

<https://doi.org/10.17116/jnevro20181185118>

Возможности терапии когнитивных нарушений у пациентов с метаболическим синдромом

И.Б. ЗУЕВА^{1,2*}, Д.С. КРИВОНОСОВ^{1,3}, А.В. БУЧ³, Ю.В. КИМ⁴

¹ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», Санкт-Петербург, Россия; ²ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия; ³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ⁴ВГОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Цель исследования. Изучение влияния терапии цитофлавином на когнитивные функции у пациентов с метаболическим синдромом (МС). **Материал и методы.** В рандомизированное контролируемое открытое исследование были включены 156 пациентов с МС (средний возраст больных 41,27±5,16 года). Длительность наблюдения составила 16 нед. Пациентам основной группы ($n=78$) назначался цитофлавин по 2 таблетки 2 раза в сутки; больным контрольной группы ($n=78$) назначали только базисную терапию. Всем пациентам до лечения, через 2 мес и в конце исследования проводили нейропсихологическое тестирование и определяли когнитивный вызванный потенциал (КВП). В крови определяли содержание глюкозы и показатели липидного спектра. **Результаты и заключение.** Цитофлавин позволил улучшить когнитивные функции. Через 2 мес после окончания терапии цитофлавином в основной группе пациентов показатели когнитивных функций оставались достоверно более высокими по сравнению с контрольной группой.

Ключевые слова: метаболический синдром, когнитивные нарушения, цитофлавин.

Cognitive impairment in patients with metabolic syndrome. The current treatment possibilities

I.B. ZUEVA, D.S. KRIVONOSOV, A.V. BUCH, YU.V. KIM

Saint-Petersburg medical-social Institute, Saint-Petersburg, Russia; St. Petersburg clinical scientific and practical center for specialized types of medical care (oncological), Saint-Petersburg, Russia; Almazov National medical research center, Saint-Petersburg, Russia; Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Objective. To study the effect of therapy with cytoflavin on cognitive function in patients with metabolic syndrome (MS). **Material and methods.** The randomized controlled open study included 156 patients with MS. The mean age was 41.27±5.16 years. The duration of observation was 16 weeks. The main group of patients ($n=78$) received cytoflavin in the dose of 2 tablets 2 times a day. Patients in the control group ($n=78$) received basic therapy. All patients underwent neuropsychological testing at baseline, after 2 months and at the end of the study. Cognitive evoked potentials (P300) were recorded to assess cognitive functions. The levels of plasma glucose and lipid profile were measured. **Results.** Cytoflavin improved cognitive functions. Two months after treatment, the results of neuropsychological testing and electrophysiological study were better in the main group compared to the control group.

Keywords: metabolic syndrome, cognitive disorders, cytoflavin.

Введение

В связи с увеличением продолжительности жизни возрастает риск развития деменции [1]. Однако деменция не является неизбежным аспектом старения. В последние годы особую актуальность приобретает проблема додементных расстройств, которые могут возникать не только в пожилом, но и в молодом и среднем возрасте. Многие виды хронических заболеваний способствуют когнитивным нарушениям, включая депрессию, инсульт и сердечно-сосудистые заболевания. В этом отношении привле-

кает к себе внимание и метаболический синдром (МС).

МС включает факторы сердечно-сосудистых заболеваний и ассоциирован с повышением смертности [2]. В ряде исследований [3–7] было показано, что каждый компонент МС, включая нарушение обмена глюкозы, ожирение, высокое артериальное давление (АД), и дислипидемия ухудшают когнитивные функции больных. Кроме того, у пациентов среднего возраста с МС отмечено развитие когнитивной недостаточности большей степени выраженности в сравнении с индивидуальными факто-

рами сердечно-сосудистого риска [8]. Одной из причин прогрессирования когнитивных нарушений у пациентов с МС является гипоксия головного мозга в связи со снижением перфузии в различных его областях (фронтальная, лобная, теменная, височная) [9].

Для улучшения когнитивных функций при МС могут быть использованы модификация факторов сердечно-сосудистого риска, а также препараты, нормализующие энергетические процессы в головном мозге, которые обладают антиоксидантной и противогипоксической активностью. Одним из таких лекарственных средств является цитофлавин, который представляет собой сбалансированный комплексный препарат, состоящий из естественных метаболитов организма и коферментов-витаминов, которые обладают противогипоксическим и антиоксидантным действием, оказывают положительный эффект на процессы энергообразования в клетке, уменьшая продукцию свободных радикалов, восстанавливая активность ферментов антиоксидантной защиты и снижая выброс нейротрансмиттеров в условиях ишемии.

