

Когнитивные нарушения как универсальный клинический синдром в практике терапевта

В.Н. ШИШКОВА

ГБУЗ «Центр патологии речи и нейрореабилитации», Департамента здравоохранения Москвы, Россия

Cognitive impairments as a universal clinical syndrome in a therapist's practice

V.N. SHISHKOVA

Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation, Moscow Healthcare Department, Russia

Аннотация

Проблема нарушений когнитивных функций у пациентов с соматическими заболеваниями в настоящее время занимает ведущую позицию, поскольку представляют собой одно из наиболее распространенных проявлений органического поражения головного мозга. Раннее выявление потенциально излечимых когнитивных расстройств — одна из важных задач современного терапевта, кардиолога, эндокринолога, семейного врача, поскольку пациенты на ранних стадиях когнитивных нарушений составляют большинство из обратившихся за помощью. В современном мире часто действия врачей первичного звена являются определяющими в прогнозе развития деменции, так как выявление ранних недементных форм когнитивных нарушений и назначение нейропротекторной терапии, в частности препаратом мексидол, часто вполне достаточно, чтобы выраженность нарушений у пациента значительно уменьшилась, а прогноз в отношении развития деменции улучшился.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, деменция, мексидол.

The problem of cognitive dysfunctions in patients with somatic diseases occupies a prominent place now since they are one of the most common manifestations of organic brain lesions. The early detection of potentially cured cognitive impairments is one of the important tasks of a present-day therapist, cardiologist, endocrinologist, and family doctor as the patients with early-stage cognitive impairments constitute the majority of those who have sought medical advice. In the modern world, primary health care physicians' actions are decisive in predicting the development of dementia since the detection of early non-dementia forms of cognitive impairments and neuroprotective therapy with mexidol in particular are frequently quite sufficient to considerably reduce the degree of the impairments and to improve the prognosis of dementia.

Key words: cognitive impairments, dementia, mexidol.

АГ — артериальная гипертония
АД — артериальное давление
АОС — антиоксидантная система
АПФ — ангиотензинпревращающий фермент
БА — болезнь Альцгеймера
БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II
ГМ — головной мозг
КН — когнитивные нарушения
КФ — когнитивные функции
МК — мозговое кровообращение

ПОЛ — перекисное окисление липидов
СД — сосудистая деменция
СОД — супероксиддисмутаза
СР — свободные радикалы
СРО — свободнорадикальное окисление
УКН — умеренные когнитивные нарушения
ФР — фактор риска
ХИГМ — хроническая ишемия головного мозга
ЦВЗ — цереброваскулярные заболевания
ЯК — янтарная кислота

Проблема нарушений когнитивных функций (КФ) у пациентов с соматическими заболеваниями в настоящее время занимает ведущую позицию по многим причинам. Первая — прогрессивный рост числа таких пациентов, у которых возникающие расстройства приводят к снижению качества жизни, нарушению социальной и профессиональной деятельности, а в ряде случаев — к инвалидности и развитию полной зависимости от окружающих, в случае деменции. Вторая — низкий охват врачами-специалистами (неврологами, психиатрами, нейропсихологами и т.д.) на тех этапах развития заболевания, когда можно реально что-то предпринять и предотвратить дальнейшее прогрессирование состояния. Третье — отсутствие реальных знаний и практических навыков по ранней диагностике когнитивных нарушений (КН) у врачей первичного звена, у тех, кто видит пациента первым и наблюдает достаточно продолжительное время до появления тяжелых симптомов деменции. Возможна еще одна причина — отсутствие понимания у терапевта или кардиолога важности такого

вмешательства. Безусловно, взаимосвязь всех причин делает эту проблему достаточно сложной, однако во всем можно разобраться.

Определение КФ. Под КФ понимаются наиболее сложные функции головного мозга (ГМ), при помощи которых осуществляется процесс рационального познания мира и обеспечивается целенаправленное взаимодействие с ним. Синонимами термина «когнитивные функции» являются познавательные функции, высшие мозговые или высшие психические функции:

— Восприятие (гнозис) — способность к распознаванию информации, поступающей от органов чувств.

Контактная информация:

Шишкова Вероника Николаевна — к.м.н., с.н.с., Центр патологии речи и нейрореабилитации; e-mail: veronika-1306@mail.ru

— Память — способность запечатлевать, сохранять и многократно воспроизводить полученную в течение жизни информацию.

— Праксис — способность приобретать, сохранять и использовать различные двигательные навыки.

— Речь — способность к вербальной коммуникации, которая включает понимание обращенной речи, построение собственного речевого высказывания, чтение и письмо.

— Управляющие функции — способность управлять своей познавательной деятельностью и поведением, в том числе ставить перед собой ту или иную задачу и контролировать ее выполнение [1].

Хорошо известно, что когнитивные способности взрослых здоровых лиц весьма различны, так как большинство КФ имеют условно-рефлекторный механизм и развиваются после рождения под воздействием окружающего социума. В процессе взросления и обучения происходит дальнейшее совершенствование КФ, пока они не достигнут своего пика, индивидуального для каждого человека. О нарушениях КФ можно говорить в тех случаях, когда какое-либо заболевание приводит к снижению когнитивных способностей по сравнению с исходным уровнем у данного человека.

