

© П.Р. Камчатнов, Р.А. Черемин, Л.А. Скипетрова, А.В. Чугунов, 2022

КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ СОСУДИСТОГО ГЕНЕЗА В ПРАКТИКЕ ТЕРАПЕВТА

П.Р. КАМЧАТНОВ¹, Р.А. ЧЕРЕМИН², Л.А. СКИПЕТРОВА², А.В. ЧУГУНОВ¹¹ФГАОУ ВО «Российский национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва²ГБУЗ «Центр патологии речи и нейрореабилитации Департамента здравоохранения города Москвы»

Аннотация. Когнитивные нарушения (КН) – широко распространенный клинический синдром, с которым в условиях амбулаторного приема часто встречаются специалисты различного профиля. Диагностика КН является ответственной задачей, правильное решение которой требует всестороннего изучения анамнеза, характера клинической картины, результатов лабораторно-инструментального обследования. Частой причиной КН выступают цереброваскулярные заболевания. В статье обсуждаются вопросы ведения пациентов с КН сосудистого генеза, в частности рассматриваются основные аспекты коррекции факторов сердечно-сосудистого риска, выбора оптимальной лекарственной терапии. Приводятся сведения о возможности применения препарата Мексидол для лечения данного контингента пациентов. Анализируются результаты исследований, посвященных изучению возможности применения Мексидола при хронических расстройствах мозгового кровообращения с КН.

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга, хронические цереброваскулярные заболевания, болезнь мелких церебральных артерий, когнитивные нарушения, Мексидол.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: П.Р. Камчатнов, Р.А. Черемин, Л.А. Скипетрова, А.В. Чугунов. Когнитивные нарушения сосудистого генеза в практике терапевта.

Терапия. 2022; 8(9): 152–162.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.9.152-162>

152

COGNITIVE DISORDERS OF VASCULAR GENESIS IN THE PRACTICE OF A THERAPIST

КАМЧАТНОВ П.Р.¹, ЧЕРЕМИН Р.А.², СКИПЕТРОВА Л.А.², ЧУГУНОВ А.В.¹¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow²Center of Speech Pathology and Neurorehabilitation of the Moscow Healthcare Department

Abstract. Cognitive impairment (CI) is a widespread clinical syndrome, with which specialists of various profiles often meet in outpatient settings. Diagnosis of CI is a responsible task, the correct solution of which requires a comprehensive analysis of anamnestic information, the nature of the clinical picture, the results of laboratory and instrumental examination. Cerebrovascular diseases are a common cause of CI. The article discusses the issues of management of patients with coronary artery disease, in particular, the main aspects of correction of cardiovascular risk factors, the choice of optimal drug therapy are considered. Information is provided on the possibility of using the drug Mexidol for the treatment of this contingent of patients. The results of studies devoted to the study of the possibility of using Mexidol in patients with chronic disorders of cerebral circulation with CI are analyzed.

Key words: chronic cerebral ischemia, chronic cerebrovascular diseases, small cerebral artery disease, cognitive impairment, Mexidol.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Kamchatnov P.R., Cheremin R.A., Skipetrova L.A., Chugunov A.V. Cognitive disorders of vascular genesis in the practice of a therapist.

Therapy. 2022; 8(9): 152–162.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.9.152-162>

ВВЕДЕНИЕ

Когнитивные нарушения (КН) представляют собой исключительно важную медико-социальную проблему вследствие широкой распространенности, склонности к прогрессирующему течению, которое зачастую заканчивается тяжелой деменцией, а также отсутствия лекарственных средств, способных изменить ход заболевания на его поздних стадиях. К основным причинам развития КН относятся нейродегенеративные заболевания (болезнь Альцгеймера), цереброваскулярная патология, органические поражения головного мозга (травматические, воспалительные и пр.), интоксикации и др. Нередко наблюдается сочетание нескольких причин развития КН: так, начало, обусловленное цереброваскулярной патологией, по мере ее развития способно инициировать механизмы нейродегенеративного поражения мозгового вещества.

Диагностика КН включает клиническое обследование пациента с обязательным нейропсихологическим тестированием, позволяющим определить ведущий синдром КН и оценить степень его выраженности. Следует отметить, что в дополнение к широко используемым в клинической практике кратким методам оценки когнитивных функций зачастую требуется развернутое нейропсихологическое обследование пациента, выполнение которого, как и интерпретация полученных результатов, подразумевает обязательное участие квалифицированного специалиста. Также для получения корректной информации о характере КН может потребоваться беседа с близкими родственниками обследуемого больного, способными объективно описать особенности его состояния, степень ограничений в повседневной жизни, динамику состояния на протяжении некоторого количества времени. Такого рода сведения далеко не всегда можно получить от самого пациента, в особенности с учетом ограниченного времени в условиях амбулаторного приема. В целом установление диагноза КН представляет собой трудоемкую и ответственную процедуру. Не следует забывать и о том, что такой диагноз может быть связан с серьезными социальными, юридическими и финансовыми последствиями для пациента, в связи с чем его установление должно быть аргументированным и подтвержденным результатами обследования.

Исключительно важным представляется выявление этиологической принадлежности КН: как правило, необходимо исключить широкий спектр заболеваний, способных приводить к возникновению таких нарушений, вызывать их более тяжелые проявления. Развитие КН может быть обусловлено структурными поражениями головного мозга (перенесенными эпизодами острого нарушения мозгового кровообращения, включая внутричерепные кровоизлияния, гематомы, новообразования), нейродегенеративными заболеваниями (болезнями Альцгеймера, Паркинсона,

Гентингтона и др.), широким спектром соматических патологий (злокачественные новообразования различной локализации, системные заболевания, хронические инфекции, включая туберкулез, сифилис, ВИЧ-инфекцию), психическими болезнями (псевдодеменцией), интоксикацией (алкоголем, барбитурами, бензодиазепиновыми производными).

Объем лабораторно-инструментального обследования при подозрении на КН определяется на основании клинического обследования и оценки анамнестических данных и включает методы нейровизуализации (предпочтительна магнитно-резонансная томография головного мозга, однако могут потребоваться позитронно-эмиссионная и однофотонная томография), биохимическое (глюкоза, гормоны щитовидной железы, тиамин, цианокобаламин и др.) и серологическое (выявление бледной спирохеты, палочки Коха, ВИЧ) исследование крови, общий анализ крови, рентгенографию легких. Список диагностических процедур может быть расширен в зависимости от необходимости подтверждения или исключения того или иного предположения о характере патологического процесса.

ПАТОГЕНЕЗ СОСУДИСТЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

В настоящее время получены многочисленные подтверждения возможности отсроченного повреждения вещества головного мозга после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). Так, была установлена его отсроченная перестройка в виде уменьшения количества нейронов коры больших полушарий и подкорковых ядер, снижение числа синаптических связей (десинаптация), изменения белого вещества, расположенного вблизи желудочков мозга и в глубине больших полушарий [1]. Перечисленные изменения сопровождаются изменением макроструктуры головного мозга в виде прогрессирующей атрофии, которая проявляется признаками расширения желудочковой системы и истончением коры (наружная и внутренняя гидроцефалия соответственно). У таких больных имеются факторы сердечно-сосудистого риска, анамнестические, клинические и нейровизуализационные свидетельства перенесенных ОНМК.

