

КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА: НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ

И. В. Дамулин

Кафедра нервных болезней ГОУ ВПО “Первый МГМУ им. И. М. Сеченова”
Минздравсоцразвития РФ, Москва

Рассматриваются особенности когнитивных нарушений при сосудистых заболеваниях головного мозга. Подчеркивается патогенетическая гетерогенность этих состояний. Одной из труднодиагностируемых причин сосудистой деменции являются церебральные васкулиты. Приводится алгоритм обследования больных с подозрением на церебральный васкулит. Обсуждаются терапевтические аспекты цереброваскулярной недостаточности, включая вопросы применения препарата мексидол.

Ключевые слова: сосудистые когнитивные нарушения, деменция, церебральные васкулиты, мексидол

The article is dedicated to the features of cognitive impairment in cerebrovascular diseases. Pathogenetic heterogeneity of these states is emphasized. Cerebral vasculitis is the one of the underdiagnosed causes of vascular dementia. An algorithm for evaluating patients with suspected cerebral vasculitis is presented. The therapeutic aspects of cerebrovascular insufficiency, including the use of the drug mexidolum, are discussed.

Key words: vascular cognitive impairment, dementia, cerebral vasculitis, mexidolum

Цереброваскулярные заболевания являются частой причиной инвалидизации, особенно среди лиц пожилого и старческого возраста. Вследствие сосудистых заболеваний головного мозга могут возникать двигательные и сенсорные нарушения, а также расстройства нервно-психического профиля – когнитивные нарушения, в своей выраженной степени достигающие уровня деменции, делириум, личностные изменения, аффективные расстройства, галлюцинации, а также более ограниченные дефекты высших мозговых функций (апраксия, афазия, мнестические расстройства).

История изучения проблемы сосудистых когнитивных нарушений

Первое научное описание больных с сосудистой деменцией (СД) было дано в 1672 г. английским врачом Thomas Willis (1621–1675) в его книге “De Anima Brutorum” – наличие постапоплексического прогрессирующего когнитивного снижения, сопровождающегося гемипарезом, причем последний характеризовался частичным или полным восстановлением [28, 37, 38]. При этом отмечалось, что степень когнитивного дефекта может варьироваться от негрубого мнестического нарушения, проявляющегося

забывчивостью, до степени деменции и зависит от выраженности и локализации поражения (включая субкортикальные отделы) [37, 38]. Однако в последующем этот раздел “De Anima Brutorum” довольно долго трактовался как одно из первых описаний нейросифилиса (“dementia paralytica”) [37].

Кроме сосудистых нарушений Thomas Willis указывал и на иные причины деменции – черепно-мозговую травму, алкоголизм, употребление опиатов и эпилепсию [37]. Любопытно заметить, что помимо изучения ряда патологических состояний (инсульт, задержка психического развития, деменция) и анатомии, включая описание сосудистой системы головного мозга (“виллизиев круг”) и возможностей коллатерального кровотока, Willis впервые использовал термин “неврология” [37]. В дальнейших исследованиях, проведенных в XVIII–XIX вв., также приводились описания СД, в основном связанной с нейросифилисом.

Следующий этап в изучении проблемы СД начинается в конце XIX в. В серии работ, проведенных в конце XIX – начале XX вв. (O. Binswanger, A. Alzheimer, P. Marie, E. Kraepelin и др.), была показана гетерогенность СД, связь деменции с инсультом, а также отмечена возможность развития медленно прогрессирующей субкорти-

кальной сосудистой энцефалопатии (болезнь Бинсвангера) [26, 33, 37, 38]. Вплоть до конца 1960-х гг. СД трактовалась как проявление хронической глобальной ишемии вследствие атеросклеротического сужения диаметра церебральных сосудов, приводящей у пожилых к церебральной атрофии, а болезнь Альцгеймера (БА) считалась редкой причиной деменции, в основном среди лиц молодого возраста [26, 28, 33, 38]. При этом с конца XIX в., включая большую часть XX в., сенильная деменция, болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция рассматривались как весьма близкие формы, фактически в рамках одной нозологической единицы [38], хотя еще в 1896 г. E. Kraepelin отграничил атеросклеротическую деменцию (т. е. СД) от сенильной деменции (БА в современной интерпретации) [26, 33].

В конце 1960-х гг. работами, проведенными в Великобритании, было показано, что БА и множественные церебральные инфаркты являются независимыми причинами деменции, причем СД считалась весьма редко встречающейся в практической деятельности, а БА – наиболее частой причиной деменции [22, 44]. В качестве причины деменции сосудистого генеза рассматривались только церебральные инфаркты, а не хроническая церебральная ишемия [35]. Несколько

позже – в 1974–1975 гг. – для обозначения этого состояния (и механизма, приводящего к СД) стал использоваться термин “мультиинфарктная деменция” и была предложена ишемическая шкала Хачинского (ИШХ), позволявшая проводить дифференциальный диагноз между сосудистой (мультиинфарктной) деменцией и БА [30, 31]. При этом термин “церебральный атеросклероз” был подвергнут критике как неточный и неопределенный [30]. Сама по себе концепция мультиинфарктной деменции проста: в основе возникновения когнитивного дефекта лежат церебральные инфаркты, которые приводят к нарушениям либо в силу своих размеров и локализации, либо способствуя клинической реализации до инсульта незаметно протекавших нарушений, а ИШХ фактически стала стандартом диагностики мультиинфарктной деменции на протяжении последующих двух десятилетий.

