

УДК 616.831-005.1-071.7



Н.В. Пашковська, С.М. Шевчук

## Динаміка показників когнітивних функцій та емоційно-особистісних реакцій у хворих з діабетичною енцефалопатією під впливом лікування цитиколіном

ДЗ «Вузлова клінічна лікарня станції Чернівці  
ДТГО «Львівська залізниця», м. Чернівці  
Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Ключові слова:** цукровий діабет, енцефалопатія, когнітивні функції, цитиколін.

Цукровий діабет (ЦД), що останнім часом набув ознак неінфекційної епідемії, визнано незалежним чинником ризику цереброваскулярної патології [10]. За даними експертів ВООЗ, у світі нараховується майже чверть мільярда хворих на цю ендокринно-обмінну хворобу, а до 2030 року очікується зростання кількості їх у 1,5 разу. В Україні за останні 15 років захворюваність на ЦД збільшилася удвічі. Кількість пацієнтів ще у 2006 році подолала мільйонну позначку, водночас, за даними епідеміологічних досліджень, реальний показник утричі вищий [3].

Хронічні ураження головного мозку при ЦД називають діабетичною енцефалопатією (ДБЕ). Центральна діабетична нейропатія, на відміну від периферичної, є найменш дослідженою частиною нейродіабетології, що нерідко залишається поза рамками наявних клінічних класифікацій [4].

Як свідчать результати попередніх досліджень, порушення когнітивної сфери та емоційно-особистісних реакцій є невід'ємною частиною клінічної картини ДБЕ, перешкоджають адаптації хворого, негативно впливають на комплаєнс, погіршують виконання лікувальних рекомендацій, зокрема щодо дієти, прийому пероральних гіпоглікемізуювальних препаратів, інсулінотерапії, самоконтролю тощо [5, 6].

При ЦД окиснювальний стрес супроводжується збільшенням вмісту в мембрані гідропероксидів фосфоліпідів і рівня окисненої форми холестеролу — 7-оксохолестеролу, зниженням вмісту фосфатидилхолестеролу, зміною жирнокислотного складу фосфоліпідів, активності іонтранспортних систем, утворенням зшивань між молекулами білків, порушенням асиметрії плазматичних мембран із виходом фосфатидилсерину з внутрішнього моношару у зовнішній. Порушення цілісності мембран спричинює клітинну дисфункцію та зменшує їхню резистентність до шкідливого впливу вільних радикалів. Крім того, поява на поверхні клітини негативно зарядженого фосфатидилсерину, по-перше, значно підвищує аде-

зивні властивості клітин, веде до ураження судинного ендотелію, порушення мікроциркуляції та тромбоутворення, по-друге, дає сигнал до індукції апоптозу [9]. Ось чому надзвичайно важливим для поліпшення когнітивного забезпечення, корекції порушень функціонального стану ендотелію, гемореологічних змін, боротьби з оксидантним стресом, індукцією клітинної загибелі при ДБЕ є пошук препаратів, здатних відновити фосфоліпідний баланс клітинних мембран.

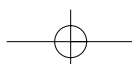
Мета дослідження — з'ясування ефективності застосування цитиколіну у комплексному лікуванні хворих з ДБЕ.

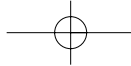
### Матеріали та методи

Обстежено 73 пацієнтів з ДБЕ, середній вік —  $(52,4 \pm 10,74)$  року. Серед них було 47,9 % чоловіків та 52,1 % жінок, що лікувалися в стаціонарному відділенні Чернівецького обласного ендокринологічного центру і неврологічному відділенні Вузлової клінічної лікарні станції Чернівці, та 20 практично здорових осіб, які склали контрольну групу. ДБЕ встановлено у 31 хворого на ЦД типу 1 та у 42 пацієнтів з ЦД типу 2. У 11 хворих на ЦД типу 1 діагностовано ДБЕ I стадії, у 12 — II, у 8 — III. У 12 хворих виявлено ЦД типу 2 I стадії, у 17 — II, у 13 — III.

Діагноз енцефалопатії встановлювали на підставі скарг, анамнестичних даних, об'єктивного статусу, даних доплерографії магістральних артерій голови, комп'ютерної, рентгенівської та магнітно-резонансної томографії, загальноприйнятих лабораторних методик.

