитку цукрового діабету 2-го типу значно зростає, а, з іншого, що в осіб похилого і старечого віку посилюються когнітивні порушення.

Абсолютна більшість опублікованих на цей момент досліджень вивчали ризик розвитку деменції і помірних когнітивних порушень у популяції пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу. Вибір пацієнтів саме з цим типом захворювання цілком зрозумілий з огляду на той факт, що 85–90 % пацієнтів з цукровим діабетом мають захворювання саме цього типу, й до того ж цукровий діабет 2-го типу частіше розвивається у осіб середнього, похилого та старечого віку, тобто серед людей, для яких розлади з боку когнітивної сфери є особливо актуальними. Одним з перших досліджень, в якому було виявлено підвищення ризику розвитку деменції (на 30 %) у пацієнтів з цукровим діабетом, стало велике Роттердамське дослідження (Ott et al., 1996). Згодом практично у всіх дослідженнях було з'ясовано, що ризик деменції у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу підвищений в 1,5–2 рази в порівнянні з частотою деменції в групах осіб, порівнянних за віком, але без діабету. Результати метааналізу 25 досліджень, проведеного Cukierman et al. (2005), показали, що ризик розвитку деменції був вищим в 1,6 рази в порівнянні з особами без цукрового діабету. В іншому великому метааналізі досліджень, присвячених цьому питанню, було встановлено, що у пацієнтів, хворих на цукровий діабет, ризик розвитку хвороби Альцгеймера майже удвічі вищий, ніж осіб без діабету (Biessels et al., 2006).

Зрозуміло, що і науковців, і клініцистів гостро цікавить питання про те, ризик розвитку якого саме типу деменції зростає у пацієнтів з цукровим діабетом — хвороби Альцгеймера чи судинної деменції. Беручи до уваги той факт, що цукровий діабет призводить до ураження судин різного калібру за типом мікро- і макроангіопатії, логічним було б припустити, що превалювати має саме судинна деменція. У присвяченому цьому питанню метааналізі, що враховував низку новіших робіт, було показано, що відносний ризик розвитку всіх типів деменції

у пацієнтів з цукровим діабетом становив 1,73, хвороби Альцгеймера — 1,56 і судинної деменції — 2,27, і це зростання мало високий показник статистичної значущості (Kapil et al., 2013). Інший метааналіз великих епідеміологічних досліджень показав, що у осіб з цукровим діабетом 2-го типу хвороба Альцгеймера трапляється в 1,5 рази частіше, а судинна деменція — в 2,5 рази частіше, ніж у загальній популяції (Cheng et al., 2012). Велике проспективне дослідження, в якому за учасниками спостерігали протягом 25 років, виявило зростання ризику деменції у пацієнтів з цукровим діабетом на 80 % у порівнянні з особами, що не мали порушень з боку вуглеводного обміну (Gottesman et al. 2017). Метааналіз низки проспективних обсерваційних досліджень (Gudala et al., 2013; Zhang et al. 2017) показав, що у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу в цілому ризик розвитку деменції був підвищений на 73 %, хвороби Альцгеймера — на 53 %, а судинної деменції — в 2,27 рази в порівнянні з ризиком в загальній популяції. Водночас у публікації Chatterjee et al. (2016), в якій проаналізовано результати 14 досліджень, що охоплювали 2 мільйона 300 тисяч осіб і 100 тисяч випадків деменції, було показано, що ризик деменції в цілому у пацієнтів з цукровим діабетом на 60 % вищий у порівнянні з особами, які не хворіють на цукровий діабет. При цьому зазначене зростання фіксували насамперед за рахунок істотного збільшення (на 50 %) ризику «несудинної деменції», під якою розуміли клінічно встановлений діагноз хвороби Альцгеймера. Ризик судинної деменції був вищим у жінок, які хворіють на цукровий діабет, ніж у чоловіків, однак цю різницю може обумовлювати довша тривалість життя жінок і, відповідно, збільшення пов'язаних із віком захворювань, зокрема деменції.