Таким образом, КН — это ухудшение по сравнению с индивидуальной нормой одной или нескольких из следующих КФ: памяти, праксиса, гнозиса, речи, мышления или управляющих функций. Необходимо отметить закономерность — чем выше уровень ежедневной интеллектуальной нагрузки у человека, тем быстрее он отметит начальные признаки снижения КФ и это будет его беспокоить, в отличие от того, кто не так интенсивно эксплуатирует свой интеллект повседневно. Поэтому еще на этапе сбора анамнеза уточнение профессии человека (инженер, менеджер, спортсмен, слесарь и т.д.) дает врачу возможность дифференцировать различные уровни нарушений КФ.

Распространенность КН. По общим оценкам, в настоящее время в мире насчитывается около 24,3 млн больных с деменцией [2]. Наиболее распространенной причиной деменции является болезнь Альцгеймера (БА), которая лежит в основе примерно 60% случаев тяжелых КН, вторая по распространенности — сосудистая деменция (СД), является исходом прогрессирования цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ). Однако уже точно подтвержден факт выраженного влияния на прогрессирование БА распространенных сосудистых факторов риска (ФР) развития ЦВЗ — артериальной гипертонии (АГ), ожирения, гиподинамии, атеросклероза, сахарного диабета. Таким образом, и БА и СД могут иметь смешанный патогенез, что важно понимать для уточнения прогноза у пациента. В России насчитывается не менее 1,5 млн человек, страдающих хроническими формами ЦВЗ с исходом в СД [3]. Следует отметить, что, учитывая крайне высокую распространенность ЦВЗ среди лиц пожилого возраста, частота не диагностированных сосудистых КН разной степени выраженности в более молодом возрасте — значительно выше, и, что самое печальное, чаще они остаются без врачебного внимания, что приводит к быстро прогрессирующей СД.

Когда развивается СД? СД является результатом прогрессирующего течения хронической ишемии головного мозга (ХИГМ), которую в отечественной неврологии часто обозначают термином «дисциркуляторная энцефалопатия» (ДЭ), подразумевающая прогрессирующее многоочаговое расстройство функций ГМ, обусловленное недостаточностью его кровообращения. ХИГМ формируется на фоне существующих у пациента ФР, определяющих изменение мозгового кровообращения (МК), биохимические и нейромедиаторные нарушения [4].

В основе ХИГМ лежит медленно прогрессирующее нарушение кровоснабжения мозга, ведущее к постепенно нарастающим диффузным изменениям его паренхимы с расстройством мозговых функций и появлением различных клинических синдромов. На начальных этапах они носят функциональный характер и являются обратимыми. В дальнейшем, по мере прогрессирования недостаточности МК, нарушения приобретают необратимый характер, и возникают диффузные морфологические изменения мозга, которые выражаются в атрофии части мозговой ткани, и

чем больше объем атрофии, тем более выражены клинические дефекты.

ХИГМ также может служить основой для развития острой недостаточности МК, т.е. инсульта или транзиторной ишемической атаки.

Как правило, ХИГМ не является отражением изолированного поражения только сосудов ГМ. Развитию ХИГМ способствует ряд состояний, которые принято называть ФР. Они делятся на корригируемые, т.е. на которые можно повлиять с помощью лекарственного препарата или другим методом лечения, и некорригируемые, т.е. неизменные.

К некорригируемым ФР относятся пожилой возраст, пол и наследственная предрасположенность. Известно, например, что инсульт или ХИГМ у родителей увеличивает вероятность развития сосудистых заболеваний у детей. На эти факторы нельзя повлиять, но они помогают заранее выявить лиц с повышенным риском развития сосудистой патологии ГМ и помочь предотвратить у них раннее развитие болезни.

Основными корригируемыми ФР развития ХИГМ, а следовательно и СД, являются атеросклероз и АГ.

Выделяют 3 стадии ХИГМ.

Для I стадии характерно преобладание субъективных жалоб больного на эмоциональные расстройства, легкое снижение памяти, умственной работоспособности, диффузные головные боли, расстройства сна. В неврологическом статусе отмечаются рассеянные очаговые неврологические симптомы, четкий клинический неврологический синдром выделить не представляется возможным. Редко устанавливается неврологом диагноз ХИГМ I стадии, так как в этот момент развития заболевания пациент наблюдается (если вообще регулярно посещает врача) в основном только у терапевта или кардиолога с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями.

У больных с ХИГМ II стадии выявляемая неврологическая симптоматика позволяет установить ведущий клинический синдром. Отмечается значительно большая выраженность как субъективных, так и объективных нарушений. При нейровизуализации могут отмечаться негрубые атрофические изменения (утрата мозговой ткани в объеме 10–25 мм³), выявляется поражение перивентрикулярного белого вещества — лейкоареоз.

ХИГМ III стадии характеризуется диффузными изменениями мозговой ткани, которые приводят к развитию грубых очаговых симптомов. В картине заболевания на этой стадии можно выявить одновременно несколько клинических синдромов. По данным нейровизуализационных исследований отмечаются выраженный лейкоареоз и атрофия ткани ГМ объемом 25 мм³ и более [5].