Для оцінки динаміки когнітивних функцій та емоційно-особистісних реакцій у хворих з ДБЕ за використання цитиколіну було створено дві групи. Хворі першої групи (23 особи) отримували стандартне лікування ДБЕ, що включало, крім адекватної гіпоглікемізуювальної терапії, вазоактивні препарати та нейропротектори, за потреби — гіпотензивну терапію. Пацієнти другої групи (34 хворих) на тлі стандартного лікування отримували





нейропротекторний препарат цитиколін («Цераксон») у дозі 600 мг/добу протягом 5–6 тиж. Вибір зумовлений тим, що цитиколін є попередником компонентів клітинної мембрани, володіє широким спектром дії — сприяє відновленню мембран клітин, інгібує дію фосфоліпаз, перешкоджаючи утворенню вільних радикалів, впливає на механізми апоптозу [7].

Задля встановлення особливостей когнітивних функцій використовували тест MMSE (Mini Mental State Examination — міні-тест оцінки психічного статусу), методики оцінки уваги за таблицею Шульце в модифікації Ф.Д. Горбова та пам'яті у тесті «Запам'ятовування 10 слів» (за методом А.Р. Лурія). Для оцінки особистісної та реактивної тривожності використовували шкалу Ч.Д. Спілберга, адаптовану Ю.Л. Ханіним, ступеня депресивних розладів — за шкалою А.Т. Бека [1, 2].

Статистичний аналіз результатів дослідження здійснювали за спеціальними програмами із застосуванням параметричних (t-критерій Стьюдента) та непараметричних (ранговий критерій Манна—Уїтні, парний T-критерій Вілкоксона) методів варіаційної статистики, дані порівнювали із адекватними показниками групами контролю. Математичну

обробку отриманих даних проводили за допомогою програм Primer of Biostatistics. Version 4.03.

### Результати та обговорення

Перший етап дослідження полягав у вивченні ефективності цитиколіну при лікуванні інтелектуально-мнестичних розладів у хворих з ДБЕ.

Динаміку показників когнітивного забезпечення хворих з ДБЕ, за даними MMSE, на тлі лікування наведено в табл. 1.

Як видно з представлених даних, у хворих обох груп вірогідно зростав загальний бал тесту MMSE, проте помітніше у пацієнтів, яким додатково призначали цитиколін (на 9,4 проти 5,7 % у хворих, що отримували тільки базисну терапію). Найбільш статистично значущі зміни встановлено за субтестами дослідження уваги та пам'яті зі збільшенням показників на 18,5 та на 24,9 % відповідно, водночас як у групі порівняння спостерігалися тільки невірогідні тенденції до зростання їх.

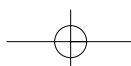
Показник перцептивно-гностичної сфери після базисної терапії збільшувався незначно (на 6,2 %), але вірогідно. Застосування на тлі загальноприйнятої терапії цитиколіну сприяло помітнішому його зростанню (на 15,4 %).

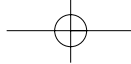
Таблиця 1

**Динаміка показників когнітивного забезпечення хворих з ДБЕ за даними MMSE на тлі застосування цитиколіну**

Група	Базисне лікування (n = 23)		Базисне лікування + цитиколін (n = 34)	
	Me	Вірогідність змін, W/p	Бал	Вірогідність змін, W/p
<i>Загальний бал</i>				
До лікування	24,61	W = -120,0	24,39	W = -406,0
Після лікування	26,0	p < 0,05	26,67	p < 0,001
<i>Субтести / Орієнтація</i>				
До лікування	9,78	W = -3,0	9,93	W = -5,0
Після лікування	9,87	p > 0,05	10,00	p > 0,05
<i>Сприйняття</i>				
До лікування	2,91	W = -10,0	2,85	W = -15,0
Після лікування	3,0	p > 0,05	2,92	p > 0,05
<i>Увага</i>				
До лікування	2,78	W = -14,0	2,71	W = -120,0
Після лікування	2,96	p > 0,05	3,21	p < 0,05
<i>Пам'ять</i>				
До лікування	2,04	W = -15,0	2,05	W = -120,0
Після лікування	2,26	p > 0,05	2,56	p < 0,05
<i>Мова, читання, письмо</i>				
До лікування	7,13	W = -36,0	6,97	W = -325,0
Після лікування	7,57	p < 0,05	8,04	p < 0,001

**Примітка.** Тут і далі n — кількість хворих у групі; Me — медіана; W/p — вірогідність щодо показників до лікування (W — парний критерій Уїлкоксона).