Следует заметить, что клиническая картина мультиинфарктной деменции была аналогичной описаниям атеросклеротической церебральной атрофии, приведенным в литературе конца XIX – начала XX вв. [28], а ИШХ представляет собой рубрифицированные и оцененные в баллах признаки атеросклеротического психоза, приведенные ранее в руководствах по психиатрии [43]. Не было каких-либо попыток валидизировать эту шкалу в оригинальной работе. Дальнейшие исследования показали, что только 2 из 13 признаков ИШХ отличают мультиинфарктную деменцию от БА – флюктуирующее течение и наличие очаговой неврологической симптоматики [43] (по некоторым данным – флюктуирующее течение и ступенеобразное прогрессирование [29]).

К началу 1990-х гг. концепция мультиинфарктной деменции стала рассматриваться как объединяющая все случаи когнитивных нарушений цереброваскулярного генеза, в основе которых лежат как крупные, так и мелкие инфаркты [26, 33, 38]. В последующие годы – вплоть до середины 1990-х гг., в связи со старением населения и значительным увеличением числа пациентов с деменцией, основной причиной возникновения

которой считалась БА, начали активно разрабатываться критерии диагностики деменций различного генеза. Объединяло их представление о необходимости для диагностики деменции наличия раннего и доминирующего в клинической картине заболевания мнестического дефекта, характеризующегося прогрессирующим течением и необратимостью, что по сути своей является кардинальным признаком БА. Кроме того, подчеркивалось, что необходимым условием для постановки диагноза деменции является нарушение активности в повседневной жизни, обусловленное когнитивным, в первую очередь мнестическим, дефектом. При этом не учитывался тот факт, что ни доминирование мнестических расстройств, ни их неуклонное прогрессирование и необратимость не являются характерными признаками СД. В результате общепринятым стало мнение о БА как основной причине деменции, а СД (мультиинфарктная деменция) рассматривалась как довольно редкое состояние [23]. Все это привело к тому, что пациенты не получали адекватной и своевременной терапии. И лишь в последние годы во многом благодаря достижениям в области функциональной нейровизуализации было показано, что наиболее частой причиной СД является поражение мелких церебральных сосудов. При этом указаний на перенесенный инсульт по данным анамнеза, клиники и нейровизуализации не отмечается. Частота встречаемости сосудистых когнитивных нарушений в популяции, по некоторым данным, превосходит частоту БА. Таким образом, существующие в настоящее время представления о характере и причинах СД во многом являются отражением воззрений, опубликованных Е. Краерелн в начале XX в., а концепция СД совершила полный круг, вернувшись – на другом уровне – к существовавшим ранее представлениям [26, 33]. При этом пересмотрены оригинальные данные, полученные в свое время А. Alzheimer: результаты проведенных в последнее время исследований позволили по-новому взглянуть на взаимосвязь сосудистых факторов риска и цереброваскулярных изменений.

Гетерогенность сосудистых когнитивных нарушений

В настоящее время общепринятым является взгляд на сосудистые когнитивные нарушения как гетерогенные по патоморфологии, патогенезу, клинической картине и прогнозу. В основе возникновения СД могут лежать различные по размеру субкортикальные или кортикальные инфаркты (кардиогенные, гемодинамические, связанные с артериальной гипертензией), а также диффузные поражения белого вещества полушарий головного мозга, в редких случаях – геморрагические инфаркты. Поскольку различные типы СД имеют одинаковые факторы риска, они часто развиваются в комбинации. Именно такие комбинированные варианты чаще всего и встречаются в практической деятельности. При этом выраженность клинических нарушений определяется аддитивным влиянием различных патогенетических факторов, а не просто их суммацией. Важно отметить, что в ближайшее время в связи с увеличением распространенности инсультов и кардиологических расстройств различного характера СД станет наиболее частой причиной когнитивных нарушений у пожилых как сама по себе, так и в сочетании с первично-дегенеративными деменциями [39]. До настоящего времени сколь-либо обнадеживающих данных, свидетельствующих о снижении заболеваемости СД, несмотря на успехи в терапии инсульта и артериальной гипертензии, нет [42]. При этом отмечается определенный парадокс: чем лучше обстоит дело с лечением инсульта и чем ниже летальность при инсультах, тем выше заболеваемость СД, которая возникает после острого нарушения мозгового кровообращения [42]. Вследствие сложности своевременной диагностики особого внимания заслуживает деменция, в основе развития которой лежат васкулиты.

Когнитивные нарушения при васкулитах

Неврологические и психические нарушения нередко осложняют течение аутоиммунных и воспалительных заболеваний, однако васкулиты центральной нервной системы (ЦНС) в

практической деятельности встречаются редко [27, 36]. В частности, они являются причиной лишь 3–5 % инсультов у лиц моложе 50 лет [41]. Как считается, заболеваемость церебральными васкулитами (ЦВ) составляет 1–2 случая на 1 млн населения в год (для сравнения: системными васкулитами – 39) [32]. Однако с учетом трудностей, связанных с диагностикой этих состояний, в действительности заболеваемость ЦВ может быть значительно выше.