У нещодавньому масштабному дослідженні, яке ґрунтувалося на аналізі даних всіх жителів Данії віком понад 65 років (близько 785 тисяч осіб) і даних великого генетичного консорціуму (понад 213 тисяч осіб), було показано, що в той час як ризик розвитку деменції в цілому був підвищений у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу на 53 %, ризик хвороби Альцгеймера був достовірно підвищений на 13 %, а судинної деменції на 98 % в порівнянні з ризиком у осіб без діабету і без будь-яких гендерних відмінностей між чоловіками і жінками (Thomassen et al.,

2020). У цьому дослідженні не було виявлено генетичного взаємозв'язку між цукровим діабетом і зростанням ризику хвороби Альцгеймера. Водночас дотепер немає даних, які дозволяли б оцінити генетичний зв'язок між цукровим діабетом і судинною деменцією. На останньому конгресі Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету (ЄАЦД; European Association for the Study of Diabetes, EASD) неабияку увагу учасників привернув аналіз даних Шведського національного реєстру пацієнтів з цукровим діабетом, що включав 378 299 пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу і 1 886 022 особи відповідної статі і віку (в середньому 64 роки) без цукрового діабету. Протягом 7-річного періоду спостереження деменцію діагностували у 10 143 пацієнтів з діабетом і у 46 479 осіб без діабету; на тлі діабету було зафіксовано зростання ризику розвитку судинної деменції на 36 % і несудинної — на 8 %, а хворобу Альцгеймера навіть діагностували у пацієнтів з цукровим діабетом на 8 % рідше, ніж у людей без діабету (Celis-Morales et al., 2020).

Певне зростання ризику деменції (на 16 %) навіть у пацієнтів з нещодавно виявленим цукровим діабетом 2-го типу було описано у великому дослідженні, проведеному в Канаді (Naroon, 2015). Однак ці результати слід трактувати з застереженням з огляду на складність своєчасної діагностики цукрового діабету 2-го типу та, відповідно, ймовірний більш-менш тривалий розвиток захворювання до моменту його діагностування. Слід також припустити можливість взаємного зв'язку між незначним підвищенням рівня глікемії, наявним уже на стадії діагностування, і збільшенням ризику розвитку деменції. У цьому плані великий інтерес, безсумнівно, становлять результати великого проспективного дослідження в рамках проекту UK Biobank, що включав близько пів мільйона людей, в якому зокрема порівнювали ризик розвитку деменції в осіб з цукровим діабетом і переддіабетом (діагностованими за рівнем глікозилюваного гемоглобіну) і в осіб з нормальними значеннями цього показника. Дослідники встановили, що ризик розвитку судинної деменції був підвищений майже втричі в осіб з маніфестним цукровим діабетом і меншою мірою, хоча також істотно — на 54 % у людей з переддіабетом. Ризик хвороби Альцгеймера був значущо підвищеним тільки

в осіб з маніфестним цукровим діабетом (на 84 %), утім не був установлений у осіб з переддіабетом (Garfield et al., 2021).

Попри те, що в літературі є дані про підвищений ризик розвитку деменції у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу відносно молодого віку (молодше 65 років), найчастіше деменція на тлі діабету розвивається в осіб похилого та старечого віку, що є характерним для ризику формування деменції і в загальній популяції.