Среди основных клинических синдромов, которые развиваются у пациентов с выраженной ХИГМ II–III стадии и часто отражаются в жалобах больных на приеме у терапевта или кардиолога, можно выделить следующие:

— цефалгический (разной интенсивности головная боль, мигрень);

— вестибуло-атактический (это нарушение равновесия, статики и динамики — головокружение, «шум» или «звон» в ушах или голове, шаткость при стоянии и ходьбе, неустойчивость, возможные «бросания» в стороны и падения);

— пирамидный — очень легкая форма пареза (паралича), когда нет еще изменений в соответствующих мышцах, но уже появляются патологические пирамидные симптомы, которые свидетельствуют о процессе в нервных волокнах на любом из участков от коры ГМ до соответствующего спинномозгового сегмента спинного мозга;

— псевдобульбарный — нарушение глотания, когда большие поперхиваются, нарушения речи — речь смазана, заменяются буквы и слова, появляется дисфония, больные могут плакать или смеяться непроизвольно, появляются симптомы орального автоматизма — определяет невролог (например, при прикосновении молоточком к губам они вытягиваются в трубочку — хоботковый рефлекс);

— амостатический (паркинсонический синдром — угасают мимические эмоциональные движения, нарушается походка —

больной ходит медленно, маленькими «шаркающими» шагами, согнувшись, появляется скованность движений, тремор головы, рук, повышается мышечный тонус;

— синдром пароксизмальных расстройств (внезапные падения, обмороки);

— синдром психических, эмоциональных и КН (эмоционально — аффективные нарушения, изменения характера пациента не в лучшую сторону, различные нарушения сна, развитие КН — умеренные когнитивные расстройства или деменция) [5].

Ранние клинические проявления сосудистых КН. Важно понимать, что у пациентов с ХИГМ на самых ранних этапах развития нарушения кровообращения в ГМ в молодом и среднем возрасте, почти всегда отмечаются КН различной степени выраженности.

КН представляют собой одно из наиболее распространенных проявлений органического поражения ГМ, при существующей ХИГМ лучше других проявлений коррелируют с объемом пораженной ткани мозга и зачастую определяют общую тяжесть состояния [6].

Учитывая, что на самых ранних этапах формирования ХИГМ и КН пациентов могут наблюдать только терапевты или кардиологи, нужно дать характеристику стадиям данного процесса, понятную врачу-неврологу.

Итак, в своем развитии сосудистые КН нарушения проходят следующие этапы:

- 1) сердечно-сосудистые заболевания без поражения ГМ;
- 2) клинически бессимптомные сосудистые поражения ГМ;
- 3) легкие сосудистые КН;
- 4) умеренные сосудистые КН;
- 5) СД [4].

В прошлом столетии в медицине основной акцент в изучении и лечении КН делался в отношении деменции. Сегодня развитие методов диагностики и лечения недостаточности КФ привели к значительному повышению интереса к проблеме недементных (легких и умеренных) КН [7].

Термин «умеренные когнитивные нарушения» (УКН) впервые предложен R. Petersen 1999 г. [8]. Согласно критериям УКН могли быть диагностированы при наличии сочетания жалоб на нарушения памяти и объективно подтвержденных нарушениях памяти, выявленных при нейропсихологическом тестировании и при относительной сохранности других когнитивных способностей. Нарушения памяти не должны ограничивать повседневную активность — этот симптом считался основополагающим для отличия УКН от деменции. Критерии, изначально предложенные R. Petersen, направлены в первую очередь на выявление ранних — додементных — стадий БА. Последующие исследования показали, что распространенность УКН гораздо шире КН, проявляющихся нарушениями памяти. Это привело к пересмотру критериев УКН и созданию новых критериев, в которых не было столь жесткой привязки болезненной симптоматики именно к расстройствам памяти [9].

Современные модифицированные диагностические критерии УКН заключаются в следующем:

1. КН по словам пациента или его родственников.
2. Нейропсихологическое подтверждение КН.
3. Ухудшение когнитивных способностей по сравнению с таковыми в недавнем прошлом.
4. Отсутствие выраженных нарушений повседневной активности.
5. Отсутствие деменции.

Последующее изучение синдрома УКН позволило выявить его предстadium, или преумеренные КН — состояние, проявляющееся снижением КФ, которое находит свое отражение в жалобах пациента, особенно с исходно высоким уровнем интеллекта и хорошим образованием, и выявляется клинически только при выполнении очень сложных нейропсихологических тестов, а может и вовсе не выявляться [10].

Еще более легкий вариант — так называемые субклинические, субъективные, или латентные, КН — состояние, при котором снижение КФ ощущается тем же высокообразованным пациентом, которому каждый день нужно эксплуатировать свой интеллект, и это заставляет его обратиться к врачу, но данное состояние никогда не выявляется нейропсихологическими теста-

ми. Здесь необходимо пояснить смысл выделения столь ранних КН, которые, по сути, не имеют четких клинических критериев.