Основным механизмом, приводящим к поражению нервной системы при васкулитах, является ишемия. Возникновение ишемии при воспалении стенки сосудов связано с тремя патогенетическими факторами: обструкцией сосудов, увеличением склонности к коагуляции крови, что обусловлено влиянием провоспалительных цитокинов на поверхность эндотелия, и изменением сосудистого тонуса [32]. Однако чаще при васкулитах поражаются сосуды висцеральных органов или сосуды, кровоснабжающие периферические нервы [36]. Возможно, это обусловлено особенностями строения стенки церебральных сосудов (в частности, лимфоцитарная адгезия у эндотелия церебральных сосудов меньше 5 %, а в других органах – 15–20 %) и наличием гематоэнцефалического барьера [18, 36].

Еще более редкими являются изолированные васкулиты ЦНС, протекающие с деменцией как единственным клиническим проявлением поражения головного мозга, однако они всегда должны рассматриваться в качестве потенциально обратимой причины заболевания, особенно при деменции у молодых [40]. Их причины весьма многочисленны – это могут быть первичные васкулиты (гранулематоз Вегенера, височный артериит, узелковый периартериит, синдром Черджа–Стросса и др.); системные заболевания, сопровождающиеся васкулитом (системная красная волчанка, саркоидоз, болезнь Бехчета, криоглобулинемия); инфекционные заболевания (нейросифилис, нейроборрелиоз, *herpes zoster*) и редкие причины – такие, например, как интраваскулярная лимфома. Обычно деменция возникает на поздних ста-

диях этих заболеваний, а в ее основе лежат острые нарушения мозгового кровообращения, обусловленные либо самим васкулитом, либо другими причинами – нарушениями свертывающих свойств крови, кардиогенными эмболиями или поражением магистральных сосудов головы. При этом отсутствуют какие-либо специфические для отдельных видов васкулитов особенности в когнитивной сфере, позволяющие их дифференцировать по результатам нейропсихологического тестирования.

Клиническая диагностика

При деменции, обусловленной ЦВ, несколько чаще, чем при других типах деменции, встречаются жалобы больных на головную боль, нередко весьма выраженную и постоянную, однако большого дифференциально-диагностического значения это не имеет. В то же время наличие головной боли, особенно в сочетании с эпилептическими припадками или инсультподобными эпизодами, помогает в дифференциальной диагностике васкулита с рассеянным склерозом (при последнем эти нарушения встречаются редко) [32]. В большинстве случаев при васкулитах головная боль носит мигренозный характер и отмечается в начале заболевания, по мере прогрессирования когнитивных нарушений она беспокоит больных все реже и реже. Еще одной особенностью, несколько отличающей деменцию при васкулитах от деменций иного генеза, является более быстрое прогрессирование когнитивных расстройств – не годы, как это бывает при деменциях первично-дегенеративного генеза, а месяцы или даже недели. При этом характер неврологических расстройств зависит от той области, которая поражена, а признаки системного заболевания могут отсутствовать. Довольно часто при васкулитах встречается депрессия, однако это не редкость при деменциях сосудистого, первично-дегенеративного или дисметаболического происхождения.

Правильной диагностике способствует выявление иных, обусловленных васкулитом клинических или параклинических изменений, нередко

нечетко выраженных. Иногда важную для правильной диагностики информацию можно получить при оценке анамнестических данных, например при синдроме CADASIL (церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией).

Следует отметить, что, несмотря на частое возникновение при васкулитах артропатий, пациенты сами жалоб на боли в суставах могут активно не предъявлять и наличие суставной патологии выявляется лишь при заданном пациенту прямом вопросе [32]. Течение заболевания в большинстве случаев острое или подострое, однако возможны и другие варианты (хроническое с эпизодами спонтанных ремиссий и обострений) [32].

Анализируя анамнестические данные, следует обязательно учитывать получаемые пациентом по различным показаниям лекарственные препараты либо прием наркотических веществ. Так, например, возможно возникновение клиники энцефалопатии, имитирующей церебральный васкулит, на фоне приема карбамазепина [34]. Возникновение воспалительных изменений сосудов может быть связано с такими наркотиками, как кокаин, амфетамины, героин, производные лизергиновой кислоты [24, 25, 32]. Однако, не во всех случаях причиной изменений сосудов при использовании наркотических веществ (амфетаминов и особенно кокаина) являются воспалительные изменения [32]. Сходную картину может давать вазоспазм, приводящий к развитию церебральных нарушений. Кроме того, причиной возникновения васкулита при внутривенном введении наркотиков могут быть инфекционные агенты.

Параклиническая диагностика

Среди параклинических признаков, позволяющих заподозрить васкулит (в т. ч. ЦВ), следует упомянуть воспалительные изменения крови [32]. Сами по себе эти изменения не помогают в нозологической диагностике васкулитов, но их отсутствие снижает вероятность подобной диагностики. У больных, особенно с системными заболеваниями, часто выявляются повышение

СОЭ и положительный С-реактивный белок [32].

До настоящего времени не существует единого мнения о характере изменений в общем анализе крови при первичном ангиите ЦНС: некоторые авторы рассматривают в качестве одного из ключевых признаков этого заболевания отсутствие увеличения СОЭ, другие отмечают, что увеличение СОЭ имеет место у 2/3 больных с первичным ангиитом [32]. Примерно среди 50 % пациентов отмечается лейкоцитоз (без эозинофилии). В редких случаях у больных выявляется анемия.

Большое значение для диагностики васкулита имеет выявление в крови аутоантител (антинуклеарный фактор, антифосфолипидные антитела и др.), сосудистых очагов на компьютерных (КТ) или магнитно-резонансных томограммах (МРТ) и изменений церебральных сосудов на ангиограмме (в виде бус) [18, 27, 40, 41]. Следует отметить, что серологические тесты, результаты которых важны для диагностики системной красной волчанки или подтверждения системного характера васкулита, имеют небольшую ценность с точки зрения исключения или подтверждения диагноза первичного ЦВ [32].