Дані про ризик розвитку деменції у пацієнтів, які хворіють на цукровий діабет 1-го типу, доволі фрагментарні. До відносно недавнього часу цей тип діабету розглядали як «прерогативу» дітей та людей молодого віку і тривалість життя таких хворих, на жаль, була значна коротшою, ніж у загальній популяції. Однак значні досягнення в лікуванні цукрового діабету 1-го типу, передовсім запровадження інтенсивної інсулінотерапії, розширення можливостей самоконтролю захворювання, зокрема завдяки використанню сучасних методів безперервного моніторингування рівня глюкози в крові, дозволили значно подовжити тривалість життя таких пацієнтів. З іншого боку, у 30–40 % пацієнтів цукровий діабет 1-го типу розвивається у відносно пізньому віці (понад 40 років). Водночас ці, безсумнівно, позитивні зміни змусили фахівців звернути увагу на ризик розвитку ускладнень і станів, що, як раніше вважали, невласливі пацієнтам з цукровим діабетом 1-го типу, зокрема когнітивних розладів і деменції. В цьому плані найбільший інтерес, на наш погляд, становлять результати дуже великого ретроспективного дослідження, проведеного Smolina et al. (2015), в якому аналізували ризик розвитку деменції у 300 тисяч пацієнтів з цукровим діабетом 1-го типу та 1,8 мільйона пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу, шпиталізованих у лікарні Великої Британії в період 1998–2011 років. Дослідники з'ясували, що у пацієнтів і з 1-им, і з 2-им типом захворювання ризик розвитку деменції був значущо вищим, ніж у контрольній групі осіб без цукрового діабету. Утім у осіб з цукровим діабетом 1-го типу вони виявили більш значуще зростання ризику деменції — на 65 %, порівняно з 37 % у осіб з цукровим діабетом 2-го типу. Вищий ризик розвитку деменції у пацієнтів з діабетом і 1-го, і 2-го типу також виявлено в нещодавно опублікованому аналізі даних Данського національного реєстру, що містив інформацію приблизно

про 150 тисяч пацієнтів (Wium-Andersen et al., 2019). Дотепер у літературі немає чітких даних, що давали б змогу окремо виділити ризик розвитку деменції внаслідок хвороби Альцгеймера або судинного генезу у пацієнтів з цукровим діабетом 1-го типу.

Отже, результати опублікованих до цього часу досліджень дозволяють зробити однозначний висновок про те, що ризик розвитку деменції підвищений у пацієнтів з цукровим діабетом і 1-го, і 2-го типів, в порівнянні з популяціями осіб відповідних вікових груп. Водночас для більш точного розуміння взаємозв'язку між цукровим діабетом і різними типами деменції потрібні подальші клінічні, а також епідеміологічні — ретроспективні і проспективні — дослідження.

Помірні когнітивні порушення являють собою певну «проміжну» стадію між нормальною когнітивною функцією і деменцією. Ці порушення можуть існувати впродовж тривалого часу, повільно прогресуючи і не призводячи до формування деменції, а іноді когнітивні функції можуть навіть повернутися до норми. Проте, як було показано у великому метааналізі, ризик розвитку деменції в осіб з помірними когнітивними порушеннями підвищений в 3,3 раза (Petersen et al., 2018). Помірні когнітивні порушення діагностують за допомогою спеціальних нейропсихологічних тестів, при цьому результати одного або декількох тестів достовірно відрізняються від показників у здорових осіб відповідного віку (зазвичай на 1,5 стандартних відхилення нижче результату відповідного нейропсихологічного тесту).

Останніми роками проведено низку досліджень, які вивчали стан когнітивних функцій і ризик розвитку синдрому помірних когнітивних порушень у пацієнтів з цукровим діабетом. Два великих проспективних дослідження показали зростання ризику розвитку у пацієнтів з цукровим діабетом амнестичної форми синдрому на 50 % і 60 % й анамнестичної форми — на 20 % і 40 % відповідно, в порівнянні з когортою осіб без діабету (Luchsinger et al., 2007; Roberts et al., 2014 року). У метааналізі, опублікованому Cheng et al. (2012), було встановлено, що частота розвитку синдрому помірних когнітивних порушень у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу підвищена на 21 % у порівнянні з особами без діабету відповідного віку.

На нашу думку, дуже важливо з'ясувати не тільки ризик розвитку синдрому помірних когнітивних розладів, але й, що найважливіше, ймовірність прогресування цих когнітивних змін і перехід у стадію деменції, тобто стану, який обумовлює інвалідизацію людини і її повну залежність від нагляду та сторонньої допомоги. Справді, в низці досліджень було встановлено, що цукровий діабет 2-го типу являє собою один з найважливіших факторів ризику такого прогресування. Так, Pal et al. (2018) виявили, що на тлі цукрового діабету прогресування помірних когнітивних розладів до стадії деменції відбувається на 70 % швидше в порівнянні з таким прогресуванням у осіб без діабету. В інших роботах було виявлено навіть більший ризик прогресування у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу — в 1,5–3 рази швидше, ніж у контрольній групі (Roberts et al., 2014; Li et al., 2011). Також Cukierman et al. (2005) у своєму дослідженні з'ясували, що більш виражене погіршення когнітивних функцій з плином часу розвивалося у пацієнтів з цукровим діабетом в 1,2–1,5 рази частіше, ніж в осіб без діабету.