Субъективные КН долгое время считали проявлением преимущественно тревожных расстройств или вариантом нормы. Всем нам знакомо ощущение забывчивости, возникающее время от времени: мы вдруг не можем вспомнить имя знакомого нам человека, которого мы видели по телевизору, например актера или политика, не сразу вспоминаем, где мы оставили нужную нам вещь; входя в комнату, забываем, зачем. Указанные симптомы являются вариантом нормы и связаны не с поражением собственной памяти, а с физиологическими колебаниями внимания. Внимание в свою очередь определяется рядом факторов — мотивацией, напряженностью бодрствования, количеством предъявляемых запоминаемого материала, увеличением объема работы и/или снижением количества и качества отдыха.

Выделение субъективных КН в отдельный синдром стало следствием того, что в ряде случаев субъективные, не подтвержденные клинически КН могут быть самым ранним проявлением заболевания, в том числе неуклонно прогрессирующего — БА, при которой максимально раннее выявление симптомов и своевременное назначение симптоматического и патогенетического лечения исключительно важно. Субклинические и преумеренные КН объединили термином «легкие когнитивные нарушения» [11].

Популяционные исследования распространенности легких КН до настоящего времени не проводилось. Однако можно предположить, что их распространенность не уступает распространенности УКН и они могут составлять более 44% у пациентов с АГ или/и атеросклерозом [1,7]. В настоящее время легкие и умеренные КН составляют группу недементных КН, в отличие от недавнего прошлого, когда они назывались додементными стадиями БА. Указанное различие представляется исключительно важным, поскольку отражает одну из основных идей когнитивной терапии — не каждое когнитивное снижение является неуклонно прогрессирующим, а при своевременном или раннем выявлении причины и назначения необходимой терапии может быть полностью обратимо [11].

Раннее выявление потенциально излечимых КН — одна из важных задач современного терапевта, кардиолога, эндокринолога, семейного врача, поскольку пациенты на ранних стадиях КН составляют большинство из обратившихся за помощью. В современном мире часто действия врачей первичного звена являются определяющими в прогнозе развития деменции, так как выявления ранних недементных форм КН и назначения своевременного адекватного лечения сердечно-сосудистой патологии, в первую очередь АГ, часто вполне достаточно, чтобы выраженность КН у пациента значимо уменьшилась, а деменция никогда не наступила.

Диагностика КН. Ввиду высокой распространенности КН у больных в практике терапевта или кардиолога, необходимо иметь определенную настороженность в этом отношении. Исследование когнитивной сферы у всех пожилых пациентов неоправданно. Однако такое исследование весьма целесообразно у впервые обратившихся пациентов, особенно среднего возраста, при следующих обстоятельствах:

— активные (самостоятельно излагаемые) пациентом жалобы на снижение памяти или трудности концентрации внимания;

— свидетельство родственников о снижении КФ за последнее время;

— невозможность для пациента самостоятельно и полно изложить свой анамнез или правильно выполнять рекомендации врача;

— симптом «поворачивающейся головы»: в ответ на вопрос врача пациент поворачивает голову к сопровождающему его родственнику и переадресовывает вопрос ему.

Для исследования КФ врач может использовать любые известные ему нейропсихологические методы и тесты. Врачам различных специальностей, в том числе терапевтам и кардиологам, рекомендуется методика «Мини-Ког».

Методика «Мини-Ког»

1. Инструкция: «Повторите 3 слова: лимон, ключ, шар». Слова должны произноситься максимально четко и разборчиво, со ско-



Показания к применению методики «Мини-Ког».

ростью 1 слово в секунду. После того как пациент повторил все 3 слова, просим: «А теперь запомните эти слова. Повторите их еще 1 раз». Добиваемся того, чтобы пациент самостоятельно вспомнил все 3 слова. При необходимости повторяем слова до 5 раз.

2. Инструкция: «Нарисуйте, пожалуйста, круглые часы с цифрами на циферблате и со стрелками». Все цифры должны стоять на своих местах, а стрелки должны указывать на 10 ч 15 мин. Больной должен самостоятельно нарисовать круг, расставить цифры и изобразить стрелки. Подсказки не допускаются. Больной не должен смотреть на реальные часы на руке или стене. Вместо 10 ч 15 мин можно просить поставить стрелки на любое другое время.

3. Инструкция: «Теперь давайте вспомним 3 слова, которые мы учили вначале». Если больной не может самостоятельно припомнить слова, то можно предложить подсказку, например: «Вы запомнили еще какой-то фрукт, инструмент, геометрическую фигуру».

Вывод. Невозможность вспомнить после подсказки хотя бы 1 слово или ошибки при рисовании часов свидетельствует о наличии клинически значимых КН.

Не отнимая много времени, данная методика является весьма чувствительной (см. рисунок). Определить выраженность таких нарушений можно в беседе с родственниками, задавая им вопросы о степени профессиональной, социальной и бытовой адаптации пациентов.

Терапевтические стратегии ведения пациентов по группам риска развития ХИГМ. Лечение пациента с ХИГМ должно быть направлено на предупреждение дальнейшего прогрессирования заболевания и включать коррекцию, в первую очередь АГ и гиперлипидемии, а также контроль уровня глюкозы в крови, лечение сопутствующих соматических заболеваний и церебропротекторную терапию. Определенную роль играют и немедикаментозные средства: повышение физической активности, ограничение приема поваренной соли, алкоголя, отказ от курения, повышение в рационе содержания овощей.