Примерно у 50–80 % больных выявляются легкие изменения в цереброспинальной жидкости (небольшой плеоцитоз и повышение уровня белка при нормальном содержании глюкозы). При этом большее значение имеет исключение по результатам анализа цереброспинальной жидкости первично инфекционных или опухолевых поражений ЦНС, которые могут протекать с аналогичной васкулиту симптоматикой [32].

Васкулит может осложняться развитием церебрального кровоизлияния, что находит свое отражение как в клинической картине, так и на КТ, а также на МРТ. Нередко встречающиеся при васкулитах различного генеза нейровизуализационные изменения (обычно это билатеральные очаги, чаще в белом веществе полушарий головного мозга) требуют проведения дифференциального диагноза с рассеянным склерозом или опухолями (чаще низкодифференцированной глиомой). В отличие от

рассеянного склероза эти изменения белого вещества в большинстве случаев не столь выражены [27]. В литературе высказывается довольно спорное мнение, что отсутствие изменений на МРТ практически полностью исключает наличие ЦВ [27], однако среди больных с ангиографически подтвержденным васкулитом в 35 % случаев при КТ и в 25–30 % при МРТ патологических изменений не выявляется [32]. Вероятно, при церебральных нарушениях на фоне васкулитов очаговые изменения характерны лишь для инфарктов, которые осложняют течение основного заболевания. Диффузные поражения головного мозга, особенно обусловленные патологией мелких сосудов, могут протекать без инфарктов и, таким образом, нередко не визуализируются.

При первичном ангиите ЦНС (даже при наличии подтвержденного артериита) по данным КТ и МРТ головного мозга, как правило, никаких патологических изменений не выявляется [36]. Однако у некоторых больных в случае развития осложнений (субарахноидальное кровоизлияние, мелкие паренхиматозные гемorragии) может визуализироваться кровь. При МРТ в ряде случаев выявляется диффузный перивентрикулярный лейкоареоз, усиленный сигнал от артерий, а иногда даже масс-эффект [36, 41]. Кроме того, отмечается, что эти очаги накапливают контраст (гадолиний) [41]. Следует отметить, что в литературе приводятся и другие данные: при КТ изменения выявляются в 1/3–2/3 случаев, при МРТ – в 50–100 % [41]. При этом подчеркивается относительно низкая специфичность методов нейровизуализации в диагностике первичного ангиита ЦНС. Лабораторные признаки системного воспалительного процесса отсутствуют, однако иногда может быть повышенной СОЭ [41]. В цереброспинальной жидкости выявляется легкий лимфоцитарный плеоцитоз и небольшое повышение уровня белка, что характерно для асептического менингита. Антинейтрофильные цитоплазматические антитела у больных изолированным васкулитом ЦНС выявляются в 37 % случаев [18]. Почти у половины пациентов с первичным

церебральным ангиитом отмечается повышение внутричерепного давления, а у 40–50 % выявляются олигоклональные антитела [18, 32]. В литературе подчеркивается, что отсутствие у больного изменений на МРТ и нормальный состав цереброспинальной жидкости делают диагноз изолированного ангиита ЦНС весьма маловероятным [41]. На ЭЭГ может отмечаться медленноволновая активность. Примерно в 10–30 % случаев при церебральной ангиографии не удается выявить характерных для этого заболевания нарушений (единичные или множественные изменения в виде бус по ходу артерий, внезапные прерывания сосудов и смазанность сосудистых контуров). В этих случаях единственным методом прижизненной диагностики остается церебральная биопсия, но даже она не позволяет подтвердить или опровергнуть диагноз во всех случаях. Точный диагноз нередко ставится только на аутопсии.

При подозрении на васкулит больным также следует провести рентгенографию грудной клетки, ЭКГ, 24-часовое холтеровское мониторирование, ультразвуковую доплерографию магистральных артерий шеи, исследование системы гемостаза. Некоторую дополнительную информацию можно получить при офтальмологическом исследовании по данным бульбарной микроскопии (замедление кровотока в сосудах конъюнктивы, уменьшение диаметра артерий и др.). Однако сам по себе ни один из этих методов не достигает диагностической значимости гистоморфологического исследования, потенциально (что в практической деятельности не всегда удается) позволяющего разграничить первичные и вторичные васкулиты, а также исключить другие причины заболевания [32]. Однако даже биопсия не всегда помогает поставить правильный диагноз: чувствительность метода не превышает 70 % [32].

Почти у 80 % больных отмечаются диффузные изменения ЭЭГ (особенно при преимущественном поражении мелких сосудов), однако данный метод при ЦВ не является ни специфичным, ни чувствительным [32]. ЭЭГ необходимо проводить лишь больным с

эпилептическими припадками и при подозрении на очаговое поражение головного мозга. Иногда ЭЭГ используется для оценки динамики на фоне терапии [32].

