

DOI: 10.31082/1728-452X-2024-240-4-38-48
УДК 616.831-005.4-036.12

ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНАЯ ПАТОЛОГИЯ. НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ. ВЫБОР ТЕРАПИИ (обзор литературы)

Е.С. НУРГУЖАЕВ, <https://orcid.org/0009-0005-7262-0043>,
С.Т. ТУРУСПЕКОВА, <https://orcid.org/0000-0002-4593-3053>,
Р.Б. НУРЖАНОВА, <https://orcid.org/0000-0001-8838-8107>,
Д.А. МИТРОХИН, <https://orcid.org/0000-0002-2525-2402>,
Н.Б. БАХЫТОВА, <https://orcid.org/0009-0009-1389-8650>,
Б.К. ДЕЧЕСИНОВА, <https://orcid.org/0000-0002-7302-6178>,
С.А. ОМАРОВ, <https://orcid.org/0009-0007-1755-3399>

НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан

РЕЗЮМЕ



Нургузаев Е.С.

Введение. В последние годы отмечается возросший интерес к проблеме цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), что связано с высокой заболеваемостью, инвалидностью и смертностью населения от этой патологии. Хроническая ишемия мозга (ХИМ) является прогрессирующей безынсультной формой цереброваскулярной патологии.

Основными клиническими синдромами при этой патологии являются: когнитивные нарушения (КН), очаговый неврологический дефицит, астенические состояния, нарушения сна, психоэмоциональные расстройства (тревога и депрессия) и др.

Цель исследования. На основании изучения современных литературных данных о патогенезе и факторах развития ХИМ, ее клинических проявлениях представить современные возможности нейропротекторной терапии у больных ХИМ на примере препарата Мексидол.

Методы. Систематический поиск осуществлен в таких электронных библиографических базах данных, как PubMed, MEDLINE, Google Scholar, в электронных ресурсах на русскоязычных и англоязычных сайтах по опубликованным в открытом доступе статьям по проблеме ХИМ, а также по препарату Мексидол на официальных интернет-страницах медицинских журналов.

Условия поиска: рандомизированные контролируемые исследования, метаанализы и оригинальные исследования.

Результаты и обсуждение. Важное место в лечении ХИМ занимает терапия нейропротекторами – препаратами, призванными улучшить функцию и восстанавливать целостность клеток головного мозга.

Нейропротекторные средства позволяют повысить нейрональную пластичность, увеличить адаптационные возможности нервных клеток и снизить их подверженность воздействию повреждающих факторов за счет улучшения обменных процессов в нейронах. Нейроцитопротекторы оказывают позитивное влияние на высшие интегративные функции мозга, облегчают процессы обучения, консолидацию памяти.

К таким препаратам относится Мексидол (оригинальный этилметилгидроксипиридина сукцинат). Основные эффекты – антиоксидантный, антигипоксикантный, мембранопротекторный и уменьшение глутаматной эксайтотоксичности. Также Мексидол оказывает ноотропный, антиамнестический, анксиолитический и другие эффекты. Преимуществами препарата являются сочетание широты терапевтического эффекта с благоприятным профилем безопасности, отсутствием седативного, миорелаксирующего, стимулирующего действий. Основным преимуществом нейроцитопротектора Мексидола является мультимодальность воздействия, что способствует его эффективному использованию.

Выводы. Мексидол обладает широким спектром фармакологических эффектов, реализуемых на двух уровнях – нейрональном и сосудистом. Он оказывает нейропротекторное, антигипоксическое, противоишемическое, ноотропное, вегетостабилизирующее, стресс-протекторное, анксиолитическое, противосудорожное, дезинтоксикационное, кардиопротекторное, антиатерогенное, геропротекторное действия. Широкое применение препарата в клинической и амбулаторной практике при лечении острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) и хронического нарушения мозгового кровообращения показало, что он является одним из наиболее эффективных препаратов, используемых в терапии этих состояний.

Клиническая эффективность, безопасность применения и хорошая переносимость препарата Мексидол позволяют рекомендовать длительную последовательную терапию в виде инъекций в течение двух недель с последующим переходом на таблетированные формы в течение двух месяцев для лечения пациентов с ХИМ, в том числе с коморбидностью.