Антигипертензивная терапия. Большая роль в предупреждении и стабилизации проявлений ХИГМ отводится поддержанию

адекватного артериального давления (АД). Очень важно раннее начало гипотензивной терапии, до перехода ангиоэнцефалопатического процесса на микроциркуляторный уровень, дисфункция которого определяет клинические проявления. Поддержание АД на нормальном уровне (не более 140/80 мм рт.ст.) является профилактикой нарастания психических и двигательных расстройств при ХИМ. При назначении гипотензивной терапии следует избегать резких колебаний АД, так как при развитии ХИГМ снижаются механизмы ауторегуляции МК, который уже в большей степени будет зависеть от системной гемодинамики. При этом кривая ауторегуляции будет сдвигаться в сторону более высокого АД, а гипотензия (<110 мм рт.ст.) неблагоприятно влияет на мозговой кровоток. Снижение, а тем более нормализация АД существенно снижает риск развития КН. Результаты ряда крупных исследований продемонстрировали эффективность антигипертензивной терапии в профилактике КН и деменции [12]. На основе результатов этих исследований сделан вывод о том, что именно антагонисты кальция, блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) имеют преимущества перед другими классами антигипертензивных средств по снижению риска развития КН [13, 14]. Кроме того, в 2011 г. опубликован согласительный документ экспертов Фонда Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца по проблеме АГ у пожилых. Этот документ учитывает основные проблемы здоровья пожилых людей, в том числе ХИГМ. В данных клинических рекомендациях есть четко очерченный выбор препаратов антигипертензивной терапии, включающий в группу первого ряда лишь 4 класса: БРА, амлодипин, ингибиторы АПФ и тиазидные диуретики и с предпочтением комбинации амлодипина и БРА или ингибиторов АПФ перед комбинацией с тиазидным диуретиком [15].

Гиполипидемическая терапия. Лечение дислипидемии и атеросклероза проводится согласно современным требованиям, с применением статинов и/или блокаторов всасывания холестерина, в комплексе с коррекцией режима питания и образа жизни пациентов. Доказано, что применение гиполипидемических пре-

паратов снижает риск развития ишемического инсульта на 28–48%, причем независимо от исходного уровня холестерина в крови [16].

Обоснование для назначения нейропротекторной терапии. Патогенез ХИГМ обусловлен недостаточностью МК в относительно стабильной форме или в виде повторных кратковременных эпизодов дисциркуляции, которые могут протекать бессимптомно или проявляться клинически. Степень структурных изменений мозга при дисциркуляции может колебаться от изменений в отдельных нейронах, глиоцитах и волокнах белого вещества до инфарктов различной величины и локализации [5], что в итоге проявляется очаговыми изменениями вещества ГМ, диффузными изменениями белого вещества и атрофией мозга.

В условиях ХИГМ механизмы компенсации истощаются, энергетическое обеспечение мозга становится недостаточным, в результате чего сначала развиваются функциональные расстройства, а затем и необратимые диффузные морфологические изменения мозга, которые подготавливают мозговую ткань к развитию инсульта. Для того чтобы подобрать патогенетически обоснованную нейропротекторную терапию на каждом этапе развития ХИГМ, следует подробнее остановиться на последовательности развития данных процессов в ГМ.

В экспериментальных и клинических исследовательских работах показана существенная роль раннего развития окислительного стресса в патогенезе ХИГМ [17, 18].

Как известно, свободные радикалы (СР) образуются в организме в результате метаболизма растворенного в тканях кислорода и представляют собой молекулы с неспаренным электроном на молекулярной или внешней атомной орбите и обладающие высокой реакционной способностью.

Активные кислородные частицы: супероксид-радикал O_2^- , пероксид водорода H_2O_2 , гидроксид-радикал OH^- вызывают окисление мембранных липидов, белков, полисахаридов, нуклеиновых кислот. Являясь сильными окислителями, СР могут вызывать необратимые изменения в структуре белков и нуклеиновых кислот, окисляя, прежде всего, остаток метионина, гистидина, цистеина, триптофана. Кислородные частицы инициируют цепную реакцию окисления липидов с образованием пероксильных и алкоксильных производных липидов, которые сами активны и участвуют в распространении свободнорадикального инициирования.

Наиболее интенсивно эти процессы происходят в ГМ, который потребляет, несмотря на свой небольшой вес, около 20% всего поступающего в организм кислорода, имеет в составе мембран ненасыщенные липиды и низкий уровень защитной антиоксидантной системы (АОС) [17, 18].

Полагают, что основным процессом, приводящим к модификации нейронов, является активация окисления остатков ненасыщенных жирных кислот в липидах клеточных мембран — перекисное окисление липидов (ПОЛ), что приводит к нарушению структурно-функционального состояния мембраны и в результате, к ее деполаризации, изменению вязкости липидного бислоя и порога чувствительности нейронов. Искажается четкая упорядоченная бислойная структура мембран и изменяется клеточный метаболизм [19].