Заболевание характеризуется прогрессирующим течением, причем периоды быстрого нарастания симптоматики чередуются с периодами стабилизации состояния, притом что явные морфологические изменения, типичные для нейродегенеративных заболеваний, отсутствуют. Совокупность указанных признаков дает основание рассматривать данное состояние как хроническую ишемию головного мозга (ХИМ, она же «дисциркуляторная энцефалопатия», «хроническая недостаточность мозгового кровообращения», «хроническая цереброваскулярная недостаточность» и др.). Следует отметить, что

термин «дисциркуляторная энцефалопатия» наиболее точно отражает суть патологического процесса, а именно сосудистый характер заболевания (дисциркуляторная) и многоочаговое или диффузное поражение головного мозга, имеющее прогрессирующий характер (энцефалопатия) [2].

Ключевым механизмом формирования этого состояния считается стойкий, на протяжении достаточно длительного периода времени, дефицит поступления в ткань мозга кислорода и глюкозы, который приводит к нарушениям функции и постепенной гибели нейронов и клеток глии. Смерть клеток может наступать вследствие различных механизмов, включая как острый ишемический некроз, так и запрограммированную клеточную гибель – апоптоз. Вполне вероятно, что в процессах поражения мозгового вещества участвуют и другие патологические механизмы, в частности накопление в клетках избытка ионов кальция, повреждающее действие возбуждающих нейротрансмиттеров (в условиях ишемии они могут выделяться в синаптическую щель в исключительно высоких концентрациях), накопление в нервной ткани продуктов метаболизма, оказывающих вредоносное действие. Существенным недостатком данной концепции представляется отсутствие четких сведений о минимальном уровне мозгового кровотока (гипоперфузия) и продолжительности ее персистенции, которые необходимы для необратимого повреждения клеток головного мозга или включения механизмов, способных вызывать необратимые последствия. Помимо этого, существенным ограничением концепции ХИМ является невозможность объяснить наличие постинфарктных изменений ткани мозга, кровоизлияний в нем, которые могут рассматриваться исключительно как перенесенные ОНМК. В то же время использование термина «хроническая ишемия головного мозга» обладает тем, несомненно, положительным качеством, что позволяет рубрифицировать заболевание в рамках действующей Международной классификации болезней 10 пересмотра (понятие «дисциркуляторная энцефалопатия» в ней, как известно, отсутствует).

Механизм формирования ХИМ в настоящее время достаточно полно объясняется поражением церебральных артерий малого калибра (синоним – болезнь церебральных малых сосудов, БЦМС). Морфологически БЦМС проявляется стенозирующим поражением мелких (пенетрирующих) артерий, обеспечивающих кровоснабжение основной массы больших полушарий, капилляров, вен и венул малого калибра. Детально изучены морфологические проявления БЦМС в виде увеличения толщины стенки сосуда, утраты его мышечного слоя, уменьшения просвета сосуда, формирования зон некроза или кровоизлияний [3]. Все они хорошо выявляются при морфологическом исследовании: микроскопическое и другие способы исследования сосудистой стенки позволяют не только установить нозологическую

принадлежность указанных изменений (артериальная гипертензия, сахарный диабет, воспалительное или генетически детерминированное поражение, амилоидная ангиопатия, аутоиммунный васкулит и пр.), но и количественно определить их выраженность.

Намного труднее дело обстоит с прижизненной диагностикой БЦМС. Как инвазивные, так и неинвазивные методы оценки состояния мелких церебральных сосудов не позволяют обеспечить должное качество информации об их состоянии. Это в значительной степени затрудняет диагностику БЦМС, особенно раннюю. Соответственно, своевременное выявление заболевания является достаточно сложной задачей, которая не всегда может быть реализована в клинической практике. Как правило, прижизненные подтверждения диагноза БЦМС основываются на выявлении характерных нейровизуализационных маркеров магнитно-резонансной томографии (МРТ), включающих острые лакунарные инфаркты или их последствий в виде скоплений в ткани мозга жидкости – лакун, гиперинтенсивности белого вещества (синоним – лейкоареоз), расширение периваскулярных пространств (пространства Вирхова–Робена), а также церебральные микрокровоизлияния [4]. Также у больных могут обнаруживаться признаки увеличения объема желудочковой системы (внутренняя неокклюзионная гидроцефалия), свидетельствующие об атрофии вещества головного мозга.

Патогенез БЦМС достаточно сложен. Поражение белого вещества обусловлено непосредственно острой ишемией, микрокровоизлияниями, хронической гипоперфузией и их сочетанием [5]. Значительную роль в прогрессировании поражения головного мозга играют асимптомные инфаркты головного мозга (синоним – молчаливые или тихие инфаркты). Отличительная особенность таких инфарктов – расположение вдалеке от функционально значимых зон головного мозга, в связи с чем их развитие происходит без сопутствующей клинической симптоматики. Как правило, асимптомные инфаркты обнаруживаются только на секционном исследовании или при случайно проведенном нейровизуализационном обследовании. Несмотря на то что они не сопровождаются появлением неврологического дефицита, убедительно показано, что риск возникновения и быстрого прогрессирования КН при асимптомных инфарктах существенно выше, нежели в их отсутствие [6, 7]. Четкой связи между локализацией такого рода поражений головного мозга и характером неврологической картины в последующем, а также с результатами нейропсихологического обследования установлено не было. Следует добавить, что выявление очагов перенесенных инфарктов служит основанием для диагностики у пациента цереброваскулярного заболевания, а также проведения и назначения адекватной терапии с целью вторичной профилактики ОНМК [8].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ РАССТРОЙСТВ

Основное клиническое проявление ишемического поражения головного мозга – синдром КН, который, как правило, развивается в сочетании с эмоциональными расстройствами [9, 10]. Выраженность нейропсихических расстройств и их семиотика, как правило, различаются у отдельных больных. Вместе с тем отмечено, что в первую очередь страдает скорость обработки информации, нарушается способность поддержания внимания, обнаруживаются расстройства лобных регуляторных функций, возможно снижение памяти [11]. Нередко указанные нарушения сопровождаются эмоциональными и личностными расстройствами. В том случае, если в патологический процесс вовлекаются определенные области коры больших полушарий и ассоциативные связи между ними, связанные с конкретными мозговыми функциями, развиваются расстройства гнозиса, речи, праксиса.

У пациентов с хроническими цереброваскулярными расстройствами наблюдается высокая частота депрессивных расстройств. Результаты исследований, проведенных в различных популяциях, показали, что такого рода нарушения регистрируются у 40–70% больных [12]. Как правило, имеет место связь между выраженностью КН, эмоциональных расстройств и тяжестью цереброваскулярного поражения, однако если поражаются преимущественно функционально значимые отделы головного мозга, то суммарный объем поражения мозговой ткани может быть относительно небольшим по сравнению с выраженным нейропсихическим дефицитом. Сочетание КН и эмоциональных (депрессивных) нарушений, а также их выраженность представляют собой важные прогностические факторы неблагоприятного течения цереброваскулярной патологии. Наличие депрессии делает более тяжелым течение как КН, так и сосудистого поражения головного мозга [13].