Цель исследования — изучение влияния терапии цитофлавином на когнитивные функции у пациентов с МС.

Материал и методы

В рандомизированное контролируемое открытое исследование были включены 156 больных — мужчин и женщин от 30 до 55 лет с МС, у которых имелись все три основных его компонента: артериальная гипертензия (АГ), гипертриглицеридемия, ожирение (табл. 1). Средний возраст больных был $41,27 \pm 5,16$ года, длительность АГ составила $5,2 \pm 1,14$ года.

Длительность наблюдения составила 16 нед. Всего предусматривалось 3 визита: визит V_0 — после ознакомления больного с целями и задачами исследования, оценки соответствия критериям включения/исключения и подписание информированного согласия. Визит V_1 — через 2 мес, визит V_2 по окончании терапии.

Больные рандомизировались методом конвертов в одну из групп: основной ($n=78$) кроме базисной терапии назначался цитофлавин (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Россия) по 2 таблетки 2 раза в сутки, контрольная группа больных ($n=78$) оставалась на базисной терапии. Базисная терапия включала в себя противогипертензивные препараты (валсартан 160—320 мг/сут и амлодипин 5—10 мг/сут) и ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (розувастатин 10—20 мг/сут или аторвастатин 20—40 мг/сут).

Всем больным проводилось клиническое обследование с исследованием антропометрических показателей: окружности талии (ОТ), окружности бедра (ОБ), индекса массы тела (ИМТ). Осуществлял-

ся забор крови для определения содержания глюкозы в плазме крови и показателей липидного спектра с помощью реактивов фирмы «Abbott» (Германия) на биохимическом анализаторе ARCHITECT C8000 («Abbott», Германия).

Когнитивные функции оценивались при нейропсихологическом обследовании: использовались краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination — MMSE), батарея тестов на лобную дисфункцию (Frontal Assessment Battery — FAB), тест рисования часов, тест «10 слов по Лурии». Для исключения значимой тревоги и депрессии использовалась госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale — HADS). Для оценки быстроты реакции и способности концентрировать внимание была использована проба Шульце. Для оценки памяти применялась шкала памяти Векслера (Wechsler Memory Scale — WMS). Количественная оценка когнитивных функций определялась методом когнитивного вызванного потенциала (КВП) с помощью ЭМГ/ВП Nicolet Viking Select.

При визите V_1 (60 ± 5 сут) оценивалась общая переносимость препарата, фиксировались возможные побочные явления, проверялось соблюдение пациентом режима приема препарата, проводилось измерение АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Измерение АД проводилось с точностью до 2 мм рт.ст. в положении пациента сидя, после 5 мин отдыха, трехкратно с интервалом 2—3 мин. В дальнейшем регистрировались средние значения 3 измерений. Осуществлялись нейропсихологическое тестирование, регистрация КВП, забор крови. После визита V_1 обе группы пациентов продолжали получать только базисную терапию.

При визите V_2 (60 ± 5 сут после визита V_1) оценивались АД и ЧСС. Повторно проводилось нейропсихологическое тестирование, регистрация КВП, забор крови.

Результаты обследования обрабатывали с помощью компьютерной программы Statistica 6.0. Показатели представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm SD$). При систематизации и статистической обработке данных различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Между основной и контрольной группами не было различий по полу, возрасту, уровню АД, ИМТ, ОТ (см. табл. 1). В обеих группах пациентов значение ИМТ свидетельствовало о наличии ожирения ($32,16 \pm 4,72$ и $32,91 \pm 4,76$ кг/м² соответственно; $p > 0,05$).

Результаты

Все пациенты, включенные в исследование, завершили участие в соответствии с протоколом. Пре-

Таблица 1. Исходная характеристика больных

Показатель	Основная группа (n=78)	Контрольная группа (n=78)
Пол (мужчины/женщины)	42/36	38/40
Возраст, годы	41,35±5,26	41,19±5,13
Длительность АГ, годы	5,11±1,12	5,23±1,16
САД, мм рт.ст.	136,12±9,25	135,37±9,21
ДАД, мм рт.ст.	82,19±8,16	81,09±8,12
ИМТ, кг/м ²	32,16±4,72	32,91±4,76
ОТ, см	101,79±11,28	102,84±11,23
ОХС, ммоль/л	5,79±1,46	5,82±1,49
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,21±0,40	1,23±0,41
ТГ, ммоль/л	2,62±0,93	2,83±0,96
Глюкоза, ммоль/л	5,32±0,61	5,45±0,62

Примечания. * — $p < 0,05$; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ОХС — общий холестерин; ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности; ТГ — триглицериды.