Нарушение мембранной организации липидного бислоя обуславливает изменение конформации мембранных белков, баланса их взаимодействия, что отражается на работе ионных каналов, средстве рецепторов с лигандами, сопряжении рецепторных комплексов между собой и с ферментными системами и т.д. Скорость окисления фосфолипидов мембран и обновление их состава составляет основу физико-химической системы регуляции мембранами клеточного метаболизма, которая взаимосвязана с другими регуляторными системами — циклических нуклеотидов, фосфоинозитидным циклом и др. Обладая высокой электрофильностью, СР могут оказывать повреждающее действие на клетки, которое развивается по типу некроза или апоптоза [19].

Одной из причин гибели нейронов в результате активации ПОЛ может быть повышение проницаемости мембран для ионов. В частности, массивный вход кальция активирует внутриклеточные зависимые от кальция протеазы и липазы, что вызывает лизис клеток. Другими мишенями воздействия СР являются

ДНК ядер и цитозольных белков нейронов мозга, что нарушает метаболизм клетки и может привести к изменениям в генетическом коде [19]. Повреждающему действию СР противостоит эндогенная АОС организма, которая осуществляет баланс между свободнорадикальным окислением (СРО) и АОС, устраняющими их разрушительное действие, и включает ферменты (каталаза, глутатионпероксидаза, супероксиддисмутаза — СОД и др.) и эндогенные (α -токоферол, или витамин Е, β -каротин, или провитамин А, ретинол, или витамин А, аскорбиновая кислота, или витамин С, и др.) антиоксиданты. Наиболее известным и изученным ферментом является СОД, катализирующая переход супероксид-радикала в кислород и H_2O_2 . Выделяют также гидрофильные (аскорбат, глутатион и др.) и липофильные (токоферолы, флавоноиды, убихинон и др.) перехватчики СР. При интенсивном образовании СР и недостаточной активности компенсирующей АОС возникает окислительный стресс, который может являться причиной многочисленных патологий, в том числе ХИГМ а также является базисным механизмом старения клеток, органов и тканей [19–21].

Таким образом, ХИГМ инициирует каскад биохимических реакций, лежащих в основе тканевого повреждения. Основные механизмы повреждения нейронов включают истощение энергетических ресурсов в условиях ацидоза ткани мозга, нарушение ионного гомеостаза, избыточное накопление возбуждающих аминокислот и гиперпродукцию активных форм кислорода. Последние индуцируют развитие окислительного стресса, который характеризуется повышенным образованием СР и снижением активности АОС. Ткань мозга особенно чувствительна к окислительному стрессу, так как чрезвычайно богата ненасыщенными липидами, входящими в состав мембранных фосфолипидов и являющимися основными субстратами СРО. Как показали данные российских исследований, традиционная лекарственная терапия, направленная на улучшение кровоснабжения мозга, не всегда препятствует нарастанию окислительных повреждений в ГМ, что определяет необходимость поиска препаратов, избирательно корригирующих эти процессы [21–23].

Поскольку механизм, предупреждающий и устраняющий последствия повреждений, наносимых СР, а именно эндогенная АОС, в том числе антиоксиданты, содержащиеся в клетке в малых концентрациях, не справляется с патологическим процессом, требуется поступление антиоксидантов извне. Поиск и разработка средств антиоксидантной фармакотерапии ведется в двух направлениях. Первое базируется на включении эндогенных антиоксидантов, например витаминов Е и С, в так называемые пищевые добавки и витаминные комплексы. Однако восполнение природных антиоксидантов, например витамина Е, который оказывает мягкое действие и быстро теряет свою эффективность при введении в организм, не может обеспечить лечебного эффекта при тяжелых заболеваниях и поэтому витамины используются, прежде всего, как профилактические или дополнительные средства в комплексной терапии.

Другое направление заключается в создании синтетических антиоксидантов и является несомненным достижением отечественной науки. В противоположность природным синтетические антиоксиданты оказывают значительно более мощное антиоксидантное действие и его механизм связан с влиянием на базисные звенья патогенеза различных заболеваний, путем восстановления нарушенных процессов в биомембранах.

В течение двух десятилетий российские ученые из НИИ неврологии РАМН исследуют и разрабатывают принципы антиоксидантной терапии у пациентов как с острыми, так и с хроническими формами сосудистой мозговой недостаточности. В результате этих исследований определена антиоксидантная активность ряда лекарственных препаратов при лечении ЦВЗ [22–27].

Наиболее широкое применение в клинической практике нашли отечественные препараты эмоксипин и мексидол — производные 3-оксипиридина, относящиеся к водорастворимым антиоксидантам биогенного типа и являющиеся структурными аналогами соединений группы витамина B_6 [23]. Антиоксидантная активность оксипиридинов определяется полярностью связи —ОН, введение в молекулу электронно-донорских заместителей облегчает подвижность гидроксильного атома водорода и увели-

чивает антиоксидантные свойства соединений [26–28]. В основе защитного действия оксипиридинов лежит способность соединений этого класса подавлять процессы ПОЛ, а также в силу структурной близости к витаминам группы В₆ влиять на ряд важных ферментных систем [27].