У многих больных наблюдаются двигательные нарушения (атактические, экстрапирамидные, пирамидные), которые, как правило, имеют умеренную выраженность, незначительно сказываются на повседневной жизни и только по мере прогрессирования заболевания вносят существенный вклад в клиническую картину. Роль двигательных нарушений, в том числе прогностическая, в отношении прогрессирования заболевания требует уточнения.

Следует иметь в виду, что у пациентов с хроническими цереброваскулярными расстройствами, в первую очередь с БЦМС, выявляются признаки поражения других регионов сердечно-сосудистой системы. Например, изучение показателей плечелопаточного индекса у 953 включенных в исследование этнических китайцев (возраст $55,7 \pm 9,4$ лет) продемонстрировало, что увеличение сосудистой жесткости было

статистически значимо связано с объемом гиперинтенсивности белого вещества, числом микрокровоизлияний и лобарных кровоизлияний, расширением периваскулярных пространств, суммарной атрофией белого вещества, тогда как количество лакунарных инфарктов не отличалось от такового в контроле [14]. В другом исследовании (224 пациента, 70 ± 8 лет) была выявлена тесная связь величины показателя сосудистой жесткости и числа лакунарных инфарктов; количество асимптомных лакунарных инфарктов при этом в основной группе оказалось в 4 раза выше, чем в контроле [15].

Также установлена высокая частота поражения почек у пациентов с БЦМС. По результатам метаанализа 21 исследования, в 15 из них была установлена статистически значимая связь поражения мелких церебральных артерий и выраженности патологии почек (оценивались скорость клубочковой фильтрации и суточный уровень микроальбуминурии) [16]. Одновременное вовлечение в патологический процесс головного мозга и почек, нарушение их функции могут быть следствием распространенного поражения мелких сосудов, кровоснабжающих паренхиматозные органы у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и сахарным диабетом [17].

Аналогичные сведения были получены и в отношении связи БЦМС и диабетической ретинопатии. В ряде исследований была убедительно показана связь выраженности БЦМС с диабетической ретинопатией, что позволяет рассматривать сосудистое поражение сетчатки в качестве одного из маркеров и, вероятно, предикторов хронической цереброваскулярной патологии [18]. Также обнаружена ассоциация выраженности БЦМС с различными клиническими и биохимическими маркерами атеросклероза коронарных артерий и ишемической болезни сердца (ИБС). Показана связь БЦМС и кальциноза коронарных артерий, который рассматривается как один из важных достоверных маркеров ИБС [19]. Полученные результаты дают основание полагать наличие общих факторов риска, связанных с течением сердечно-сосудистого заболевания и его исходом у больных с БЦМС.

В целом с учетом имеющихся данных о гетерогенности клинических проявлений ишемического поражения головного мозга, в частности БЦМС, и диффузном поражении сосудистого русла у значительной части больных есть все основания рассматривать это состояние как синдром поражения мозгового вещества, обусловленный в первую очередь поражением сосудов малого калибра, что, однако, не исключает и других механизмов его формирования.

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ СОСУДИСТЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ И ИХ КОРРЕКЦИЯ

Не вызывает сомнения роль генетической предрасположенности к развитию КН. Наиболее значимо

ее влияние на возникновение и прогрессирование нейродегенеративных заболеваний, в первую очередь болезни Альцгеймера. Вместе с тем наличие генетически детерминированных факторов риска увеличивает вероятность развития деменции, связанной с воздействием ряда других средовых факторов, в том числе хронических цереброваскулярных заболеваний [20]. Убедительно продемонстрирована роль некоторых мутаций целого ряда генов, связь которых с риском развития деменции при болезни Альцгеймера считается доказанной. Так, наиболее частой среди них является мутация гена *APOE ε4*: заболевание развивается у 51–95% носителей аллелей *APOE ε4/ε4* и у 22–90% носителей *APOE ε4*- [21]. Средний возраст наступления развернутой деменции составляет 65–74 года у носителей генотипа *APOE ε4 ε4/ε4* и 75–82 — *APOE ε4/-* [22]. Некоторые мутации генов *APP*, *PSEN2* и *PSEN1* и их комбинации ассоциированы с ранним развитием деменции при болезни Альцгеймера и практически у 100% носителей (аутосомно-доминантная форма болезни Альцгеймера) [23]. Интересно, что при сочетании мутаций указанных генов и других факторов риска развития КН возможно их более раннее начало и быстрое прогрессирование. Продemonстрирована роль не менее десяти потенциально модифицируемых факторов риска возникновения КН, способных как в совокупности, так и порознь увеличивать риск их возникновения.

Несмотря на то что сочетание неблагоприятной комбинации генетических и средовых факторов риска развития КН тесно связано с относительно неблагоприятным прогнозом, на сегодняшний день имеются данные об эффективности профилактических мероприятий, способных если не предупредить, то замедлить прогрессирование когнитивных расстройств и отсрочить наступление тяжелой деменции. Считается, что благодаря практической реализации соответствующих вмешательств возможно предотвратить до 40% всех случаев деменции; в первую очередь это касается КН сосудистого генеза, а также смешанной деменции [24]. Основным направлением предупреждения КН представляется полноценная коррекция имеющихся факторов сердечно-сосудистого риска, а также возникновения и прогрессирования КН. Принимая во внимание, что распространенность КН и деменции более высокими темпами увеличивается в странах с низким и средним годовым доходом на душу населения, что в значительной степени связано с увеличением средней продолжительности жизни, именно эти регионы могут получить максимальный эффект от проведения спланированных и последовательных профилактических мероприятий.

К важнейшим потенциально модифицируемым факторам риска развития КН относится уровень образования. Убедительно продемонстрировано, что чем он ниже, тем выше вероятность развития КН, деменции и снижения продолжительности последую-

ющей жизни [25]. Установлены разнообразные механизмы защитного действия образования, в частности изменение структуры мозга с активным становлением и поддержанием новых межклеточных связей, формирование новых и потенциализация уже имеющихся синапсов, улучшение васкуляризации мозговых структур. Совокупность указанных изменений структуры и функции головного мозга представляет собой пример адаптивной нейропластичности, которая служит основой для формирования когнитивного резерва [26]. Вполне вероятно, что повышение уровня образованности обеспечит более точное понимание пациентами возможных причин развития различных заболеваний, в том числе КН, позволит добиться понимания ими важности профилактических мероприятий и повышения комплаенса к проводимой терапии, создаст условия для улучшения приверженности рациональному поведению, ассоциированному со снижением риска развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний [27]. Результаты корректно выполненного математического моделирования причинно-следственных взаимоотношений уровня образования и КН продемонстрировали, что повышение уровня образования может обеспечить снижение распространенности когнитивных расстройств и деменции на 7% [28]. Максимальный защитный эффект оно способно обеспечить у людей молодого возраста, хотя есть обнадеживающие данные о том, что вовлечение в образовательный процесс людей среднего и пожилого возраста также может оказаться достаточно полезным. Правда, серьезным ограничением для такого рода вмешательств в старших возрастных популяциях является частое нежелание пациентов следовать врачебным рекомендациям, а также неполное понимание ими цели проводимых мер. В связи с этим для устранения такого фактора риска, как низкий уровень образования, изначально необходим тщательный отбор пациентов, вовлечение которых в профилактические мероприятия способно дать максимальный эффект.