Таблица 2. Динамика параметров когнитивных функций на фоне терапии цитофлавином

Показатель	Основная группа (n=78)		Контрольная группа (n=78)	
	до лечения	визит В ₁	до лечения	визит В ₁
MMSE, баллы	27,25±2,17	28,91±2,26 *	27,38±2,12	27,91±2,14
FAV, баллы	16,21±1,23	16,52±1,26	16,38±1,31	16,51±1,12
Тест рисования часов, баллы	8,81±0,91	9,11±0,96	8,74±0,89	8,78±0,91
Тест 10 слов по Лурии, баллы	6,31±1,42	8,74±1,11 *	6,42±1,46	6,89±1,14
Шифровка, с	45,14±9,31	47,97±9,45 *	45,22±9,28	45,86±9,32
Семантическая беглость, баллы				
животные	14,12±2,45	16,04±2,51 *	14,04±2,41	14,47±2,47
слова на букву Б	10,68±2,4	11,73±2,39*	10,7±2,36	10,81±2,37
слова на букву С	11,01±2,04	11,52±2,06	11,08±2,06	11,63±2,10
Тест Шульце, с	222,94±28,72	215,47±27,59 *	223,71±27,48	221,63±27,24
WMS, ЭПП, баллы	118,67±17,39	127,74±17,46*	119,12±17,43	121,19±17,57

Примечание. * — $p < 0,05$; ЭПП — эквивалентный показатель памяти.

парат переносился хорошо. Нежелательные явления не отмечались.

Через 2 мес от начала исследования (визит В₁) нейропсихологическое тестирование продемонстрировало улучшение когнитивных функций на фоне терапии цитофлавином (табл. 2).

Как видно из приведенных в табл. 2 данных, через 2 мес терапии цитофлавином по сравнению с контрольной группой отмечалось увеличение показателей по шкале MMSE (28,91±2,26 и 27,91±2,14 балла соответственно; $p < 0,05$). Достоверно улучшались показатели, отражающие состояние краткосрочной (8,74±1,11 и 6,89±1,14 балла соответственно; $p < 0,05$) и долгосрочной (127,74±17,46 и 121,19±17,57 балла соответственно; $p < 0,05$) памяти, показателей внимания (47,97±9,45 и 45,86±9,32 с соответственно; $p < 0,05$), семантической беглости (16,04±2,51 и 14,47±2,47 балла соответственно; $p < 0,05$).

При регистрации КВП было выявлено более значимое уменьшение продолжительности латентного периода КВП на фоне терапии цитофлавином по сравнению с контрольной группой (−15,91±7,15 и −8,05±6,42 мс соответственно; $p < 0,05$).

При визите В₂ (через 2 мес после окончания приема цитофлавина в основной группе) были оценены когнитивные функции в обеих группах. Результаты проведенного тестирования показали, что в основной группе когнитивные функции были выше по сравнению с контрольной группой (табл. 3).

В основной группе через 2 мес после окончания приема цитофлавина по сравнению с контрольной группой отмечались более высокие показатели по шкале MMSE (28,63±2,21 и 27,14±2,09 балла соответственно; $p < 0,05$), достоверно более высокие результаты теста «10 слов по Лурии» (8,61±1,13 и 6,25±1,12 балла соответственно; $p < 0,05$) и показателей по шкале WMS (127,59±17,26 и 120,26±17,52 балла соответственно; $p < 0,05$), показателей внимания (47,62±9,38 и 42,71±9,28 с соответственно; $p < 0,05$), семантической беглости (16,27±2,48 и 13,56±2,37 балла соответственно; $p < 0,05$).

При сравнении КВП, зарегистрированного при визитах В₁ и В₂, выявлено достоверное увеличение латентного периода КВП в контрольной группе по сравнению с основной (8,97±6,49 и 2,04±0,07 мс соответственно; $p < 0,05$).