Для глибшого аналізу динаміки когнітивного забезпечення на тлі лікування ми дослідили швидкість сенсомоторних реакцій та об'єм уваги із застосуванням методики відшукування чисел за таблицями Шульте у модифікації Горбова (табл. 2). У обох групах спостереження під час першого етапу дослідження (відшукування червоних чисел у прямому порядку) встановлено вірогідне зменшення показника швидкості сенсомоторних реакцій, проте помітніше у разі застосування на тлі базисної терапії обраного церебропротектора (на 14,9 проти 6,1 % в групі порівняння).

Другий етап дослідження (відшукування чорних чисел у зворотному порядку) в групі хворих, що отримували тільки базисну терапію, засвідчив невірогідну тенденцію до скорочення часу, витраченого на завдання. У пацієнтів, що додатково отримували цитиколін, кількість секунд на виконання тесту вірогідно зменшилася на 10,5 % із вірогідною різницею між групами. Аналогічні закономірності помічено під час третього етапу (почергове відшукування чорних та червоних чисел) із статистично значущим зменшенням (на 12,4 %) тривалості виконання тесту у хворих, яким додатково призначали цитиколін, чого не спостерігали в групі порівняння.

Отже, у хворих, що отримували базисну терапію, зберігалися нестійкість та схильність до виснаження, водночас як призначення цитиколіну сприяло значному пришвидшенню сенсомоторних реакцій за всіма параметрами.

Задля з'ясування динаміки показників короткочасної та тривалої пам'яті у хворих з ДБЕ застосували методику «Запам'ятовування 10 слів» (табл. 3). У пацієнтів, яким проводили базисне лікування, вірогідно зростала кількість згаданих

слів під час 1–5-ї спроб — на 26,4, 16,4, 15,4, 11,0 і 10,2 % відповідно.

На етапі відтворення запропонованих слів через годину не встановлено статистично значущих змін, що засвідчує оптимізацію короткочасного запам'ятовування без значних змін з боку тривалої пам'яті. В групі хворих, які додатково отримували цитиколін, встановлено вірогідне збільшення кількості відтворених слів на всіх етапах дослідження: на 39,0 % — за першої спроби, на 34,9 % — за другої, на 20,2 % — за третьої, на 16,5 % — за четвертої, на 13,2 % — під час п'ятої та на 20,3 % — через годину, що вказує на значне поліпшення показників як короткочасної, так й тривалої пам'яті.

Отже, можна дійти висновку, що церебропротекторний препарат цитиколін ефективно поліпшує когнітивні функції у хворих з ДБЕ.

Наступний етап нашої роботи полягав у встановленні динаміки показників емоційно-особистісних розладів у хворих з ДБЕ на тлі лікування.

Під час дослідження реактивної тривожності за шкалою Спілберга—Ханіна (табл. 4) виявило незначне, але вірогідне зменшення кількості балів в обох групах, водночас помітніше у пацієнтів, які на тлі базисної терапії отримували цитиколін (на 6,5 проти зниження на 3,1 % в групі порівняння). Показник особистісної тривожності зазнавав тенденції до зниження у представників обох груп, водночас без статистично значущих змін.

Ступінь депресивних розладів у основній групі зменшувався помітніше: на 9,7 проти 4,6 % в групі порівняння.

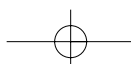
Таким чином, застосування цитиколіну не тільки поліпшує когнітивне забезпечення пацієнтів, оптимізуючи сенсомоторну реактивність та амнестичні процеси, а й зменшує ступінь вияву

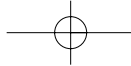
Таблиця 2

**Динаміка показників швидкості сенсомоторних реакцій у хворих з ДБЕ на тлі застосування цитиколіну, с**

Група	Базисне лікування (n = 23)		Базисне лікування + цитиколін (n = 34)	
	M ± m	Вірогідність змін	M ± m	Вірогідність змін
<i>1-й етап</i>				
До лікування	70,6 ± 1,63	p <sub>1</sub> < 0,05	73,1 ± 1,63	p <sub>1</sub> < 0,001
Після лікування	66,23 ± 1,38		62,2 ± 1,19	
<i>2-й етап</i>				
До лікування	82,1 ± 1,66	p <sub>1</sub> > 0,05	82,51 ± 1,57	p <sub>1</sub> < 0,001
Після лікування	77,3 ± 1,29		73,9 ± 1,06	
<i>3-й етап</i>				
До лікування	234,2 ± 5,23	p <sub>1</sub> > 0,05	236,9 ± 4,99	p <sub>1</sub> < 0,001
Після лікування	217,2 ± 3,08		207,7 ± 2,43	