Слід зазначити, що дослідження щодо частоти синдрому помірних когнітивних розладів спиралися на вибірки пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу. Водночас у доступній літературі ми не знайшли досліджень, які вивчали частоту розвитку синдрому помірних когнітивних порушень у пацієнтів із цукровим діабетом 1-го типу.

У той час як синдром помірних когнітивних порушень і, зрозуміло, деменція (судинна і хвороба Альцгеймера) є чітко окресленими патологічними станами, значний інтерес становить оцінювання різних когнітивних функцій у хворих на цукровий діабет без клінічно значущих і виражених патологічних синдромів. Ідеться про пацієнтів, які не мають чітких скарг, що свідчили б про наявність у них когнітивної дисфункції, і для яких, на думку цих пацієнтів, а часто і їхніх лікарів, порушення з боку когнітивної функції не становлять загрози. Ці дослідження потребують обов'язкового врахування низки факторів, насамперед віку й освітнього рівня обстежуваних осіб, а також використання спеціальних нейропсихологічних тестів і опитувальників, належним чином узгоджених і викладених у зрозумілий для обстежуваних осіб спосіб. Труднощі в діагностиці когнітивних роз-

ладів у щоденній клінічній практиці полягають передовсім у тому, що ці порушення зазвичай не мають яскраво вираженого характеру. Наприклад, за вдалим, на наш погляд, порівнянням, зробленим одним із провідних світових експертів у цій галузі професором Гіртом-Яном Біссельсом (Geert-Jan Biessels) з Утрехтського університету (Нідерланди), когнітивні функції у пацієнтів з цукровим діабетом співставні з такими у здорових людей, які щойно вийшли з літака після дуже тривалого, багатогодинного перельоту, у яких пам'ять, увага, виконавча функція дещо знижені, проте не заважають у цілому адекватному функціонуванню людини. Крім того, оскільки процес старіння також веде до зниження когнітивних можливостей людини, лікареві зазвичай утруднено складно розрізнити, чи знизилася пам'ять, увага, виконавча функція у його пацієнта або пацієнтки внаслідок природного старіння, чи ці зміни стали результатом цукрового діабету. Слід також зазначити, що в багатьох (чи то навіть у більшості) випадках зниження когнітивних можливостей у пацієнтів з цукровим діабетом розвивається і прогресує досить повільно, дещо випереджуючи «вікове» зниження. Проте у деяких випадках це погіршення у осіб з цукровим діабетом має дуже швидкий, «лавиноподібний» характер і швидко призводить до формування клінічно вираженої деменції, тобто порушення функціонування в повсякденній діяльності.

У багатьох роботах виявлено так зване когнітивне зниження (когнітивний декремент), тобто певне погіршення однієї або декількох когнітивних функцій, що не досягає, однак, настільки значущої вираженості, щоб можна було поставити діагноз синдрому помірних когнітивних порушень. Безумовно, як і для оцінки будь-яких лабораторних або інструментальних показників, потрібні певні кількісні характеристики, так звані референтні значення, що дали б змогу провести диференціальну діагностику між когнітивним зниженням і синдромом помірних когнітивних порушень. Зазвичай для оцінки когнітивної функції застосовують стандартне відхилення від нормального показника тесту, на якому проводять оцінювання. У пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу, як правило, реєструють зниження когнітивних функцій (всіх одночасно або будь-якої окремої) — пам'яті, уваги, швидкості обробки інформації, виконавчої функції, — що зазвичай

становить від 1/3 до 1/2 стандартного відхилення, тобто йдеться про когнітивне зниження, що не досягає, втім, порога для постановки діагнозу синдрому помірних когнітивних порушень (Biessels et al., 2020). Це зниження відзначали багато авторів досліджень у всіх вікових групах обстежених пацієнтів.