Другим существенным модифицируемым фактором риска развития КН и деменции в среднем возрасте выступает АГ. Нормализация уровня артериального давления (АД) с достижением целевых цифр оказывает мощное протективное действие в отношении поражения сосудистого русла головного мозга. У подавляющего большинства пациентов с АГ коррекция уровня АД должна включать комплекс немедикаментозных мероприятий и лекарственную терапию. На сегодняшний день отсутствуют убедительные данные о наличии у какого-либо из классов антигипертензивных препаратов четко проявляющегося специфического церебропротективного эффекта. Сохранность структуры головного мозга, его функциональных возможностей и когнитивных функций определяется в первую очередь эффективностью контроля АД. Проведение антигипертензивной терапии с целью предупреждения КН требует

обдуманного подхода к назначению лекарственных средств, при этом важной задачей является не только снижение уровня АД, но и уменьшение риска развития АГ, способной привести к развитию гипоперфузии. С этой целью желателен назначение препаратов, оказывающих стойкий стабильный антигипертензивный эффект, а также учет профиля суточного АД у пациента.

Следующий фактор риска развития КН, в том числе у пациентов с цереброваскулярной патологией, который заслуживает отдельного внимания, — нарушение поступления информации от органов чувств. Установлена связь риска развития и более быстрого прогрессирования когнитивных расстройств у пациентов с грубыми нарушениями зрения и тугоухостью [24]. Причиной такого рода связи является выраженное изменение структуры головного мозга в условиях сенсорного дефицита, в частности угнетение процессов синаптогенеза и потенциации синапсов, нарушение коннектома головного мозга в целом [29]. Большое значение также имеют ограничения социальных контактов пациента, невозможность обеспечения достаточного уровня эмоциональных и когнитивных нагрузок. У значительной части больных нарушения функции органов чувств ассоциированы с эмоциональными нарушениями, прежде всего с тревогой и депрессией. Установлено, что достаточная коррекция тугоухости может быть связана со снижением риска формирования КН и деменции на 8% [27]. Вероятно, восстановление притока сенсорной информации способно оказывать положительное действие на максимально ранних этапах развития заболевания. Предположение о том, что слухопротезирование может изменить течение уже сформировавшихся КН при наличии структурных изменений мозгового вещества, нуждается в подтверждении клиническими исследованиями.

Сахарный диабет и метаболический синдром также входят в круг потенциально модифицируемых факторов риска формирования и прогрессирования КН. Патогенное влияние сахарного диабета, гиподинамии, избыточной массы тела реализуется вследствие повышения кардиоваскулярного риска и прогрессирования сосудистого поражения головного мозга [30]. Кроме того, следует учитывать и другие метаболические механизмы, определяющие повышение риска формирования КН, в частности инсулинорезистентность, активацию процессов перекисного окисления липидов и др. [31]. В качестве значимых патогенетических механизмов формирования хронической цереброваскулярной патологии, а также нейродегенеративного процесса, рассматриваются хроническое воспаление низкой интенсивности, в том числе возраст-ассоциированное, окислительный стресс, нарушение функционирования гематоэнцефалического барьера, дисбаланс возбуждающих и тормозных нейротрансмиттеров в различных структурах головного мозга [32, 33].

Большую роль в качестве фактора риска развития КН играют и психоэмоциональные нарушения. В условиях клинических исследований было убедительно показано, что наличие депрессивного нарушения и связанной с ним социальной изоляции тесно ассоциировано с более быстрым прогрессированием старения головного мозга и сердечно-сосудистой системы [34]. Выраженные эмоциональные расстройства способствуют прогрессированию КН при цереброваскулярных заболеваниях с участием различных механизмов. К примеру, у пациентов с тревожным и депрессивным расстройствами значительно ограничен объем физических и интеллектуальных нагрузок, кроме того, для таких больных характерна низкая приверженность назначаемому медикаментозному лечению [35].

Существует целый ряд других предпосылок, связанных с риском возникновения и прогрессирования КН, среди которых выделяют табакокурение, избыточное потребление алкоголя, загрязнение окружающей среды (в частности, наличие в воздухе большого количества взвешенных частиц). Важно отметить, что многие из указанных факторов негативным образом сказываются на когнитивных функциях как за счет прямого воздействия (например, при систематическом избыточном потреблении алкоголя), так опосредованно, вследствие повышения общего сердечно-сосудистого риска, активации процессов хронического воспаления, перекисного окисления липидов и др. [36].

Как правило, у одного пациента наблюдается сочетание ряда факторов риска развития КН, а их суммарное воздействие определяется, помимо прочего, генотипом пациента. Устранение или уменьшение воздействия факторов риска способно изменить течение заболевания, но при этом следует учитывать, что максимальный эффект от такой меры во многом зависит от возрастной категории пациента. Так, обеспечение достаточного уровня образования, формирование навыков и привычек рационального образа жизни наиболее эффективными окажутся у молодых людей, тогда как лечение и коррекция фоновых заболеваний, обеспечение должного уровня разнообразных нагрузок и социальных контактов, устранение негативных последствий изменения социального статуса индивидуума (выхода на пенсию и др.) будут более рациональными у лиц пожилого возраста.

ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ И COVID-19

Пандемия новой короанвирусной инфекции ассоциирована с более тяжелым течением цереброваскулярной патологии и обуславливающих ее развитие заболеваний. Серьезную проблему представляет развитие КН, в том числе сосудистого генеза, у пациентов с COVID-19. У больных с хроническими цереброваскулярными расстройствами и КН обыч-

но имеются факторы сердечно-сосудистого риска, часто наблюдаются соматические заболевания, при этом соматическая коморбидность ассоциирована с более тяжелым течением COVID-19. Большое значение имеют наблюдающиеся при COVID-19 ухудшение течения АГ и декомпенсации сахарного диабета, которые в условиях интоксикации, обусловленной вирусным заболеванием, плохо поддаются медикаментозному контролю и приводят к поражению различных органов и систем организма [37, 38].

Установленными факторами риска более тяжелого течения COVID-19, а также нарастания КН являются мужской пол, избыточная масса тела, пожилой возраст, сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы [39]. С более тяжелыми и стойкими последствиями COVID-19 ассоциированы высокая исходная тяжесть воспалительного заболевания, полиорганная недостаточность, «цитокиновый шторм».