Ключевые слова: цереброваскулярные заболевания, хроническая ишемия мозга, нейропротекция, Мексидол, Мексидол ФОРТЕ 250.

Для цитирования: Нургузаев Е.С., Турусбекова С.Т., Нуржанова Р.Б., Митрохин Д.А., Бахытова Н.Б., Демесинова Б.К., Омаров С.А. Цереброваскулярная патология. Нейропротекция. Выбор терапии (обзор литературы) // Медицина (Алматы). 2024;4(240):38-48. doi: 10.31082/1728-452X-2024-240-4-38-48

Контакты: Нургузаев Еркын Смагулович, доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, e-mail: erkinnurgujaev@mail.ru

Contacts: Nurguzhaev Erkin Smagulovich, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Nervous Diseases of Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, e-mail: erkinnurgujaev@mail.ru

Поступила: 12.12.2024
Принята: 20.12.2024

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРЛЫҚ ПАТОЛОГИЯ. НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ.
ТЕРАПИЯНЫ ТАҢДАУ (әдебиеттік шолу)

Е.С. НҰРҒОЖАЕВ, <https://orcid.org/0009-0005-7262-0043>,
 С.Т. ТҰРЫСПЕКОВА, <https://orcid.org/0000-0002-4593-3053>,
 Р.Б. НҰРЖАНОВА, <https://orcid.org/0000-0001-8838-8107>,
 Д.А. МИТРОХИН, <https://orcid.org/0000-0002-2525-2402>,
 Н.Б. БАХЫТОВА, <https://orcid.org/0009-0009-1389-8650>,
 Б.К. ДЕМЕСІНОВА, <https://orcid.org/0000-0002-7302-6178>,
 С.А. ОМАРОВ, <https://orcid.org/0009-0007-1755-3399>

«С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті», Алматы қ.,
 Қазақстан Республикасы

Кіріспе. Соңғы жылдары цереброваскулярлық аурулар (ЦВА) проблемасына қызығушылық артты, бұл осы патологиядан халықтың аурушандығының, мүгедектігінің және өлім-жітімнің жоғары болуына байланысты. Созылмалы ми ишемиясы (ХИМ) – цереброваскулярлық патологияның үдемелі insultсыз формасы болып табылады.

Созылмалы ЦВА клиникалық көрінісінің әртүрлілігі тек әртүрлі генездің когнитивті бұзылыстарымен шектелмейді. Бұл патологиядағы негізгі клиникалық синдромдар: когнитивті бұзылулар, ошақты неврологиялық тапшылық, астениялық жағдайлар, ұйқының бұзылуы, психоэмоционалды бұзылулар (мазасыздық және депрессия) және т.б.

Зерттеу мақсаты. Созылмалы ми ишемиясының патогенезі мен даму факторлары, оның клиникалық көріністері туралы заманауи әдеби деректерді зерттеу негізінде Мексидол препаратының мысалында науқастарда нейропротекторлық терапияның заманауи мүмкіндіктері ұсынылған.

Әдістері. Жүйелі іздеу PubMed, MEDLINE, Google Scholar сияқты электрондық библиографиялық дерекқорларда, электрондық ресурста және созылмалы ми ишемиясы мәселесі бойынша ашық қолжетімді мақалалар бойынша орыс тілді, ағылшын тілді сайттарда, сондай-ақ медициналық журналдардың ресми интернет-беттерінде Мексидол препараты бойынша жүзеге асырылды.

Іздеу шарттары: рандомизацияланған бақыланатын зерттеулер, мета-анализдер және түпнұсқа зерттеулер.

Нәтижелері және талқылауы. ХИМ-ді емдеуде нейропротекторлармен емдеу маңызды орын алады-ми жасушаларының қызметін жақсартуға және тұтастығын қалпына келтіруге арналған препараттар.