На нашу думку, значний інтерес становлять результати метааналізу, заснованого на результатах 24 досліджень, що включали 26 137 учасників, з яких у 3351 був діагностований цукровий діабет 2-го типу. Цей метааналіз вивчив показники 6 когнітивних функцій і отримав узагальнені дані про вираженість когнітивних порушень у пацієнтів з цукровим діабетом з розрахунком показника відмінностей (Cohen's d). Автори з'ясували, що цукровий діабет 2-го типу призводить до достовірного помірної погіршення таких когнітивних функцій, як-от: моторна функція ($d = -0,36$), виконавча функція ($d = -0,33$), швидкість обробки інформації ($d = -0,33$), вербальна пам'ять ($d = -0,28$), зорова пам'ять ($d = -0,26$), водночас найменші зміни було виявлено у функції уваги і концентрації ($d = -0,19$) (Palta et al., 2014).

Когнітивні зміни можуть розвиватися на ранніх стадіях цукрового діабету 2-го типу, зокрема на етапі переддіабету, і повільно прогресувати впродовж багатьох років (Biessels et al., 2014). Один з перших метааналізів проспективних досліджень щодо статусу когнітивних функцій у пацієнтів з цукровим діабетом показав, що когнітивне зниження у пацієнтів з діабетом виявляють в 1,2–1,7 рази частіше, ніж у осіб з нормальною толерантністю до глюкози, і, до того ж, когнітивні функції у них погіршуються на 20–50 % швидше в порівнянні з траєкторією вікового зниження в осіб, які не хворіють на діабет (Cukierman et al., 2005). Ці відмінності підтвердив ще один пізніший аналіз, який показав, що прогресування когнітивного зниження з віком у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу відбувається приблизно на 50 % різкіше в порівнянні з траєкторією погіршення когнітивних функцій при старінні у осіб без цукрового діабету (Monette et al., 2014 року). У нещодавно опублікованому великому проспективному дослідженні, в якому спостерігали понад 5000 учасників у рамках проекту English Longitudinal Study of Ageing (ELSA) і визначали у них рівні глікозильованого гемоглобіну, детальне обстеження когнітивної сфери проводили 1

раз на 2 роки. Отримані результати показали, що швидкість зниження когнітивних функцій з віком була значущо вищою у пацієнтів з цукровим діабетом і навіть з переддіабетом в порівнянні з особами без діабету, а кожен 1 % підвищення рівня глікозильованого гемоглобіну пов'язаний з різкішим когнітивним зниженням у процесі довготривалого спостереження (Zheng et al., 2018). Утім це погіршення не мало аж такого яскраво вираженого характеру: загальний показник когнітивності знижувався в осіб з переддіабетом на 0,012 стандартного відхилення на рік, а у хворих з діабетом — на 0,031 стандартного відхилення на рік у порівнянні зі спостереженими змінами когнітивної функції у осіб з нормоглікемією.

Роль і явного цукрового діабету, і переддіабету у формуванні когнітивних порушень за відносно невеликої вираженості цих змін було продемонстровано і в великому дослідженні Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC), де обстежували великий контингент осіб протягом 20 років. Дослідження показало, що наявність цукрового діабету в середньому віці пов'язана з дещо різкішим погіршенням когнітивних функцій (на 19 %), ніж у осіб без діабету. Це погіршення також було більш вираженим у осіб з переддіабетом в порівнянні з людьми з нормальними показниками глікемії; крім того, дослідження виявило активніше погіршення когнітивних функцій у пацієнтів з декомпенованим перебігом захворювання (з рівнем глікозильованого гемоглобіну понад 7 %) в порівнянні з пацієнтами з цільовими значеннями глікозильованого гемоглобіну менше 7 % (Rawlings et al., 2014 року). У відомому епідеміологічному проспективному дослідженні Maastricht Aging Study автори тривалий час спостерігали за 1290 особами у віці старше 40 років і проводили детальне оцінювання когнітивних функцій через 6 і 12 років після початку дослідження. У частини учасників цукровий діабет реєстрували при входженні в дослідження, у інших він розвинувся протягом терміну спостереження, що дало змогу зіставити динаміку когнітивних змін у пацієнтів з давніше діагностованим і вперше виявленим діабетом. Зібрані дані показали, що через 12 років спостереження у пацієнтів з визначально наявним діабетом у порівнянні з особами, які не хворіють на діабет, відзначалося достовірне погіршення швидкості обробки інформації, виконавчої функції і