Показано, что острые тяжелые инфекционные заболевания, сопровождающиеся нарастанием тканевой гипоксии, системной воспалительной реакцией («цитокиновым штормом»), окислительного стресса и обусловленными ими эндотелиальной дисфункцией и активацией нейродегенеративных процессов, значительно ухудшают течение цереброваскулярной патологии и КН [40–42]. У пациентов, перенесших COVID-19, как правило, наблюдается значительное нарастание выраженности КН как в остром, так и отдаленном периодах заболевания [43, 44]. КН наряду с эмоциональными и астеническими расстройствами относятся к наиболее частым клинически значимым проявлениям постковидного синдрома. Длительность персистенции указанных нарушений обусловлена такими факторами, как исходное состояние пациента, тяжесть перенесенной инфекции, гипоксии, интоксикации, характер и выраженность факторов сердечно-сосудистого риска. Исключительно важной причиной прогрессирования КН у пациентов с COVID-19 является ухудшение течения цереброваскулярной патологии, которое может рассматриваться в рамках декомпенсации имеющихся сосудистых поражений головного мозга. Продемонстрировано, что последствия COVID-19 в виде стойких КН персистируют на протяжении длительного периода времени и характеризуются более выраженными проявлениями у пациентов, имевших когнитивные расстройства до перенесенной новой коронавирусной инфекции [45].

Еще одна весомая причина прогрессирования КН (в том числе связанных с цереброваскулярной патологией) у пациентов, перенесших COVID-19, – воздействие психологических и социальных факторов. К таковым относятся необходимость длительного пребывания в условиях строгой изоляции, значительное нарушение и ограничение социальных контактов, длительное воздействие негативной информации о течении пандемии, изменение материального

благополучия и доступности медицинской помощи [46, 47]. Влияние COVID-19 на течение цереброваскулярных заболеваний представляет сложный вопрос, требующий своего дальнейшего изучения.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С КОГНИТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ СОСУДИСТОГО ГЕНЕЗА

Результаты многочисленных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований и клинических наблюдений позволили сформулировать основные принципы лечения пациентов с КН, обусловленными цереброваскулярными заболеваниями. Магистральное направление ведения такого рода пациентов – максимально возможное устранение факторов риска прогрессирующего поражения сердечно-сосудистой системы. Вместе тем обязательным является и применение препаратов, замедляющих прогрессирование КН, а также способных устранить или сделать менее выраженными наиболее значимые для пациента клинические проявления заболевания (тревожное и депрессивное расстройство, астения, вегетативные нарушения).

Выбор лекарственных средств для устранения аффективных нарушений у пациента с КН требует очень взвешенного подхода, учета оценки баланса между потенциальной пользой и риском развития нежелательных явлений. Предпочтение следует отдавать препаратам, применение которых связано с минимальным риском негативного воздействия на сердечно-сосудистую систему, отсутствием избыточного седативного, расслабляющего эффектов. К ценным свойствам препаратов, повышающим приверженность пациентов лечению и обеспечивающим возможность длительной терапии, относятся их хорошая переносимость, низкая частота побочных эффектов, а также отсутствие значимых лекарственных взаимодействий.

В связи с этим значительный интерес представляет российский препарат с мультимодальным действием Мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат). В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях Мексидол продемонстрировал значительную антигипоксантажную активность, поддержание продукции энергии в митохондриях в условиях гипоксии, мембранопротективное действие [48–50]. Показана его способность подавлять процессы образования свободных радикалов, ингибировать перекисное окисление липидов. Мексидол способен улучшать мозговой метаболизм, а также кровоснабжение головного мозга, восстанавливать микроциркуляцию, в первую очередь за счет снижения агрегации тромбоцитов и улучшения реологических свойств крови. Перечисленные эффекты определяют выраженное антигипоксантажное, антиоксидантное, мембранопротекторное, ноотропное, антистрессовое, веге-

тостабилизирующее и анксиолитическое действие препарата.

На сегодняшний день убедительно продемонстрирована эффективность последовательной длительной терапии, которая включает внутривенное введение Мексидола на протяжении 14 сут по 500 мг 1 раз/сут с последующим пероральным приемом препарата Мекидол ФОРТЕ 250 по 250 мг 3 раза/сут в течение 2 мес. Результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования МЕМО показали способность препарата улучшать состояние когнитивных функций, о чем свидетельствовало значительное улучшение результатов выполнения набора тестов Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA) [51]. Авторы установили, что в основной группе, получавшей Мексилон, значения по шкале MoCA к концу исследования были статистически значимо выше по сравнению с контролем ($p < 0,000001$) [51]. Прирост суммарных показателей по этой шкале в основной группе составил $4,22 \pm 2,59$, а суммарный балл к концу терапии – $26,22$, что соответствует норме, тогда как в группе сравнения аналогичные цифры были значимо ниже – $2,17 \pm 2,20$ и $24,14$ баллов (показатель, говорящий о наличии КН) соответственно ($p < 0,000001$). Статистически значимая положительная динамика у пациентов основной группы, получавших Мексидол, отмечалась, начиная уже со второй недели лечения (непосредственно после завершения парентерального введения препарата), и продолжала нарастать на протяжении последующего периода наблюдения. Кроме того, терапия Мексидолом приводила к значимому регрессу выраженности эмоциональных, вегетативных и двигательных нарушений.

По результатам другого исследования [52], последовательная терапия препаратами Мексидол (парентерально) и Мексидол ФОРТЕ 250 (перорально) у пациентов с хронической ишемией головного мозга также приводила к улучшению когнитивных функций: $+3,3 \pm 0,7$ балла по шкале MoCA через 74 сут ($p < 0,05$). При этом наиболее выраженная динамика была зарегистрирована в отношении зрительно-конструктивных функций (прирост на 19%) и памяти (на 25%).

В результате проведенной серии клинических исследований было установлено, что на фоне применения Мексидола достоверно уменьшается число пациентов с депрессивными нарушениями, предъявляющими жалобы на подавленное настроение и апатию [52–54]. Уровень депрессии у пациентов основной группы по Госпитальной шкале депрессии после 1 мес терапии снизился с $13,12 \pm 3,90$ баллов до $10,61 \pm 3,52$, а через 2 мес – до $8,56 \pm 2,60$ баллов. Через 1 мес лечения доля пациентов с высокими значениями по этой шкале уменьшилась до 28%, а к окончанию курса терапии – до 6%. Для сравнения: в группе контроля доля пациентов с высокими

значениями по Госпитальной шкале к окончанию срока лечения составляла 12%. Наиболее значимое положительное влияние Мексидола на уровень депрессии у пациентов с хронической цереброваскулярной патологией наблюдалось через 2 мес терапии ($p < 0,01$) [53].

Сопоставимые результаты последовательного применения Мексидола были зарегистрированы и в отношении выраженности тревожного расстройства [55–57]. Статистически значимое уменьшение показателей по Госпитальной шкале тревоги регистрировалось, начиная со второй недели парентерального введения препарата, и также увеличивалось в последующем. Положительный эффект наблюдался на протяжении всего курса терапии, составлявшего 75 сут. Со второй недели лечения отличия носили статистически значимый характер как по сравнению с исходным уровнем тревоги, так и при сопоставлении с результатами терапии, полученными в группе сравнения.