Ноотропты препараттар нейрондық пластиканы арттыруға, жүйке жасушаларының бейімделу қабілетін арттыруға және нейрондардағы метаболикалық процестерді жақсарту арқылы олардың зақымдаушы факторларға әсерін азайтуға мүмкіндік береді. Ноотропты препараттар мидың жоғары интегративті функцияларына оң әсер етеді, оқу процестерін, есте сақтауды шоғырландыруды жеңілдетеді.

Мексидолдың негізгі әсерлері антиоксидантты, антигипоксанта және мембраналық тұрақтандырығыш, сондай-ақ глутамат эксцитотоксикалығының төмендеуі болып табылады. Олардың комбинациясының арқасында Мексидол ноотропты, антиамнестикалық, анксиолитикалық және басқа да әсерлерге ие. Препараттың артықшылығы-терапевтік әсердің кеңдігі, жоғары қауіпсіздік профилімен үйлестірілуі, седативті, бұлшықет босаңсытатын, ынталандырушы әсердің болмауы. Антиоксидант пен антигипоксанта Мексидолдың басты артықшылығы – оның тиімді қолданылуына ықпал ететін экспозицияның мультимодальділігі.

Қорытынды. Мексидол екі деңгейде жүзеге асырылатын фармакологиялық әсерлердің кең спектріне ие – нейрондық және тамырлы. Ол нейропротекторлық, антигипоксикалық, ишемияға қарсы, ноотропты, вегетотропты, стрессорға қарсы, анксиолитикалық, антиконвульсанттық, алкогольге қарсы, кардиопротекторлық, антиатерогендік, геропротекторлық әсерлерге ие. Жедел insult пен созылмалы цереброваскулярлық бұзылуларды емдеуде мексидолды клиникалық және амбулаториялық тәжірибеде кеңінен қолдану оның осы жағдайларды емдеуде қолданылатын ең тиімді дәрілердің бірі екенін көрсетті.

Мексидол препаратының клиникалық тиімділігі, қолдану қауіпсіздігі және жақсы төзімділігі химиясы бар науқастарды, соның ішінде қатар жүретін науқастарды емдеу үшін инъекция түрінде ұзақ мерзімді дәйекті терапияны, содан кейін екі айлық таблеткаға ауысуды ұсынуға мүмкіндік береді.

Негізгі сөздер: цереброваскулярлық аурулар, созылмалы ми ишемиясы, нейропротекция, Мексидол, Мексидол ФОРТЕ 250.

Дәйексөз үшін: Нұрғожаев Е.С., Тұрыспекова С.Т., Нұржанова Р.Б., Митрохин Д.А., Бахытова Н.Б., Демесінова Б.К., Омаров С.А. Цереброваскулярлық патология. Нейропротекция. Терапияны таңдау (әдебиеттік шолу) // Медицина (Алматы). 2024;4(240):38-48. doi: 10.31082/1728-452X-2024-240-4-38-48

SUMMARY

CEREBROVASCULAR PATHOLOGY. NEUROPRECTION.
CHOICE OF THERAPY (literature review)

ES NURGUZHAEV, <https://orcid.org/0009-0005-7262-0043>,
 ST TURUSPEKOVA, <https://orcid.org/0000-0002-4593-3053>,
 RB NURZHANOVA, <https://orcid.org/0000-0001-8838-8107>,
 DA MITROKHIN, <https://orcid.org/0000-0002-2525-2402>,
 NB BAKHYTOVA, <https://orcid.org/0009-0009-1389-8650>,
 BK DEMESINOVA, <https://orcid.org/0000-0002-7302-6178>,
 SA OMAROV, <https://orcid.org/0009-0007-1755-3399>

Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan

Introduction. In recent years, there has been an increased interest in the problem of cerebrovascular diseases (CVD), which is associated with the high incidence, disability and mortality of the population from this pathology. Chronic cerebral ischemia (CCI) is one of the leading causes of morbidity, mortality and disability in the Republic of Kazakhstan.

The diversity of the clinical picture of chronic CVD is not limited only to cognitive disorders of various origins. The main clinical syndromes in this pathology are: cognitive impairment, focal neurological deficit, asthenic conditions, sleep disorders, psychoemotional disorders (anxiety and depression), etc.