функції відстроченого відтворення слів. Водночас у пацієнтів з діабетом, що розвинувся в процесі спостереження, було виявлено тільки деяке зниження швидкості обробки інформації (Sprauwen et al., 2013). Ці результати вказують на роль тривалості діабету і, отже, експозиції пов'язаних з діабетом факторів, у зниженні когнітивної функції.

Оскільки деменцію розглядають передовсім як проблему осіб похилого та старечого віку, в більшість досліджень, спрямованих на вивчення факторів ризику деменції, включали осіб старших вікових груп. Утім у нещодавно опублікованому дослідженні (CARDIA), в якому впродовж 5 років спостерігали 2675 осіб середнього віку (в середньому 50 років), автори проаналізували динаміку когнітивних функцій і виявили прискорене зниження когнітивних функцій у 5 % осіб. Статистично значущими факторами ризику такого зниження були куріння, артеріальна гіпертензія і цукровий діабет, причому діабет виявився найвагомнішим фактором (підвищення ризику когнітивного зниження склало 2,45) (Yaffe et al., 2020).

У пацієнтів із цукровим діабетом 1-го типу також було відзначено дещо більш виражене зниження когнітивних функцій — від 1/3 до 3/4 стандартного відхилення, при цьому найбільші зміни стосувалися таких когнітивних функцій, як розумова гнучкість, швидкість психомоторної обробки інформації, загальний рівень інтелекту. Як і можна було припустити, важливими факторами зниження когнітивних функцій були розвиток цукрового діабету 1-го типу в більш ранньому віці і довша тривалість захворювання (Brands et al., 2005; Lee et al. 2017). Так, у дітей, у яких цукровий діабет розвинувся у віці молодше 7 років, спостерігали більш виражене зниження когнітивних функцій у порівнянні з однолітками, які не хворіють на діабет; це погіршення виявляли вже через 2–3 роки після постановки діагнозу цукрового діабету і спостерігали аж до досягнення пацієнтами дорослого віку (Holt, 2020). Водночас у осіб, які захворіли на діабет у віці старше 7 років, когнітивна дисфункція була виражена значно меншою мірою. Спостереження показують, що успішність у шкільному навчанні дещо гірша у дітей з цукровим діабетом порівняно з їхніми здоровими однолітками, утім незрозуміло, чи обумовлені ці відмін-

ності безпосереднім негативним впливом цукрового діабету на головний мозок у процесі його розвитку, чи вони попросту є наслідком гіршої відвідуваності школи в зв'язку з хворобою або гіпоглікемічних станів (McCarthy et al., 2003). У нещодавньому дослідженні, що включало 758 дітей віком 6–18 років, які хворіють на цукровий діабет 1-го типу і перенесли кетоацидотичну кому або передкому, і 376 дітей того ж віку без кетоацидозу, було встановлено, що кетоацидоз призводить до погіршення когнітивних функцій протягом 2–6 місяців після розвитку цього гострого ускладнення діабету. Водночас у випадках кетоацидозу у дітей із вперше виявленим цукровим діабетом відзначалося погіршення пам'яті, а в довгостроковій перспективі у дітей було також виявлено достовірне погіршення показника IQ (коефіцієнта інтелекту) в порівнянні з пацієнтами, які не пережили кетоацидотичних станів (Ghetti et al., 2020). Звісно, велике значення тут має вік початку захворювання, тому значний інтерес становили б дослідження, в яких статус когнітивних функцій оцінювали б у пацієнтів із цукровим діабетом 1-го типу, у яких захворювання розвинулося в більш дорослому чи зрілому віці.