**Примітка.** n — кількість хворих у групі; p<sub>1</sub> — вірогідність змін щодо показників до лікування; p<sub>2</sub> — вірогідність змін щодо групи порівняння.





емоційно-особистісних розладів, зокрема тривожність та депресію.

Як відомо, цитиколін — цитидин 5'-дифосфохолін є сполукою, яка присутня у всіх клітинах організму та бере участь у синтезі фосфатидилхоліну — головного мозкового фосфоліпиду. Препарат зменшує втрату цієї субстанції, що розпадається при ішемії до жирних кислот й високотоксичних вільних радикалів. Холін, що входить до

складу цитиколіну, служить основою для утворення ацетилхоліну, дефіцит якого в головному мозку зумовлює порушення пам'яті та інших когнітивних функцій [11]. Отже, сприятливий вплив цитиколіну на когнітивні функції та емоційно-особистісні реакції у хворих з ДБЕ, на нашу думку, пов'язаний з активізацією холінергічної системи, синтезу та вивільнення дофаміну й норадреналіну в певних ділянках мозку, підвищенням

Таблиця 3

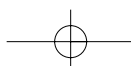
**Динаміка показників короткочасної та тривалої пам'яті у хворих з ДБЕ на тлі застосування цитиколіну (кількість слів)**

Група	Базисне лікування (n = 23)		Базисне лікування + цитиколін (n = 34)	
	Me	Вірогідність змін, W/p	Me	Вірогідність змін, W/p
		<i>1-ша спроба</i>		
До лікування	3,45	W = -171,0	3,41	W = -780,0
Після лікування	4,36	p < 0,05	4,74	p < 0,001
		<i>2-га спроба</i>		
До лікування	4,14	W = -105,0	3,95	W = -780,0
Після лікування	4,82	p < 0,05	5,33	p < 0,001
		<i>3-тя спроба</i>		
До лікування	5	W = -136,0	5,10	W = -703,0
Після лікування	5,77	p < 0,05	6,13	p < 0,001
		<i>4-та спроба</i>		
До лікування	5,73	W = -105,0	5,59	W = -465,0
Після лікування	6,36	p < 0,05	6,51	p < 0,001
		<i>5-та спроба</i>		
До лікування	6,27	W = -91,0	6,23	W = -435,0
Після лікування	6,91	p < 0,05	7,05	p < 0,001
		<i>6-та спроба</i>		
До лікування	4,45	W = -44,0	4,28	W = -435,0
Після лікування	4,82	p > 0,05	5,15	p < 0,001

Таблиця 4

**Динаміка показників тривожності та депресії у хворих з ДБЕ на тлі застосування цитиколіну**

Група	Базисне лікування (n = 23)		Базисне лікування + цитиколін (n = 34)	
	Бал, Me	Вірогідність змін, W/p	Бал, Me	Вірогідність змін, W/p
		<i>Тривожність / Особистісна</i>		
До лікування	49,45	W = 66,0	47,82	W = 300,0
Після лікування	48,55	p < 0,05	46,05	Z = 4,315 p < 0,05
		<i>Реактивна</i>		
До лікування	42,36	W = 136,0	41,97	W = 595,0
Після лікування	41,05	p < 0,05	39,26	Z = 5,108 p < 0,01
		<i>Депресія</i>		
До лікування	17,91	W = 120,0	18,33	W = 718,0
Після лікування	17,09	p < 0,05	16,56	Z = 5,188 p < 0,001



синтезу фосфоліпідів, стабілізацією клітинних мембран та збільшенням захоплення глюкози нейронами.

#### Висновки

1. Застосування у комплексному лікуванні хворих з ДБЕ цитиколіну протягом 5–6 тиж сприяє ефективному усуненню когнітивного дефіциту із вірогідним зростанням показника MMSE-тесту (Mini Mental State Examination) на 9,4 %.