Последовательная терапия препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 характеризовалась очень хорошей переносимостью. Только у отдельных пациентов отмечались легкие нежелательные явления в виде ощущения жара в лице, дискомфорта в области эпигастрия и тошноты, при этом они регрессировали самостоятельно и не требовали изменения режима дозирования препарата или дополнительных лекарственных назначений. Клинически значимых тяжелых нежелательных явлений во всех проведенных исследованиях зарегистрировано не было. Также не было зафиксировано случаев клинически значимых лекарственных взаимодействий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хронические расстройства мозгового кровообращения – серьезная клиническая проблема вследствие разнообразия причин заболевания, полиморфной клинической картины, включающей когнитивные и эмоциональные нарушения с нередким вовлечением в патологический процесс различных органов и систем организма. Ведение такого пациента в амбулаторных условиях требует проведения клинко-инструментальных диагностических мероприятий с целью исключения потенциально курбельных причин когнитивных и эмоциональных нарушений. Установление диагноза КН должно быть обосновано тщательно выполненным обследованием и анализом клинко-анамнестических сведений. При выборе лечебной тактики предпочтение следует отдавать препаратам с мультимодальным механизмом действия и отсутствием лекарственных взаимодействий. Препаратом выбора в амбулаторных условиях может быть Мексидол, полностью удовлетворяющий указанным требованиям и обладающий доказанной высокой эффективностью и хорошей переносимостью.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Гоголева А.Г., Захаров В.В. Вопросы этиологии, проявлений и терапии хронических цереброваскулярных заболеваний. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020; 12(5): 84–91. [Goloveva A.G., Zakharov V.V. The etiology, manifestations, and therapy of chronic cerebrovascular diseases. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020; 12(5): 84–91 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2020-5-84-91>. EDN: OLQXTU.
2. Bauer A. M., Bain M. D., Rasmussen P. A. Chronic cerebral ischemia: Where «evidence-based medicine» fails patients. *World Neurosurg*. 2015; 84(3): 714–18. <https://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2015.04.049>.
3. Гулевская Т.С., Моргунов В.А. Патологическая анатомия нарушений мозгового кровообращения при атеросклерозе и артериальной гипертензии. Руководство для врачей. М.: Медицина. 2009; 296 с. [Gulevskaya T. S., Morgunov V.A. *Pathological anatomy of cerebral circulation disorders in atherosclerosis and arterial hypertension. A guide for doctors*. Moscow: Meditsina = Medicine. 2009; 296 pp. (In Russ.)]. ISBN: 5-225-03409-8.
4. Wardlaw J.M., Smith E.E., Biessels G.J. et al. Standards for Reporting Vascular changes on neuroimaging (STRIVE v1). Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*. 2013; 12(8): 822–38. [https://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70124-8](https://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70124-8)
5. Duncombe J., Kitamura A., Hase Y. et al. Chronic cerebral hypoperfusion: a key mechanism leading to vascular cognitive impairment and dementia. Closing the translational gap between rodent models and human vascular cognitive impairment and dementia. *Clin Sci (Lond)*. 2017; 131(19): 2451–68. <https://dx.doi.org/10.1042/CS20160727>.
6. Добрынина Л.А., Забитова М.Р., Кремнева Е.И. с соавт. Кластеризация диагностических МРТ-признаков церебральной микроангиопатии и ее связь с маркерами воспаления и ангиогенеза. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020; 120(12–2): 22–31. [Dobrynina L.A., Zabitova M.R., Kremneva E.I. et al. Clustering of diagnostic MRI signs of cerebral microangiopathy and its relationship with markers of inflammation and angiogenesis. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020; 120(12–2): 22–31 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.17116/jnevro202012012222>. EDN: LKJCNQ.
7. Араблинский А.В., Макотрова Т.А., Левин О.С. Церебральные микрокровоизлияния при сосудистых и нейродегенеративных заболеваниях. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013; 113(7–2): 45–52. [Arablinsky A.V., Makotrova T.A., Levin O.S. Cerebral micro-hemorrhages in vascular and neurodegenerative diseases. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2013; 113(7–2): 45–52 (In Russ.)]. EDN: PHPYPE.
8. Жетишев Р.Р., Петренко Н.В., Камчатнов П.Р., Мельников М.В. Патоморфологические особенности и факторы риска асимптомного инфаркта головного мозга по данным секционного госпитального исследования. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016; 116(3–2): 18–22. [Zhetishev R.R., Petrenko N.V., Kamchatnov P.R., Melnikov M.V. Pathomorphological features and risk factors of asymptomatic cerebral infarction according to the data of a sectional hospital study. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016; 116(3–2): 18–22 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.17116/jnevro20161163218-22>. EDN: WAKNFJ.
9. Гусев Е.И., Боголепова А.Н. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях. М.: МЕДпресс-информ. 2013; 176 с. [Gusev E.I., Bogolepova A.N. *Cognitive disorders in cerebrovascular diseases*. Moscow: MEDpress-inform. 2013; 176 pp. (In Russ.)]. ISBN: 978-5-98322-901-3.
10. Левин О.С. Диагностика и лечение когнитивных нарушений и деменции в клинической практике. М.: МЕДпресс-информ. 2019; 448 с. [Levin O.S. *Diagnosis and treatment of cognitive impairment and dementia in clinical practice*. Moscow: MEDpress-inform. 2019; 448 pp. (In Russ.)]. ISBN: 978-5-00030-707-6.
11. Sachdev P., Kalaria R., O'Brien J. et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc*. 2014; 28(3): 206–18. <https://dx.doi.org/10.1097/WAD.0000000000000034>.
12. Гусев Е.И., Боголепова А.Н. Депрессивные расстройства у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ. 2017; 208 с. [Gusev E.I., Bogolepova A.N. *Depressive disorders in patients with cerebrovascular disease*. 2nd ed. Moscow: MEDpress-inform. 2017; 208 pp. (In Russ.)]. ISBN: 978-5-00030-468-6.
13. Johnson L.A., Large S.E., Izurieta Munoz H. et al. Vascular depression and cognition in Mexican Americans. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2019; 47(1–2): 68–78. <https://dx.doi.org/10.1159/000494272>.
14. Zhai F.-F., Ye Y.-C., Chen S.-Y. et al. Arterial stiffness and cerebral small vessel disease. *Front Neurol*. 2018; 9: 723. <https://dx.doi.org/10.3389/fneur.2018.00723>.
15. Brutto O.H., Sedler M.J., Mera R.M. et al. The association of ankle-brachial index with silent cerebral small vessel disease: results of the Atahualpa Project. *Int J Stroke*. 2015; 10(4): 589–93. <https://dx.doi.org/10.1111/ijvs.12450>.
16. Toyoda K. Cerebral small vessel disease and chronic kidney disease. *J Stroke*. 2015; 17(1): 31–37. <https://dx.doi.org/10.5853/jos.2015.17.1.31>.
17. Akoudad S., Sedaghat S., Hofman A. et al. Kidney function and cerebral small vessel disease in the general population. *Int J Stroke*. 2015; 10(4): 603–8. <https://dx.doi.org/10.1111/ijvs.12465>.
18. Umemura T., Kawamura T. Retinopathy: A sign of cerebral small vessel disease in diabetes? *J Diabetes Investig*. 2017; 8(4): 428–30. <https://dx.doi.org/10.1111/jdi.12602>.
19. Kim B.J., Lee S.H., Kim C.K. et al. Advanced coronary artery calcification and cerebral small vessel diseases in the healthy elderly. *Circ J*. 2011; 75(2): 451–56. <https://dx.doi.org/10.1253/circj.cj-10-0762>.
20. Kunkle B.W., Grenier-Boley B., Sims R. et al. Genetic meta-analysis of diagnosed Alzheimer's disease identifies new risk loci and implicates AB, tau, immunity and lipid processing. *Nat Genet*. 2019; 51(3): 414–30. <https://dx.doi.org/10.1038/s41588-019-0358-2>.
21. van der Lee S.J., Wolters F.J., Ikram M.K. et al. The effect of APOE and other common genetic variants on the onset of Alzheimer's disease and dementia: A community-based cohort study. *Lancet Neurol*. 2018; 17(5): 434–44. [https://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30053-X](https://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30053-X).
22. Reiman E.M., Arboleda-Velasquez J.F., Quiroz Y.T. et al. Exceptionally low likelihood of Alzheimer's dementia in APOE2 homozygotes from a 5,000-person neuropathological study. *Nat Commun*. 2020; 11(1): 667. <https://dx.doi.org/10.1038/s41467-019-14279-8>.
23. Ryman D.C., Acosta-Baena N., Aisen P.S. et al. And the Dominantly Inherited Alzheimer Network Symptom onset in autosomal dominant Alzheimer disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2014; 83(3): 253–60. <https://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000000596>.
24. Livingston G., Sommerlad A., Orgeta V. et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*. 2017; 390(10113): 2673–734. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31363-6](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31363-6)