The purpose of the study. Based on the study of modern literature data on the pathogenesis and factors of the development of clinical manifestations of cerebral ischemia, the modern possibilities of neuroprotective therapy in patients with CCI are presented using the example of the drug Mexidol.

Methods. A systematic search was carried out in such electronic bibliographic databases as PubMed, MEDLINE, Google Scholar, in an electronic resource and on Russian-language, English-language sites for publicly available articles on the problem of chronic cerebral ischemia, as well as on the drug Mexidol on the official Internet pages of medical journals. Search terms: randomized controlled trials, meta-analyses, and original studies.

Results and discussion. An important place in the treatment of CCI is occupied by therapy with neuroprotectors – drugs designed to improve the function and restore the integrity of brain cells.

Nootropic drugs can increase neuronal plasticity, increase the adaptive capabilities of nerve cells and reduce their exposure to damaging factors by improving metabolic processes in neurons. Nootropic drugs have a positive effect on the higher integrative functions of the brain, facilitate learning processes, and memory consolidation.

Such drugs include Mexidol (ethylmethylhydroxypyridine succinate), an original antioxidant and antihypoxant. The main effects of Mexidol are antioxidant, antihypoxant and membrane stabilizing, as well as a decrease in glutamate excitotoxicity. Due to their combination, Mexidol has nootropic, anti-amnesic, anxiolytic and other effects. The advantages of the drug are a combination of the breadth of the therapeutic effect with a high safety profile, the absence of sedative, muscle relaxant, stimulating action. The main advantage of the antioxidant and antihypoxant Mexidol is the multimodality of the effect, which contributes to its effective use.

Conclusions. Mexidol has a wide range of pharmacological effects, realized at two levels – neuronal and vascular. It has neuroprotective, antihypoxic, anti-ischemic, nootropic, vegetotropic, antistress, anxiolytic, anticonvulsant, anti-alcoholic, cardioprotective, antiatherogenic, geroprotective effects. The widespread use of Mexidol in clinical and outpatient practice in the treatment of acute strokes and chronic cerebral circulatory disorders has shown that it is one of the most effective drugs used in the treatment of these.

The clinical efficacy, safety of use and good tolerability of Mexidol make it possible to recommend long-term sequential therapy in the form of injections for two weeks, followed by a transition to tablets for two months, for the treatment of patients with CCI, including those with comorbidity.

Keywords: cerebrovascular diseases, chronic cerebral ischemia, neuroprotection, Mexidol, Mexidol FORTE 250.

For reference: Nurguzhaev ES, Turuspekova ST, Nurzhanova RB, Mitrokhin DA, Bakhytova NB, Demesinova BK, Omarov SA. Cerebrovascular pathology. Neuroprection. Choice of therapy (literature review). *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2024;4(240):38-48. (In Russ.). doi: 10.31082/1728-452X-2024-240-4-38-48

Введение. В последние годы отмечается возросший интерес к проблеме цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), что связано с высокой заболеваемостью, инвалидностью и смертностью населения от этой патологии [1]. Считается, что сосудистые заболевания наносят огромный ущерб экономике, учитывая расходы на лечение, медицинскую реабилитацию, потери в сфере производства.

Хроническая ишемия мозга (ХИМ) – одна из ведущих причин заболеваемости, смертности и инвалидизации в Республике Казахстан. По данным Министерства здравоохранения Республики Казахстан общая заболеваемость среди населения по болезням системы кровообращения (БСК), зарегистрированным в лечебно-профилактических организациях, за последние 20 лет увеличилась почти в три раза. Это может свидетельствовать об улучшении ранней диагностики больных с артериальной гипертензией (АГ) благодаря внедрению скрининговых осмотров взрослого населения, направленных на раннее выявление и предупреждение БСК, но нельзя также не учитывать увеличение абсолютного числа заболевших. В группу БСК входят заболевания, характеризующиеся повышенным артериальным давлением (АД), ишемическая болезнь сердца (ИБС), острый инфаркт миокарда (ОИМ) и ЦВЗ. Количество инсультов в Казахстане ежегодно увеличивается на 1-3%. Предшественниками инсультов зачастую являются хронические нарушения мозгового кровообращения, которые имеют длительное течение и значительную распространенность [2, 3].