Ці результати підтверджують думку про те, що хоча ризик розвитку і клінічно вираженої деменції (судинної та хвороби Альцгеймера), і синдрому помірних когнітивних порушень істотно підвищений у пацієнтів із цукровим діабетом, у більшості з них зниження когнітивної функції має доволі помірні клінічні прояви. З іншого боку, на підставі цього не слід робити висновок про те, що у пацієнтів, у яких не виявлено синдром помірних когнітивних порушень або деменції, пам'ять, увага, виконавча функція, інші когнітивні прояви не відрізняються від таких у людей без діабету. Навпаки, у більшості пацієнтів з цукровим діабетом 1-го і 2-го типу є більш чи менш виражене погіршення когнітивних функцій, і цей факт, очевидно, треба враховувати в клінічній практиці — зокрема, обираючи ефективні й водночас прийнятні для пацієнта режими антигіперглікемічної терапії. Разом з тим, на думку Biessels, Despa (2018), з якою ми згодні, когнітивне зниження, що відмічається у багатьох (або навіть більшості) па-

цієнтів з цукровим діабетом, і деменція не є стадіями одного й того ж патологічного процесу (відповідно, раною і пізною). Навпаки, ці два прояви когнітивних порушень є принципово різними процесами не тільки за клінічною вираженістю й наслідками для життя людини, а й за своїм патогенезом, і в їх основі лежать різні чинники. Зрозуміло, для клінічної практики і прогнозування перебігу цукрового діабету було б украй важливо визначити і чинники ризику, і маркери розвитку саме деменції та виділити групи пацієнтів, які мають найбільшу схильність до розвитку деменції. Утім дотепер ми, на жаль, не можемо сказати, у кого з наших пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу когнітивні функції будуть різко погіршуватися з року в рік, закономірно спричиняючи формування деменції, а у кого когнітивне зниження не зазнаватиме суттєвих змін протягом дуже тривалого часу й суттєво не відхилитиметься від характеристик людей відповідного віку, які не хворіють на цукровий діабет, не погіршуючи якості життя людини і її близьких.

Виходячи з того, що порушення когнітивних функцій, які відрізняються за клінічною виразністю і прогностичним значенням від пов'язаного з цукровим діабетом когнітивного зниження до помірних когнітивних розладів і деменції, є визнаними ускладненнями цукрового діабету, природно, постає потреба вивчити й розшифрувати механізми розвитку саме цих розладів у пацієнтів з цукровим діабетом, виявити фактори ризику, специфічні для такої категорії пацієнтів, щоб можна було розробити комплекс профілактичних заходів, які дозволили б упередити чи принаймні уповільнити розвиток таких порушень.

Оскільки питання про когнітивні порушення при цукровому діабеті привернуло увагу клініцистів і дослідників відносно нещодавно, поки що ми не маємо чіткого розуміння механізмів їх патогенезу. Проте результати низки досліджень становлять, на наш погляд, безсумнівний інтерес і визначають напрями подальших робіт у цій темі. Безсумнівним, найскладніше завдання — проводити дослідження з виявлення факторів ризику розвитку деменції, адже, щоб отримати можливість виявити достатню кількість випадків деменції і провести адекватний статистичний аналіз отриманих

результатів, треба обстежувати й проспективно спостерігати дуже велику кількість осіб — і пацієнтів з цукровим діабетом, і людей відповідного віку без цукрового діабету.

Найперше слід підкреслити, що в наявній на сьогодні науковій літературі, присвяченій цій проблемі, є дані про вплив певних факторів на погіршення когнітивних функцій у пацієнтів з цукровим діабетом, однак наразі не вдалося виділити один або декілька чинників, які справляють найшкідливіший вплив.