Таким образом, мембранопротекторный эффект производных 3-оксипиридинов обусловлен как непосредственным модифицирующим действием на физико-химическую характеристику липидного компонента мембран, так и ингибирующим действием на процессы ПОЛ, ограничивая таким образом деструктивное влияние СР на биологические мембраны клеток и тканей. Важным положительным свойством антиоксидантов этой группы является способность проникать через гематоэнцефалический барьер.

Препарат мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат) создан на основе эмоксипина с включением в его молекулу янтарной кислоты, что обеспечило расширение терапевтических возможностей препарата по сравнению с другими оксипиридинами и прохождение его через ГЭБ.

Согласно современным представлениям [17–21] при решении вопроса о защите организма от гипоксии на первый план выступает проблема коррекции функции митохондрий и устранения или предупреждения нарушений аэробного энергетического обмена. Восстановление функции дыхательной цепи на ранних стадиях гипоксии должно включать либо восстановление электронно-транспортной и сопрягающей функции ее зависящего от NAD участка, либо активацию альтернативных NADH-оксидазному пути компенсаторных метаболических потоков, обеспечивающих поступление электронов на цитохромный участок и поддерживающих тем самым его способность к образованию энергии [17, 27, 28]. В связи с этим в литературе в последние 10–15 лет широко обсуждалась роль сукцинатоксидазного пути как срочного компенсаторного механизма, используемого клеткой на ранней стадии гипоксии. Переход на преимущественное окисление сукцината представляет собой один из механизмов повышения устойчивости клетки к гипоксии [17–20]. Антигипоксические эффекты сукцината, связанные с его использованием при гипоксии в качестве энергетического субстрата, доказаны как на экспериментальных животных, так и в клинических исследованиях [17–21].

Способность янтарной кислоты (ЯК) монополизовать дыхательную цепь, а также сохранность и активация на ранних стадиях гипоксии сукцинатоксидазной системы предопределили особую роль ЯК при гипоксии как субстрата цикла трикарбоновых кислот (Кребса) и сигнальной молекулы, связывающей изменения энергетики митохондрий с регуляторными системами тканей. Выявлено, что окисление ЯК оказывает антиацидозное действие, особенно в постгипоксический период, увеличивая вклад окислительного фосфорилирования в обеспечение АТФазных реакций (основного источника ионов водорода) и способствуя окислению накопившихся продуктов гликолиза, β-окисления и кетогенеза [17–20].

Таким образом, мексидол проявляет свойственную 3-оксипиридинам способность стабилизировать мембраны, активирует сукцинатоксидазный путь окисления и обратного переноса электронов, характерного для окисления ЯК, сопутствующего восстановлению, а также увеличению мембранного и энергетического потенциала митохондрий [27]. Под действием этого препарата повышается устойчивость организма к стрессу, при этом отмечается и его анксиолитическое действие, не сопровождающееся сонливостью и миорелаксирующим эффектом.

Мексидол также обладает доказанными ноотропными свойствами, т.е. предупреждает и уменьшает нарушения обучения и памяти, возникающие при старении и воздействии различных патогенных факторов, повышает концентрацию внимания и работоспособность [24, 25]. Представлены результаты исследования влияния мексидола на восстановление утраченных мнестических функций у больных с УКР. Показано, что применение мексидола пациентами с УКР в рамках проявлений ХИГМ привело к уменьшению когнитивного снижения, а также улучшению общего самочувствия пациентов, уменьшению выраженности проявлений астенического и невротического характера. Перечисленные эффекты подтверждают целесообразность включения мексидола в схемы патогенетической терапии УКР [28].

К преимуществам терапии КН препаратом мексидол наряду с эффективностью можно отнести отсутствие побочных эффектов, хорошую переносимость и возможность назначения мексидола пожилым пациентам [29]. В ряде исследований с применением мексидола отмечается значительная положительная динамика в терапии КН и субъективных жалоб при ХИГМ, а также хорошая сочетаемость мексидола с другими препаратами ноотропного ряда [27–29].

Препарат улучшает мозговой метаболизм, микроциркуляцию и реологические свойства крови, уменьшает агрегацию тромбоцитов, стабилизирует мембранные структуры клеток крови (эритроцитов и тромбоцитов) [26,27]. Мексидол также оказывает гиполипидемическое действие, уменьшает содержание общего холестерина и липопротеидов низкой плотности, оказывая антиатерогенное действие [5].