Разнообразие клинической картины хронических ЦВЗ не ограничено только когнитивными расстройствами различного генеза. Основными клиническими синдромами при этой патологии являются: когнитивные нарушения (КН), очаговый неврологический дефицит, астенические состояния, нарушения сна, психоэмоциональные расстройства (тревога и депрессия). В основе всех синдромов лежит разобщение связей вследствие диффузного аноксически-ишемического повреждения белого вещества мозга. С позиции синдромологического подхода целесообразно при установлении диагноза у каждого конкретного пациента с хроническим ЦВЗ выделять тот синдром, который является ведущим в данной конкретной ситуации, что позволит значительно лучше осуществить подход к терапии этих состояний.

В последние годы рассматривают два основных патогенетических варианта хронической недостаточности мозгового кровообращения [4-7]. В их основу положены морфологические признаки – характер повреждения и преимущественная локализация. При диффузном двустороннем поражении белого вещества выделяют лейкоэнцефалопатический или субкортикальный бинсвангеровский вариант энцефалопатии. Второй вариант – лакунарный, с наличием множественных лакунарных очагов. Однако на практике нередко встречаются смешанные варианты. На фоне диффузного поражения белого вещества обнаруживают множественные мелкие инфаркты и кисты, в развитии которых, помимо ишемии, важную роль могут играть повторные эпизоды церебральных гипертонических кризов. При гипертонической ангиоэнцефалопатии лакуны могут быть расположены в белом веществе лобной и теменной долей, скорлупе, мо-

сте, таламусе, хвостом ядра [8]. Лакунарный вариант чаще всего обусловлен непосредственной окклюзией мелких сосудов. В патогенезе же диффузного поражения белого вещества ведущую роль играют повторные эпизоды нарушений системной гемодинамики – артериальной гипотензии. Причиной падения АД могут быть неадекватная антигипертензивная терапия, снижение сердечного выброса, например, при пароксизмальных нарушениях сердечного ритма. Также имеют значение упорный кашель, хирургические вмешательства, ортостатическая артериальная гипотензия вследствие вегетососудистой недостаточности. При этом даже незначительное снижение АД может приводить к ишемии в концевых зонах смежного кровоснабжения [9, 10]. Указанные зоны нередко бывают клинически «немыми» даже при развитии инфарктов, что приводит к формированию мультиинфарктного состояния. Основными патогенетическими механизмами формирования любого ЦВЗ являются снижение кровотока и нарушение микроциркуляции (из-за атеросклеротического поражения сосудов или гипертонической васкулопатии), изменение метаболизма нервных клеток в условиях гипоксии, стимуляция апоптоза и истощение антиоксидантных систем. Дефицит глюкозы и кислорода приводит к нарушению ионного баланса, угнетению энергетического метаболизма и синтеза белков, нейротрансмиттеров и других веществ, необходимых для нормального функционирования нервной ткани.

В настоящее время хорошо изучены многие этапы как раннего, так и отсроченного ишемического повреждения мозговой ткани [11]. К основным причинам возникновения хронических ЦВЗ относят АГ с поражением артерий мелкого калибра, атеросклеротическое повреждение сосудов, приводящее к нарушению проходимости крупных вне- и внутричерепных артерий, изменения коагулирующих и реологических свойств крови со склонностью к тромбообразованию, сахарный диабет (СД). Намного реже основным заболеванием является ревматизм, узелковый полиартериит, системная красная волчанка, гигантоклеточный артериит, мигрень и генетически обусловленные заболевания. Длительно сохраняющаяся АГ приводит к морфологическим изменениям церебральных сосудов, что предрасполагает к развитию как острых (ишемический (ИИ) и геморрагический инсульт), так и хронических нарушений мозгового кровообращения [12–18]. Церебральные расстройства у больных АГ весьма разнообразны и включают в себя двигательные, когнитивные, эмоциональные и психосенсорные нарушения, которые могут приводить к социально-бытовой дезадаптации. Неврологические расстройства у пациентов с АГ могут быть вызваны поражением головного мозга, а также сочетанными заболеваниями. Атеросклеротические стенозы магистральных артерий головы (МАГ), а также внутричерепных артерий – еще одна важная причина расстройств мозгового кровообращения. Характерным для таких больных является сочетание повторных эпизодов острой церебральной ишемии и прогрессирующего поражения вещества головного мозга. И хотя бессимптомные стенозы сонных артерий имеют относительно благоприятный прогноз в отношении развития мозгового инсульта, установлено, что даже безинсультное течение стеноза внутренней сонной артерии сопровождается про-