Контрастная ангиография считается весьма информативным методом исследования, однако нормальные результаты не исключают наличия васкулита [27, 41]. Ложноотрицательная диагностика ЦВ по данным ангиографии достигает 30–40 [32] или даже 30–80 % [45]. Типичные для васкулита изменения на ангиограмме заключаются в сегментарных, часто мультифокальных участках сужения сосудов в сочетании с участками их расширения [32, 45]. Предполагается, что причины подобных изменений различны на различных этапах течения заболевания: если в начальном периоде они потенциально обратимы и обусловлены воспалением и вазоспазмом, то на поздних этапах они связаны со структурными изменениями стенки сосуда и необратимы [32]. Поэтому предлагается использовать ангиографию на этапе обратимых изменений для мониторингования эффекта терапии [32]. Следует подчеркнуть, что аналогичные первичному или вторичному васкулиту изменения на ангиограммах могут выявляться и при васкулопатиях иного происхождения, включая злокачественные новообразования. Кроме недостаточной чувствительности (около 24–33 %) широкому использованию церебральной ангиографии препятствует травматичность – осложнения в виде преходящих неврологических расстройств отмечаются у 10 % больных, а у 1 % неврологический дефект как осложнение ангиографии носит стойкий характер [32, 45].

МР-ангиография при церебральных васкулитах диагностической ценности не имеет [41], что обусловлено низкой разрешающей способностью этого метода при поражении сосудов малого и среднего калибра [32]. Изменения, выявляемые при помощи методов функциональной нейровизуализации, также не имеют большого диагностического или дифференциально-диагностического значения [32, 41]. Поэтому наличие подозрения на ЦВ является одним из показаний к про-

ведению биопсии (церебральной или менингеальной) для решения вопроса о проведении иммуносупрессивной терапии [40, 45]. Следует подчеркнуть, что биопсия (обычно лобной коры субдоминантного полушария, т. н. немых зон, белого вещества, мягкой мозговой оболочки) в этих случаях даже за рубежом проводится крайне редко [40] – в 75 % случаев диагностика осуществляется без гистоморфологического подтверждения [32]. Частота возникновения серьезных осложнений при этой процедуре достигает 0,5–2,0 % (хотя в настоящее время она может быть меньше). Однако в случаях, когда биопсия проводится, ее результаты могут иметь крайне важное значение для диагностики, лечения и прогноза у этой категории больных. Установлено, что у 39 % больных диагноз васкулита не подтверждается, а выявляются иные причины поражения ЦНС – лимфома, рассеянный склероз, токсоплазмоз и другие инфекционные заболевания [32].

Некоторые аспекты терапии сосудистых когнитивных нарушений

Поскольку патогенез сосудистых когнитивных нарушений имеет гетерогенный характер, значит, и подходы к ведению данной категории больных должны быть дифференцированными. Что касается ЦВ, то строго разработанных программ для их лечения пока нет. В практике широко используются кортикостероиды – пульс-терапия метилпреднизолоном в течение 3 дней по 1 г с последующим пероральным приемом преднизолона в дозе 60 мг/сут с постепенным уменьшением суточной дозы на 10 мг в течение недели [32]. При неэффективности кортикостероидов или выраженных побочных явлениях при их применении, а также при тяжелом течении заболевания и в некоторых других случаях назначают цитостатики (циклофосфамид), в комбинации с кортикостероидами или отдельно [27]. Кроме того, используют плазмаферез и внутривенно иммуноглобулины [27, 32], однако эффективность этих методов лечения пока не доказана. Некоторое уменьшение когнитивных нарушений и прекращение

их прогрессирования могут отмечаться при деменции у больных височным артериитом на фоне высоких доз кортикостероидов. При деменции, обусловленной болезнью Бехчета, может отмечаться улучшение на фоне терапии метотрексатом [45].

При сосудистых когнитивных нарушениях вне зависимости от причины, их вызвавшей, широко используются препараты, улучшающие мозговой кровоток и метаболизм, а также действующие на общие патогенетические механизмы повреждения головного мозга при патологии сосудов. Как известно, одной из проблем при лечении цереброваскулярных заболеваний является недостаточная эффективность традиционных лекарственных средств в плане уменьшения повреждающего действия оксидантного стресса [19]. Поэтому интерес к препаратам, обладающим подобной активностью, вполне объясним. 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 B₆ [9, 16, 19]. Важным положительным свойством антиоксидантов этой группы является способность проникать через гематоэнцефалический барьер.

Мексидол (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат) был создан на основе эмоксипина с включением в его молекулу янтарной кислоты, что привело к существенному расширению терапевтических возможностей препарата [19]. Синтезирован мексидол был в Институте химической физики им. Н.Н. Семенова РАН, а фармакологически детально изучен в НИИ фармакологии им. В.В. Закусова [15]. Препарат повышает резистентность организма к воздействию стрессорных факторов (гипоксия, ишемия, реперфузия, воспаление, шок, интоксикация) [6, 16]. Действие мексидола заключается в антиоксидантном и мембранопротективном эффектах, которые обеспечиваются ингибированием свободнорадикального окисления липидов клеточных мембран и модулирова-

МЕКСИДОЛ®

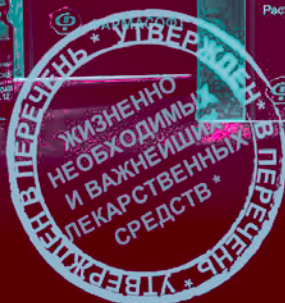
Возрождает энергию жизни!