Зрозуміло, міркуючи про специфічні фактори розвитку ускладнень у популяції пацієнтів з цукровим діабетом, передовсім звертають увагу на роль гіпер- або гіпоглікемії. Дані про взаємний зв'язок між показниками глюкози в крові і ризиком розвитку когнітивних розладів та деменції досить суперечливі. У відомому епідеміологічному дослідженні Whitehall-2, яке включало велику кількість державних службовців Великої Британії, було показано, що наявність цукрового діабету пов'язана з більш вираженим (на 24 %) когнітивним зниженням у порівнянні з особами без діабету, а незадовільний контроль показників глікемії сприяв погіршенню когнітивних функцій (Tuligenga et al., 2014). В огляді Geijselaers et al. (2015) узагальнено результати досліджень взаємозв'язку між рівнями глікозильованого гемоглобіну і станом когнітивної сфери та показано, що існує певна залежність між підвищеним показником глікозильованого гемоглобіну і когнітивним зниженням у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу, проте цей вплив не був аж таким вираженим. Утім автори зафіксували деяке збільшення ризику розвитку деменції на тлі постійно підвищених або, навпаки, низьких рівнів глікозильованого гемоглобіну.

У нещодавньому дослідженні, в межах якого за понад 3400 дорослих пацієнтів з цукровим діабетом 1-го типу спостерігали протягом 6,3 років, було встановлено, що в осіб з підвищеними показниками глікозильованого гемоглобіну за даними більшості вимірювань (8–8,9 % і вище 9 %) ризик деменції був значущо підвищеним, і, навпаки, у пацієнтів, у яких більшість результатів цього аналізу були в межах 6–6,9 % і 7,0–7,9 %, такий ризик був зниженим (Lacy et al., 2018). У великому дослідженні Crane et al. (2013) брали участь 2067 осіб, з них

цукровий діабет був діагностований тільки у 232 учасників, середній вік становив 76 років, а спостереження тривало 6,8 років. За результатами дослідження, деменцію було зареєстровано у 524 осіб (з них у 74 з діабетом), а підвищений вміст глюкози в крові був значущо пов'язаний з ризиком деменції в осіб і з цукровим діабетом, і без нього. Так, у осіб без цукрового діабету з глікемією на рівні 6,4 ммоль/л ризик розвитку деменції був на 18 % вищим, ніж в осіб, у яких середня глікемія становила 5,5 ммоль/л. Роль гіперглікемії в підвищенні ризику деменції в цьому дослідженні було з'ясовано й окремо в підгрупі пацієнтів з цукровим діабетом: у пацієнтів із середнім значенням глікемії 10,5 ммоль/л у порівнянні з пацієнтами із середнім рівнем глікемії 8,9 ммоль/л деменція розвивалася на 40 % частіше. У процитованому вище найновішому за часом дослідженні, проведеному на базі Шведського національного реєстру пацієнтів із цукровим діабетом, було виявлено, що у пацієнтів з глікозильованим гемоглобіном понад 10,1 %, в порівнянні з пацієнтами, у яких цей показник був нижче 7 %, ризик судинної деменції зростав майже вдвічі (на 93 %), несудинної деменції — на 67 %, а хвороби Альцгеймера — на 34 % (Celis-Morales et al., 2020). Утім у нещодавно опублікованому дослідженні, що включало понад 100 тисяч учасників з великих генетичних проектів у Копенгагені (Данія), було відзначено, що, хоча гіперглікемія пов'язана зі збільшенням ризику деменції в цілому в 2,4 рази, більш прицільний аналіз показав, що збільшення ризику хвороби Альцгеймера (на 41 %) і судинної деменції (на 20 %) у осіб з підвищеним рівнем глюкози в крові не досягало рівня статистичної значущості (Benn et al. 2020).

Водночас, з огляду на високу варіабельність вмісту глюкози в крові і в пацієнтів з діабетом, і у здорових осіб, можна припустити вплив низки важко контрольованих факторів, тому слід з певною засторогою ставитися до результатів досліджень, які вивчали взаємозв'язок між епізодично замірjованими рівнями глікемії і ризиком розвитку будь-яких клінічних подій, зокрема й деменції, через кілька років, а надто через ще триваліший період часу.