2. Поліпшення когнітивних функцій у хворих з ДБЕ на тлі призначення цитиколіну відбувається

ся за рахунок зростання швидкості сенсомоторних реакцій, концентрації уваги, оптимізації показників як короткочасної, так й тривалої пам'яті.

3. Використання на тлі базисної терапії цитиколіну у пацієнтів з ДБЕ спричинює зменшення ступеня вияву емоційно-особистісних розладів за рахунок зниження показників реактивної тривожності за шкалою Спілберга—Ханіна (на 6,5 %) та депресії за шкалою Бека (на 9,7 %).

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні впливу цитиколіну на інші клінічно-діагностичні показники хворих з ДБЕ.

### Література

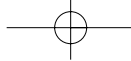
1. Величковский Б.М. Когнитивная наука. Основы психологии познания в 2-х томах (том I). — М.: Академия, 2006. — 448 с.
2. Величковский Б.М. Когнитивная наука. Основы психологии познания в 2-х томах (том II). — М.: Смысл: Издательский центр «Академия», 2006. — 432 с.
3. Маньковский Б.Н. Лечение артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом // Ліки України. — 2009. — № 5 (131). — С. 9–13.
4. Мищенко Т.С., Перцева Т.Г. Сахарный диабет и хронические нарушения мозгового кровообращения // Укр. неврол. журн. — 2008. — № 3 (8). — С. 4–13.
5. Пашковська Н.В. Диференційні особливості особистісно емоційних реакцій хворих на діабетичну енцефалопатію залежно від стадії та типу основного захворювання // Клін. та експер. патол. — 2007. — Т. VI. — № 2. — С. 58–62.
6. Пашковська Н.В. Особливості когнітивних функцій у хворих на діабетичну енцефалопатію залежно від стадії та типу основного захворювання // Мед. перспективи. — 2007. — № 3. — С. 8–12.
7. Черний В.И., Островая Т.В., Андронova И.А. О целесообразности сочетанного применения нейропротекторов при острой церебральной недостаточности различной этиологии // Укр. неврол. журн. — 2008. — № 1. — С. 48–56.
8. Adibhatla R.M., Hatcher J.F. Cytidine 5'-diphosphocholine (CDP-Choline) in stroke and other CNS disorders // Neurochem. Res. — 2005. — Vol. 30. — N 1. — P. 15–23.
9. Alterations in the transfer of phospholipids from very low density lipoproteins to activated platelets in type 2 diabetes / S. Ibrahim, N. Guillot, V. Pruneta Deloche et al. // Atherosclerosis. — 2009. — Vol. 203. — N 1. — P. 119–125.
10. Factors associated with poor glycemic control among patients with Type 2 diabetes / M. Khattab, Y.S. Khader, A. Al-Khawaldeh et al. // J. Diabetes Complications. — 2009. — Vol. 171. — N 17. — P. 1420.
11. Saver J.L. Citicoline: update on a promising and widely available agent for neuroprotection and neurorepair / J.L. Saver // Rev. Neurol. Dis. — 2008. — Vol. 5. — N 4. — P. 167–177.

*Н.В. Пашковская, С.М. Шевчук*

#### Динамика показателей когнитивных функций и эмоционально-личностных реакций у больных с диабетической энцефалопатией под влиянием лечения цитиколином

У больных с диабетической энцефалопатией изучены особенности показателей когнитивных функций и эмоционально-личностных реакций на фоне применения в комплексном лечении цитиколина.

Назначение цитиколина способствовало уменьшению когнитивного дефицита. Установлено увеличение показателя MMSE-теста, скорости сенсомоторных реакций, улучшение концентрации внимания, кратковременной и долговременной памяти, снижение показателей тревожности и депрессии.



*N.V. Pashkovska, S.M. Shevchuk*

**The dynamics of indices of cognitive functions  
and personality-emotional reactions in patients with diabetic  
encephalopathy under the influence of citicoline treatment**

The indices of cognitive functions and personality-emotional reactions were investigated in patients with diabetic encephalopathy under the influence of Citicoline as a part of complex treatment.

The Citicoline administration promoted the attenuation of cognitive deficit. The increase of MMSE-test indices, of sensomotor reactions' velocity, concentration of attention, short-term and long-lasting memory indices, short-term and long-lasting memory indices, decrease index of anxiety of reactivity and depression have been established.