Оригинальный российский антиоксидант и антигипоксикант прямого действия

Применение Мексидола в неврологии:

- Острые нарушения мозгового кровообращения
- Хроническая церебральная ишемия
- Дисциркуляторная, дисметаболическая, посттравматическая, токсическая, смешанная энцефалопатии
- Вертебро-базилярная недостаточность
- Черепно-мозговая травма
- Вегето-сосудистая дистония, астении
- Легкие когнитивные расстройства атеросклеротического генеза
- Тревожные расстройства при невротических и неврозоподобных состояниях
- Полиневропатии различного генеза



 ФАРМАСОФТ

www.mexidol.ru

www.pharmasoft.ru

* Утвержден распоряжением Правительства РФ от 30 декабря 2009 г. N 2135-р под группировочным названием этилметилгидроксипиридина сукцинат.

** Утвержден приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 1 августа 2007 г. N 513 под группировочным названием этилметилгидроксипиридина сукцинат.

Реклама

нием синтеза простагландинов, повышением активности антиоксидантных ферментов, содержания полярных фракций липидов и снижением соотношения холестерина/фосфолипиды [5–7, 9, 14–16, 19, 21]. Использование препарата приводит к улучшению синаптической передачи и пластичности головного мозга [7]. Мексидол оказывает модулирующее влияние на активность мембраносвязанных ферментов и рецепторные комплексы, в частности ГАМК-бензодиазепиновый, ацетилхолиновый, усиливая их способность к связыванию; повышает содержание в головном мозге дофамина; вызывает усиление компенсаторной активации аэробного гликолиза и снижение степени угнетения окислительных процессов в цикле Кребса в условиях гипоксии с увеличением содержания АТФ и креатинфосфата [6, 15]. Препарат стимулирует энергосинтезирующие функции митохондрий и улучшает энергетический обмен в клетке, повышая таким образом устойчивость ткани головного мозга к гипоксии и ишемии [6, 7, 9, 14, 15, 21].

Мексидол обладает высокой биодоступностью, быстро переходит из кровяного русла в органы и ткани [16]. Максимальная концентрация достигается через 1,5–2,0 часа после приема, а биотрансформация происходит в печени путем интенсивной конъюгации препарата с глюкуроновой кислотой [16]. Среднее время удержания мексидола в организме составляет около 5 часов [15].

Препарат характеризуется хорошей переносимостью [5, 15]. Побочные эффекты возникают редко, имеют кратковременный, транзиторный, слабовыраженный характер и реализуются главным образом явлениями диспепсии (тошнота, горечь и/или сухость во рту), сонливостью, а также аллергическими реакциями [15]. Мексидол не изменяет частоту сердечных сокращений, артериальное давление, показатели электрокардиограммы, гемодинамики и ритма дыхания, состава крови [15]. После прекращения длительного приема не наблюдается синдрома отмены.

Использование мексидола пациентами с хронической цереброваску-

лярной недостаточностью приводит к уменьшению выраженности как субъективной, так и объективной неврологической симптоматики [3, 19]. Наиболее существенные положительные сдвиги отмечены в психоэмоциональной сфере больных, менее выраженными становятся кохлеовестибулярные нарушения. Рассматривая положительное влияние мексидола на психоэмоциональную сферу, следует отметить его дополнительные антидепрессивный и анксиолитический эффекты [15, 16].

Параллельно улучшению в неврологическом статусе наблюдается восстановление активности эндогенной антиоксидантной активности [19]. Причем, чем выше у больных была исходная активность перекисного окисления липидов, тем отчетливее клиническое улучшение после проведенного курса лечения мексидолом [9, 19]. На фоне терапии отмечается восстановление когнитивных функций, особенно в сфере памяти [16]. При умеренных когнитивных расстройствах отмечено уменьшение выраженности мнестических нарушений, отвлекаемости, нарушений внимания, а также зрительно-моторных расстройств [15].

Мексидол широко применяется при острых нарушениях мозгового кровообращения [5, 6, 9, 13, 16, 17, 21]. Использование этого препарата в комплексной терапии больных ишемическим инсультом приводит к уменьшению выраженности оксидантного стресса, что проявляется уменьшением образования первичных и вторичных продуктов свободно-радикального окисления липидов и белков: диеновых конъюгатов, малонового диальдегида и битирозина [5, 9, 13]. Наиболее значительными эти биохимические сдвиги становились на 11-й день терапии. Положительная динамика отмечена и в клиническом статусе больных: уже к 5-му дню лечения наблюдается значительное восстановление неврологического дефекта [13]. Причем отчетливый регресс очаговой неврологической симптоматики удается фиксировать практически с первых суток терапии, особенно в случае начала лечения мексидолом в период терапевтического окна – в первые 2–6 часов заболева-

ния [16, 17]. Уменьшение выраженности неврологического дефекта проявлялось и положительной динамикой нейропсихологических функций (ориентировка, внимание, память) [17]. Мексидол используется как в остром периоде ишемического инсульта, так и при транзиторных ишемических атаках [16]. При этом следует отметить еще одно важное свойство этого препарата – положительное действие на систему гемостаза и реологические свойства крови [5].

Добавление мексидола к стандартной терапии больных в постинсультном периоде достоверно улучшает результаты реабилитации, способствуя как увеличению степени восстановления неврологических функций, так и повышению уровня бытовой адаптации пациентов [12]. В частности, применение мексидола способствовало достижению пациентами высокого уровня независимости в отношении основных бытовых навыков (умывание, принятие ванны, одевание, прием и приготовление пищи, использование туалета) [12]. При этом также отмечено уменьшение утомляемости, слабости, раздражительности, тревожности, танатофобии, подавленности, слезливости и инсомнии [15].