Таблица 3. Динамика показателей когнитивных функций через 2 мес после окончания терапии цитофлавином

Показатель	Основная группа (n=78)		Контрольная группа (n=78)	
	визит В1	визит В2	визит В1	визит В2
MMSE, баллы	28,91±2,26	28,63±2,21 *	27,91±2,14	27,14±2,09
FAB, баллы	16,52±1,26	16,23±1,18	16,51±1,12	16,48±1,08
Тест рисования часов, баллы	9,11±0,96	8,97±0,91	8,78±0,91	8,01±0,89
Тест 10 слов по Лурии, баллы	8,74±1,11	8,61±1,13 *	6,89±1,14	6,25±1,12
Шифровка, с	47,97±9,45	47,62±9,38 *	45,86±9,32	42,71±9,28
Семантическая беглость, баллы				
животные	16,04±2,51	16,27±2,48 *	14,47±2,47	13,56±2,37
слова на букву Б	11,73±2,39	11,62±2,31	10,81±2,37	10,68±2,34
слова на букву С	11,52±2,06	11,54±2,05	11,63±2,10	11,19±2,07
Тест Шульте, с	215,47±27,59	214,63±27,52 *	221,63±27,24	219,37±27,21
WMS, ЭПП, баллы	127,74±17,46	127,59±17,26 *	121,19±17,57	120,26±17,52

Примечание. * — $p < 0,05$; ЭПП — эквивалентный показатель памяти.

Обсуждение

Современные методы нейровизуализации (магнитно-резонансная томография и магнитно-резонансная спектроскопия) позволяют выявлять мельчайшие структурные и метаболические изменения в ткани головного мозга пациентов с различными неврологическими заболеваниями, свидетельствующие об активизации процессов нейродегенерации, а взятые в сочетании с нейроморфологическими и клиническими данными оценить, насколько глубоко под влиянием нейродегенерации затронуты когнитивные функции [10]. В более ранних исследованиях нами [11] было показано достоверное увеличение лактата ($p < 0,05$), соотношения лактат/креатинин ($p < 0,05$) и инозитола ($p < 0,05$) в группе больных с МС среднего возраста и когнитивными нарушениями по сравнению с пациентами без когнитивного дефицита [11]. В ряде исследований, посвященных изучению метаболизма головного мозга при транзиторной ишемии, было также найдено увеличение лактата [12]. Показано, что активация анаэробного гликолиза у данной категории пациентов способствует увеличению продукции лактата [13].

Нами [11] была продемонстрирована связь между изменениями ряда метаболитов (лактата, лактат/креатинина и др.) в головном мозге и когнитивными функциями, оцененными с помощью как нейропсихологических тестов, так и КВП. У пациентов с МС и когнитивными нарушениями при увеличении лактата и инозитола отмечалось снижение объема оперативной памяти по сравнению с пациентами без когнитивного дефицита. Таким образом, у пациентов с МС среднего возраста уже в ранние сроки на фоне гипоксии головного мозга возникают метаболические изменения, требующие коррекции. Было показано [14], что включение в схему терапии цитофлавина уменьшает выраженность тревожных, депрессивных, диссомнических и когнитивных расстройств, улучшает качество жизни пациентов с АГ

и уменьшает выраженность астенических и вегетативных нарушений. Применение цитофлавина у пациентов с МС и ишемическим инсультом [15] способствует уменьшению очага ишемического поражения головного мозга, улучшению неврологического статуса и когнитивных функций пациентов, что ведет к более раннему восстановлению способности к самообслуживанию. В настоящем исследовании было продемонстрировано улучшение когнитивных функций по данным нейропсихологических тестов и КВП у пациентов с МС на фоне терапии цитофлавином, что обусловлено противогипоксическим, антиоксидантным и энергезирующим действием препарата.

В амбулаторной практике крайне важно понимать, как часто необходимо проводить метаболическую терапию, насколько длителен эффект проведенного лечения. В этом отношении имеют значение наши данные, свидетельствующие, что через 2 мес после окончания терапии показатели когнитивных функций оставались выше по сравнению с контрольной группой, что демонстрирует устойчивый эффект цитофлавина у пациентов среднего возраста с МС.