25. Livingston G., Huntley J., Sommerlad A. et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2020; 396(10248): 413–46. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30367-6](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30367-6).
26. Камчатнов П.Р. Когнитивный резерв, когнитивные нарушения и возможность их медикаментозной коррекции. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014; 114(3): 87–91. [Kamchatnov P.R. Cognitive reserve, cognitive disorders and the possibility of their drug correction. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2014; 114(3): 87–91 (In Russ.)]. EDN: SDIJIN.
27. Arenaza-Urquijo E.M., Wirth M., Chetelat G. Cognitive reserve and lifestyle: Moving towards preclinical Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci*. 2015; 7: 134. <https://dx.doi.org/10.3389/fnagi.2015.00134>.
28. Altomare D., Molinuevo J.L., Ritchie C. et al. Brain Health Services: Organization, structure and challenges for implementation. A user manual for Brain Health Services – part 1 of 6. *Alzheimers Res Ther*. 2021; 13(1): 168. <https://dx.doi.org/10.1186/s13195-021-00827-2>.
29. Дамулин И.В., Струценко А.А. Современные представления об организации центральной нервной системы: коннектом человека и нейронные сети. Медицинский алфавит. 2021; 22: 41–46. [Damulin I.V., Strutzenko A.A. Contemporary concept about organization of central nervous system: human connectome and neural networks. *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet*. 2021; 22: 41–46 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.33667/2078-5631-2021-22-42-47>. EDN: FRSSSEP.
30. Kivimaki M., Singh-Manoux A., Pentti J. et al. Physical inactivity, cardiometabolic disease, and risk of dementia: An individual-participant meta-analysis. *BMJ*. 2019; 365: 1495. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.1495>.
31. Leon B.M., Maddox T.M. Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research. *World J Diabetes*. 2015; 6(13): 1246–58. <https://dx.doi.org/10.4239/wjd.v6.i13.1246>.
32. Shalev D., Arbuckle M.R. Metabolism and memory: Obesity, diabetes, and dementia. *Biol Psychiatry*. 2017; 82(11): e81–e83. <https://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.09.025>.
33. Федин А.И., Саверская Е.Н., Бадалян К.Р. Мультимодальные терапевтические стратегии в лечении цереброваскулярной болезни. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021; 121(12): 1–7. [Fedin A.I., Saverskaya E.N., Badalyan K.R. Multimodal therapeutic strategies in the treatment of cerebrovascular disease. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021; 121(12): 1–7 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.17116/jnevro202112112112>. EDN: PRVMQU.
34. Kobayashi L.C., Steptoe A. Social isolation, loneliness, and health behaviors at older ages: Longitudinal cohort study. *Ann Behav Med*. 2018; 52(7): 582–93. <https://dx.doi.org/10.1093/abm/kax033>.
35. Cacioppo J.T., Hawkley L.C., Norman G.J., Berntson G.G. Social isolation. *Ann N Y Acad Sci*. 2011; 1231(1): 17–22. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.06028.x>.
36. Hughes T.F., Ganguli M. Modifiable midlife risk factors for late-life cognitive impairment and dementia. *Curr Psychiatry Rev*. 2009; 5(2): 73–92. <https://dx.doi.org/10.2174/157340009788167347>.
37. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 28(10229): 1054–62. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
38. Ye Q., Wang B., Mao J. The pathogenesis and treatment of the «Cytokine Storm» in COVID-19. *J Infect*. 2020; 80(6): 607–13. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037>.
39. Yang X., Yu Y., Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: A single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir. Med*. 2020; 8(5): 475–81. [https://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5).
40. Захаров В.В. Постковидный синдром глазами невролога. Поведенческая неврология. 2021; 2: 14–22. [Zakharov V.V. Postcovid syndrome through the eyes of a neurologist. *Povedencheskaya neurologiya = Behavioral Neurology*. 2021; 2: 14–22 (In Russ.)]. https://dx.doi.org/10.46393/2712-9675_2021_2_14_22. EDN: FAJIBO.
41. Курушина О.В., Барулин А.Е. Поражение центральной нервной системы при COVID-19. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021; 121(1): 92–97. [Kurushina O.V., Barulin A.E. Effects of COVID-19 on the central nervous system. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021; 121(1): 92–97 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.17116/jnevro202112101192>. EDN: OWNIVQ.
42. Ellul M.A., Benjamin L., Singh B. et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol*. 2020; 19(9): 767–83. [https://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30221-0](https://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30221-0).
43. Кабыш С.С., Прокопенко С.В., Карпенкова А.Д., Шанина Е.Г. Состояние когнитивных функций у пациентов в остром периоде коронавирусной инфекции (эпидемиологические волны 2020–2022 гг.). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022; 122(12): 55–59. [Kabys S.S., Prokopenko S.V., Karpenkova A.D., Shanina E.G. The state of cognitive functions in patients with coronavirus infection in the acute period of the disease (outbreaks in 2020–2022). *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022; 122(12): 55–59 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.17116/jnevro20221221155>.
44. Камчатнов П.Р., Черемин Р.А., Скипетрова Л.А. с соавт. Когнитивные нарушения у больных, перенесших COVID-19. ПМЖ. 2022; 4: 33–37. [Kamchatnov P.R., Cheremin R.A., Skipetrova L.A. et al. Cognitive disorders in patients after COVID-19. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*. 2022; 4: 33–37 (In Russ.)]. EDN: PBRBSS.
45. Palmer K., Monaco A., Kivipelto M. et al. The potential long-term impact of the COVID-19 outbreak on patients with non-communicable diseases in Europe: Consequences for healthy ageing. *Aging Clin Exp Res*. 2020; 32(7): 1189–94. <https://dx.doi.org/10.1007/s40520-020-01601-4>.
46. Земляная А.А., Калинин В.В., Дамулин И.В. с соавт. Особенности личности как факторы риска развития когнитивных нарушений и аффективной симптоматики у лиц, перенесших COVID-19. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022; 122(12): 76–81. [Zemlyanaya A.A., Kalinin V.V., Damulin I.V. et al. Personality traits as risk factors for the development of cognitive impairment and affective symptoms in patients with COVID-19. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022; 122(12): 76–81 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.17116/jnevro202212212176>.
47. Numbers K., Brodaty H. The effects of the COVID-19 pandemic on people with dementia. *Nat Rev Neurol*. 2021; 17(2): 69–70. <https://dx.doi.org/10.1038/s41582-020-00450-z>.
48. Воронина Т.А. Мексидол. Основные нейропсихотропные эффекты и механизм действия. Фарматека. 2009; 5: 32–36. [Voronina T.A. Mexidol: main neuropsychotropic effects and mechanisms of action. *Farmateka*. 2009; 5: 32–36 (In Russ.)]. EDN: UHRYSN.
49. Воронина Т.А. Пионер антиоксидантной нейропротекции. 20 лет в клинической практике. ПМЖ. 2016; 24(7): 434–438. [Voronina T.A. Pioneer of antioxidant neuroprotection. 20 years in clinical practice. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*. 2016; 24(7): 434–438 (In Russ.)]. EDN: WCDFRP.
50. Крайнева В.А. Особенности и механизм нейропротекторного действия препарата «Мексидол» при геморрагическом инсульте в эксперименте. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2006; S1: 40–44. [Kraïneva V.A. The experimental study