Важно отметить, что в настоящее время мексидол рассматривается в качестве нейропротектора при сосудистых заболеваниях головного мозга [9, 16, 19].

Мексидол используется не только при острой и хронической сосудистой патологии головного мозга, но и при психиатрических заболеваниях [1, 15], в наркологической практике при героиновой наркомании и алкоголизме [4, 6, 8, 15, 20], при посттравматической эпилепсии у детей (в этом случае удается добиваться урежения приступов, уменьшать тяжесть заболевания, потенцировать противосудорожный эффект антиконвульсантов с одновременным уменьшением выраженности и частоты встречаемости их побочных эффектов) [2, 6]. При алкогольном абстинентном синдроме применение мексидола позволяет повышать эффективность детоксикационной терапии [20], уменьшать выраженность вегетативных нарушений и пси-

хопатологических расстройств [11], а также снижать частоту возникновения судорожного синдрома [4].

Еще одним показанием к назначению этого препарата является болезнь Паркинсона, что подтверждается как экспериментальными, так и клиническими данными [10]. Назначение мексидола (4 мл внутривенно капельно в течение 10 дней) пациентам с болезнью Паркинсона, получающим базовую терапию противопаркинсоническими препаратами, приводит к достоверному уменьшению тремора,

ригидности и брадикинезии. При этом наиболее выраженный эффект отмечен среди больных с начальными стадиями заболевания и преобладанием в клинической картине дрожания [10].

Таким образом, в настоящее время активно разрабатывается концепция сосудистых когнитивных нарушений, объединяющая все случаи когнитивных снижений вследствие цереброваскулярной недостаточности, в т. ч. и СД, которая рассматривается как поздняя стадия когнитивного дефекта цереброваскулярного генеза. Эта кон-

цепция выходит далеко за рамки традиционных представлений о проблеме СД. Основная идея, лежащая в ее основе, базируется на предположении о большей эффективности адекватной терапии для больных с негрубыми когнитивными нарушениями, проведение которой позволило бы предотвратить развитие СД. При этом важное значение придается препаратам, действующим на патогенетические механизмы повреждения головного мозга, обусловленного патологией сосудов.

ЛИТЕРАТУРА

- Алешина Н.В. Опыт применения препарата Мексидол при фармакологическом лечении больных с разными клиническими формами неврозов // *Бюлл. exper. биол. и мед.*, 2006. № 1. С. 6–8.
- Бархатов М.В., Носырев А.В., Дехтярь А.В., Галактионова М.Ю. Применение препарата Мексидол в комплексном лечении детей с посттравматической эпилепсией // *Бюлл. exper. биол. и мед.*, 2006. № 1. С. 9–13.
- Борисова Н.А., Иванова М.А., Аверцев Г.Н. и др. Применение эндоназального электрофореза с мексидолом при ранних формах сосудистых заболеваний мозга // *Бюлл. exper. биол. и мед.*, 2006. № 1. С. 14–16.
- Бределев В.А. Эффективность применения мексидола при судорожном синдроме абстинентного и посттравматического генеза // *Бюлл. exper. биол. и мед.*, 2006. № 1. С. 164–66.
- Виничук С.М., Мохнач В.А., Прокопий М.М. и др. Окислительный стресс при остром ишемическом инсульте и его коррекция с использованием антиоксиданта мексидола // *Международ. невролог. журнал* 2006. № 1(5). С. 18–22.
- Воронина Т.А. Мексидол: основные нейropsychотропные эффекты и механизм действия // *Фарматека*, 2009. № 6(180). С. 28–31.
- Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М., 2001. 328 с.
- Дудко Т.Н., Панченко Л.Ф., Пирожков С.В. Мексидол в комплексном лечении и реабилитации больных героиновой наркоманией // *РМЖ*, 2007. № 6. С. 34–40.
- Евсеев В.Н., Румянцева С.А., Сирина Е.В. и др. Церебральная ишемия и ее коррекция антиоксидантами // *РМЖ*, 2011. № 5. С. 325–28.
- Катунина Е.А., Малыгина Е.А., Кузнецов Н.В. и др. Антиоксиданты в комплексной терапии болезни Паркинсона // *Журн. неврол. и психиатр.*, 2006. Т. 106. № 9. С. 22–8.
- Кашичкина О.В., Кригер Н.А. Терапевтическая эффективность мексидола при купировании алкогольного абстинентного синдрома // *Бюлл. exper. биол. и мед.*, 2006. № 1. С. 167–71.
- Ковальчук В.В., Скоромец А.А. Возможности мексидола при восстановлении пациентов после инсульта // *Медлайн-экспресс*, 2009. № 4–5. С. 4–6.
- Луцкий М.А. Анализ эффективности мексидола в комплексном лечении больных с ишемическим инсультом // *Журн. неврол. и психиатр.*, 2010. № 4. С. 57–59.
- Мартынов М.Ю., Ясаманова А.Н., Колесникова Т.И. и др. Окислительный стресс у больных с мозговым инсультом // *Consilium Medicum Неврология и ревматология*, 2010. № 2. С. 14–17.
- Медведев В.Э. Мексидол в психиатрической практике // *Психиатр. и психофармакотер.*, 2010. Т. 12. № 4. С. 18–21.
- Федин А.И. Нейропротектор с антиоксидантными и антигипоксантами свойствами мексидола в терапии ишемического инсульта. Метод. реком. М., 2006. 21 с.
- Румянцева С.А., Евсеев В.Н., Елисеев Е.В. Антиоксидантная терапия при остром ишемическом инсульте // *Атмосфера Нервные болезни* 2009. № 3. С. 8–12.
- Салихов И.Г., Богданов Э.И., Заббарова А.Т., Васильева А.В. Принципы диагностики церебральных васкулитов. Казань, 2001. 27 с.
- Смирнова И.Н., Федорова Т.Н., Танащян М.М., Сулина З.А. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность Мексидола при хронических цереброваскулярных заболеваниях // *Атмосфера. Нервные болезни*, 2006. № 1. С. 33–6.
- Уткин С.И. Эффективность мексидола (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината) в составе инфузионной терапии алкогольного абстинентного синдрома // *Вопросы наркологии*, 2010. № 2. С. 36–41.
- Федин А.И., Румянцева С.А. Избранные вопросы базисной интенсивной терапии нарушений мозгового кровообращения. Метод. указан. М., 2002. 256 с.
- Blessed G, Tomlinson BE, Roth M. The association between quantitative measures of dementia and of senile changes in the cerebral grey matter of elderly subjects. *Br J Psychol* 1968; 225:797–811.
- Bowler JV, Hachinski V. Current criteria for vascular dementia – a critical appraisal. In: *Vascular Cognitive Impairment: Preventable Dementia*. Ed. by Bowler JV, Hachinski V. Oxford University Press, 2003:1–11.
- Diez-Tejedor E, Frank A, Gutierrez M, Barreiro P. Encephalopathy and biopsy-proven cerebrovascular inflammatory changes in a cocaine abuser. *Eur J Neurol* 1998;5:103–07.
- Enevoldson TP. Recreational drugs and their neurological consequences. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(3):9–15.
- Erkinjuntti T, Gauthier S. Vascular cause of cognitive impairment – the perspective. In: *Vascular Cognitive Impairment*. Ed. by Erkinjuntti T, Gauthier S. London Martin Dunitz 2002:643–51.
- Ferro JM. Vasculitis of the central nervous system. *J Neurol* 1998;245:766–76.
- Gustafson L. Historical overview. In: *Cerebrovascular Disease, Cognitive Impairment and Dementia*. Ed. by O'Brien J, et al. London,