В настоящее время мексидол включен в стандарты лечения больных в состоянии острой или хронической недостаточности кровоснабжения мозга. Ранее назначение мексидола у больных с ХИГМ приводит к улучшению состояния и уменьшению выраженности наиболее часто встречающихся клинических проявлений данной патологии — астенического синдрома, вестибуло-атактического синдрома и психоэмоциональных расстройств. С учетом патогенеза повреждений ГМ при ХИГМ и необходимости практически постоянной коррекции ишемическо-гипоксических клеточных нарушений рекомендуется проведение регулярных поддерживающих курсов препаратом мексидол в дозе 250–500 мг/сут внутривенно или внутримышечно в течение 14 дней с последующим переходом на таблетированную форму по 125–250 мг (по 1–2 таблетки) 3 раза в сутки до 3 мес [24–30].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Захаров В.В., Яхно Н.Н.* Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте. Методическое пособие для врачей. М 2005; 71.
2. *Ferri C.P., Prince M.* Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005; 366 (9503): 2112–2117.
3. *Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В.* Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Основы профилактики. М: МЕДпресс-информ 2009; 352.
4. *Гусев Е.И., Боголепова А.Н.* Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях. М: МЕДпресс-информ 2013; 176.
5. *Гусев Е.И., Скворцова В.И.* Ишемия головного мозга. М: Медицина 2001; 328.
6. *Левин О.С.* Диагностика и лечение деменции в клинической практике. М: МЕДпресс-информ 2010; 256.
7. *Яхно Н.Н.* Когнитивные расстройства в неврологической клинике. *Неврол журн* 2006; 11 (Приложение №1): 4–12.
8. *Petersen R.S., Smith G.E., Waring S.C. et al.* Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56: 303–308.
9. *Petersen R.C.* Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Int Med* 2004; 256: 183–194.

10. Дамулин И.В. Легкие когнитивные нарушения. *Consilium Medicum* 2004; 2: 138—141.
11. Преображенская И.С. Легкие и умеренные когнитивные нарушения — клинические проявления, этиология, патогенез, возможности использования ноотропной терапии. *Фарматека* 2013; Спецвыпуск: Психиатрия/Неврология: 14—18.
12. Скворцова В.И., Чазова Е.И., Стаховская Л.В. Вторичная профилактика инсульта. М: ПАГРИ 2002.
13. Forette F., Seux M.L., Staessen J.A. et al. Prevention of dementia in randomized double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998; 352: 1347—1351.
14. Trenkwalder P. The Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) — recent analyses. *J Hypertens* 2006; 24 (1) Suppl: 107—114.
15. Aronov W.S., Fleg J.L., Pepine C.J. et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents developed in collaboration with the American Academy of Neurology, American Geriatrics Society, American Society for Preventing Cardiology, American Society of Hypertension, American Society of Nephrology, Association of Black Cardiologists, and European Society of Hypertension. *J Am Soc Hypertens* 2011; 5: 259—352.
16. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Рос. реком. 5-й пересмотр. М 2012; 50.
17. Биленко М.В. Теоретические и экспериментальные обоснования применения антиоксидантной терапии для профилактики острых ишемических повреждений в органах. В кн: Биоантиокислители в регуляции метаболизма в норме и патологии. М: 1982: 195—213.
18. Болдырев А.А. Окислительный стресс и мозг. *Соросовский образоват журн* 2001; 7: 21—27.
19. Ерин А.Н., Гуляева Н.В., Никушкин Е.В. Свободнорадикальные механизмы в церебральных патологиях. *Бюл экспер биол и мед* 1994; 10: 343—348.
20. Болдырева А.А., Стволинский С.Л., Федорова Т.Н. Экспериментальные аспекты ишемии мозга и окислительного стресса. В кн.: Очерки ангионеврологии. Под ред. З.А. Суслиной. М: Атмосфера 2005: 41—49.
21. Шишкова В.Н., Зотова Л.И., Фукалов Ю.А., Шкловский В.М. Проблема цереброваскулярных осложнений у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний: фокус на сахарный диабет. *Кардиология* 2013; 12: 52—57.
22. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологии ЦНС. М: Изд-во Ин-та биомедицинской химии РАМН 1995.
23. Фёдорова Т.Н. Окислительный стресс и защита головного мозга от ишемических повреждений: Дис. ... д-ра. биол. наук. М 2004.
24. Суслина З.А., Смирнова И.Н., Федорова Т.Н. и др. Оценка фармакологических эффектов антиоксиданта мексидола у больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга. Сб. тез. 2-го Съезда Рос. науч. общ. фармакол. М 2003; 209.
25. Воронина Т.А., Смирнов Л.Д., Горайнова И.И. Механизм действия и обоснование применения препарата мексидол в неврологии. М 2002; 14.
26. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. *Журн неврол и психиатр* 2012; 12: 86—90.
27. Смирнова И.Н., Федорова Т.Н., Танащян М.М. и др. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность Мексидола при хронических цереброваскулярных заболеваниях. *Атмосфера. Нервные болезни* 2006; 1: 33—36.
28. Дроздова Т.В., Фитьмова О.А., Фитьмова А.А. Роль Мексидола в терапии умеренных когнитивных расстройств в рамках проявления хронической недостаточности мозгового кровообращения. *Фарматека* 2012; 14: 97—103.
29. Абраменко Ю.В. Оценка клинической эффективности, вазоактивного и метаболического эффектов мексидола у пациентов пожилого возраста с дисциркуляторной энцефалопатией. *Журн неврол и психиатр* 2011; 1: 35—41.
30. Румянцева С.А., Ступин В.А., Оганов Р.Г. и др. Теория и практика лечения больных с сосудистой коморбидностью. *Клиническое руководство*. М—СПб: Медицинская книга 2013; 360.

Поступила 13.10.2014