- of peculiarities and mechanism of neuroprotective action of Mexidol in hemorrhagic stroke. Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2006; S1: 40–44 [In Russ.]].
51. Федин А.И., Захаров В.В., Ташанян М.М. с соавт. Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования оценки эффективности и безопасности последовательной терапии пациентов с хронической ишемией препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 (исследование MEMO). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021; 121(11): 7–16. [Fedin A.I., Zakharov V.V., Tanashyan M.M. et al. Results of an international multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of sequential therapy with Mexidol and Mexidol FORTE 250 in patients with chronic brain ischemia (MEMO). Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2021; 121(11): 7–16 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.17116/jnevro20211211117>. EDN: OBNTNH.
 52. Чуканова Е.И., Чуканова А.С., Мамаева Х.И. Результаты исследования эффективности и безопасности применения Мексидола у пациентов с хронической ишемией мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015; 115(2): 71–74. [Chukanova E.I., Chukanova A.S., Mamaeva H.I. Results of a study of the efficacy and safety of Mexidol in patients with chronic cerebral ischemia. Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2015; 115(2): 71–74 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.17116/jnevro20151152171-74>. EDN: TVUMGL.
 53. Щепанкевич Л.А., Николаев Ю.А., Танеева Е.В. с соавт. Эффективность и безопасность терапии лекарственными препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 у пациентов с хронической ишемией головного мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021; 121(10): 32–37. [Shchepankevich L.A., Nikolaev Yu.A., Taneeva E.V. et al. The efficacy and safety study of Mexidol and Mexidol FORTE 250 in patients with chronic cerebral ischemia. Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2021; 121(10): 32–37. [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.17116/jnevro202112110132>. EDN: EQAASX.
 54. Карпикова Н.И., Петерюхина А.А. Применение препарата Мексидол для лечения больных с заболеваниями сосудов головного мозга. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2006; S1: 32–33. [Karpikova N.I., Peteryukhina A.A. The use of the drug Mexidol for the treatment of patients with diseases of the cerebral vessels. Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2006; S1: 32–33 [In Russ.]].
 55. Болотова Е.В., Лушпай Т.Ю., Ковригина И.В. Повышение эффективности лечения гипертонической энцефалопатии препаратом Мексидол. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2018; 118(4): 61–64. [Bolotova E.V., Lushpai T.Yu., Kovrigina I.V. Improving the effectiveness of treatment of hypertensive encephalopathy with Mexidol. Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2018; 118(4): 61–64 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.17116/jnevro20181184161-64>. EDN: USBEEW.
 56. Чуканова Е.И., Чуканова А.С. Эффективность и безопасность препарата Мексидол ФОРТЕ 250 в рамках последовательной терапии у пациентов с хронической ишемией мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019; 119(9): 39–45. [Chukanova E.I., Chukanova A.S. Efficacy and safety of the drug Mexidol FORTE 250 as part of sequential therapy in patients with chronic ischemia of the brain. Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2019; 119(9): 39–45 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.17116/jnevro201911909139>. EDN: PEGQWJ.
 57. Антипенко Е.А., Дерюгина А.В., Густов А.В. Системное стресслимитирующее действие Мексидола при хронической ишемии головного мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016; 116(4): 28–31. [Antipenko E.A., Deryugina A.V., Gustov A.V. Systemic stress-limiting effect of Mexidol in chronic cerebral ischemia. Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2016; 116(4): 28–31 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.17116/jnevro2016116412-6>. EDN: VXDTXZ.

Поступила/Received: 11.04.2022

Принята в печать/Accepted: 12.11.2022



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Павел Рудольфович Камчатнов, д.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФGAOU BO «Российский национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 116991, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: pavkam7@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6747-3476>

Роман Авенирович Черемин, к.м.н., главный врач ГБУЗ «Центр патологии речи и нейрореабилитации Департамента здравоохранения города Москвы». Адрес: 109240, г. Москва, ул. Николаямская д. 20, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6018-6327>

Людмила Александровна Скипетрова, зам. главного врача ГБУЗ «Центр патологии речи и нейрореабилитации Департамента здравоохранения города Москвы». Адрес: 109240, г. Москва, ул. Николаямская д. 20, стр. 1. E-mail: lskid@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6019-4981>

Александр Вильмирович Чугунов, к.м.н., профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 116991, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: warmtree@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7700-884X>

ABOUT THE AUTHORS:

Pavel R. Kamchatnov, Dr. med. habil., professor of the Department of neurology, neurosurgery and medical genetics of the Faculty of general medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 116991, Moscow, 1 Ostrovityanova Str. E-mail: pavkam7@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6747-3476>

Roman A. Cheremin, PhD in Medicine, chief physician of Center of Speech Pathology and Neurorehabilitation of the Moscow Healthcare Department. Address: 109240, Moscow, 20/1 Nikoloyamskaya Str. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6018-6327>

Lyudmila A. Skipetrova, deputy chief physician of Center of Speech Pathology and Neurorehabilitation of the Moscow Healthcare Department. Address: 109240, Moscow, 20/1 Nikoloyamskaya Str. E-mail: lskid@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6019-4981>

Alexander V. Chugunov, PhD in Medicine, professor of the Department of neurology, neurosurgery and medical genetics of the Faculty of general medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 116991, Moscow, 1 Ostrovityanova Str. E-mail: warmtree@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7700-884X>