- New York Martin Dunitz 2004:3–15.
29. Gustafson L, Passant U. Clinical pathological correlates. In: *Cerebrovascular Disease, Cognitive Impairment and Dementia*. Ed. by O'Brien J, et al. London, New York: Martin Dunitz, 2004. P. 197–210.
 30. Hachinski VC, Lassen NA, Marshall J. Multi-infarct dementia: a cause of mental deterioration in the elderly. *Lancet* 1974;2:207–9.
 31. Hachinski VC, Iliff LD, Zilka E, et al. Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol* 1975;32:632–37.
 32. Joseph FG, Scolding NJ. Cerebral vasculitis: a practical approach. *Pract Neurol* 2002; 2:80–93.
 33. Leys D, Englund E, Erkinjuntti T. Vascular dementia. In: *Evidence-based Dementia Practice*. Ed. by Qizilbash N, et al. Oxford etc.: Blackwell Science, 2002:260–87.
 34. Mesec A, Rot U, Perkovi T, et al. Carbamazepine hypersensitivity syndrome presenting as vasculitis of the CNS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:249–50.
 35. Miller Fisher C. Dementia in cerebrovascular disease. In: *Cerebral Vascular Diseases*. Ed. by Toole JF, et al. New York Grune & Stratton 1968:232–36.
 36. Moore PM, Richardson B. Neurology of the vasculitides and connective tissue diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:10–22.
 37. Roman GC. The early history of vascular dementia. In: *Vascular Cognitive Impairment*. Ed. by Erkinjuntti T, Gauthier S. London Martin Dunitz 2002:3–8.
 38. Roman GC. Historical evaluation of the concept of vascular dementia. In: *Vascular Cognitive Impairment: Preventable Dementia*. Ed. by Bowler JV, Hachinski V. Oxford University Press 2003:12–20.
 39. Roman GC. *Clinical Forms of Vascular Dementia*. In: *Vascular Dementia: Cerebrovascular Mechanisms and Clinical Management*. Ed. by Paul RH, et al. Totowa Humana Press 2005:7–21.
 40. Sampson EL, Warren JD, Rossor MN. Young onset dementia. *Postgrad Med J* 2004; 80:125–39.
 41. Siva A. Vasculitis of the nervous system. *J Neurol* 2001;248:451–68.
 42. Skoog I, Aevarsson O. Epidemiology of vascular dementia in Europe. In: *Cerebrovascular Disease, Cognitive Impairment and Dementia*. Ed. by O'Brien J, et al. London, New York Martin Dunitz 2004:35–48.
 43. Stewart R. Classification and diagnostic criteria. In: *Cerebrovascular Disease, Cognitive Impairment and Dementia*. Ed. by O'Brien J, et al. London, New York Martin Dunitz 2004:17–32.
 44. Tomlinson BE, Blessed G, Roth M. Observation on the brains of demented old people. *J Neurol Sci* 1970;11:205–42.
 45. Wilson HC, Scolding N. Inflammatory and infective disorders. In: *Early-Onset Dementia. A Multidisciplinary Approach*. Ed. by Hodges JR. Oxford University Press, 2001: 385–403.

Информация об авторе:

Дамулин Игорь Владимирович — доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней ГОУ ВПО “Первый МГМУ им. И.М. Сеченова” Минздравсоцразвития РФ