Полученные результаты дают основание сделать следующие основные выводы: 1) на фоне терапии цитофлавином отмечается значительное улучшение когнитивных функций по результатам нейропсихологического тестирования и когнитивного вызванного потенциала, что делает его применение оправданным у пациентов с МС; 2) через 2 мес после окончания терапии цитофлавином в основной группе пациентов показатели когнитивных функций оставались достоверно выше по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует об устойчивом эффекте препарата.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Brookmeyer R, Gray S. Methods for projecting the incidence and prevalence of chronic diseases in ageing populations: application to Alzheimer's disease. *Stat Med*. 2000;19(11-12):1481-1493.
2. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, Rinfret S, Schiffrin EL, Eisenberg MJ. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1113-1132. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.05.034>
3. McCrimmon RJ, Ryan CM, Frier BM. Diabetes and cognitive dysfunction. *Lancet*. 2012;379:2291-2399. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60360-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60360-2)
4. Gunstad J, Paul RH, Cohen RA, Tate DF, Spitznagel MB, Gordon E. Elevated body mass index is associated with executive dysfunction in otherwise healthy adults. *Compr Psychiatry*. 2007;48:57-61. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2006.05.001>
5. Dahl AK, Hassing LB, Fransson EI, Gatz M, Reynolds CA, Pedersen NL. Body mass index across midlife and cognitive change in late life. *Int J Obes*. 2013;37:296-302. <https://doi.org/10.1038/ijo.2012.37>
6. Novak V, Hajjar I. The relationship between blood pressure and cognitive function. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7:686-698. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2010.161>
7. Koch M, Jensen MK. HDL-cholesterol and apolipoproteins in relation to dementia. *Curr Opin Lipidol*. 2016;27:76-87. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000257>
8. Зуева И.Б., Ванаева К.И., Санец Е.Л., Пиотровская В.Р., Геняхович Е.Л., Кириллова В.И., Шляхто Е.В. Артериальная гипертензия. 2011;17(5):432-441. [Zueva IB, Vanaeva KI, Sanec EL, Piotrovskaya VR, Genikhovich EL, Kirillova VI, Shlyakhto EV. Association of cognitive function with cardiovascular risk factors in middle age. *J Hypertension*. 2011;17(5):432-441. (In Russ.)].
9. Efimova I, Efimova N, Lishmanov Y. Cerebral Blood Flow and Cognitive Function in Patients With Metabolic Syndrome: Effect of Antihypertensive Therapy. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014;16(12):900-906. <https://doi.org/10.1111/jch.12435>
10. Sitburana O, Ondo WG. Brain magnetic resonance imaging in parkinsonian disorders. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2009;15:165-174. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2008.04.033>
11. Зуева И.Б., Н.В. Морошкина, Е.Р. Баранцевич, Г.Е. Труфанов. Роль магнитно-резонансной спектроскопии в оценке когнитивных функций у пациентов с метаболическим синдромом. *Артериальная гипертензия*. 2013;19(1):51-58. [Zueva IB, Moroshkina NV, Barantsevich ER, Trufanov GE. Magnetic resonance spectroscopy in evaluation of cognitive functions in patients with metabolic syndrome. *J Hypertension*. 2013;19(1):51-58. (In Russ.)].
12. Bakker FC, Klijn CJ, Jennekens-Schinkel A, van der Tweel I, van der Grond J, van Huffelen AC, Tulleken CA, Kappelle LJ. Cognitive impairment is related to cerebral lactate in patients with carotid artery occlusion and ipsilateral transient ischemic attacks. *Stroke*. 2003;34(6):1419-1424. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000069725.09499.14>
13. Klijn CJM, Kappelle LJ, van der Grond J, Algra A, Tulleken CAF, van Gijn J. Magnetic resonance techniques for the identification of patients with symptomatic carotid artery occlusion at high risk of cerebral ischemic events. *Stroke*. 2000;31:3001-3007.
14. Белова Л.А., Машин В.В., Колотик-Каменева О.Ю., Белова Н.В., Анжелло Скудери, Пьер Луиджи Антигнани. Влияние цитофлавина на клинические и вегетативно-психологические проявления гипертонической болезни. *Терапевтический архив*. 2016;88(5):55-61. [Belova LA, Mashin VV, Kolotik-Kamenev OYu, Belova NV, Angelo Scuderi, Pier Luigi Antignani. Effect of cytoflavin on the clinical and autonomic-psychological manifestations of hypertensive disease. *Therapeutic archive*. 2016;88(5):55-61. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/terarkh20168855-61>
15. Муратов Ф.Х., Шермухамедова Ф.К., Батоцыренов Б.В., Харитонов Т.В. Мультимодальное действие цитофлавина при остром мозговом инсульте, развившемся на фоне метаболического синдрома. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(12):44-47. [Muratov FH, Shermuhamedova FK, Batotsyrenov BV, Kharitonova TV. Multimodal action of cytoflavin in acute cerebral stroke, developed on the background of metabolic syndrome. *Journal of neurology and psychiatry im. S.S. Korsakov*. 2016;116(12):44-47. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro201611612144-47>