грессирующими когнитивными расстройствами. Ведущим механизмом поражения мозгового вещества в этой ситуации можно считать микроэмболии фрагментами распадающейся атеросклеротической бляшки. Риск эмболизации церебральных артерий возрастает при повышении агрегации форменных элементов, вязкости крови с тенденцией к гиперкоагуляции [19].

Следующим по значимости после АГ фактором риска развития нарушений мозгового кровообращения является сахарный диабет (СД). В последние десятилетия распространение СД в популяции приобрело эпидемический характер: к 2030 г., по данным ВОЗ, число таких больных в мире возрастет до 552 млн, при этом более 90% составят больные СД 2-го типа [20]. В России в 2011 г. количество пациентов с СД достигало 12,5 млн – это почти 10% популяции. Столь значительная распространенность СД сочетается с высокой заболеваемостью, инвалидизацией и летальностью пациентов. Основной причиной летальности при СД 2-го типа являются сосудистые осложнения, в том числе цереброваскулярные – острые нарушения мозгового кровообращения и хроническая ишемия мозга (ХИМ) [21]. Также отмечено, что у пациентов с СД хуже протекает процесс восстановления после инсульта. Рассматривается связь СД с увеличением частоты постинсультной деменции, В. Sensori и соавт. подчеркивают, что причиной этого может быть характерное для СД поражение церебральных сосудов, что ухудшает восстановление после инсульта, а также обусловленный гипергликемией тканевой ацидоз, усиливающий повреждение нейронов в острую фазу. В развитии инсульта при СД ведущая роль принадлежит ХИМ. Существенную роль в развитии ХИМ при СД играет патология МАГ (сонных и позвоночных), которые при СД быстро поражаются атеросклерозом. Доказано, что СД и гипергликемия без СД (например, предиабет) являются независимыми факторами риска развития системного атеросклероза с поражением сосудов различной локализации, в том числе мозговых. Для СД характерно системное поражение сосудов микроциркуляторного русла (микроангиопатия), которое сопровождается развитием нарушений микроциркуляции в органе-мишени, включая головной мозг. Микроангиопатия мозговых сосудов усугубляет метаболические нарушения, развивающиеся при ХИМ, и повышает риск возникновения деменции, при этом отмечается значимое повышение риска развития болезни Альцгеймера [22].

Цель исследования – на основании изучения современных литературных данных о патогенезе и факторах развития ХИМ, ее клинических проявлениях, представить современные возможности нейропротекторной терапии у больных ХИМ, на примере препарата Мексидол.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Систематический поиск осуществлен в таких электронных библиографических базах данных, как PubMed, MEDLINE, Google Scholar, в электронных ресурсах на русскоязычных и англоязычных сайтах по опубликованным в открытом доступе статьям по проблеме ХИМ, а также по препарату Мексидол на официальных интернет-страницах медицинских журналов. Условия поиска:

рандомизированные контролируемые исследования, метаанализы и оригинальные исследования.

Для ранней диагностики ХИМ, помимо стандартного неврологического и соматического обследования, необходимы современные лабораторные и нейровизуализационные методы исследования, которые позволяют выявить и подтвердить сосудистый характер заболевания, определить связь имеющихся клинических нарушений с поражением головного мозга. Среди инструментальных методов диагностики наиболее информативными являются: компьютерная томография (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, ультразвуковая доплерография экстра- и интракраниальных сосудов головы, ультразвуковое дуплексное сканирование магистральных артерий головы. Из лабораторных методов диагностики большое значение имеют общий анализ крови, мочи, уровень глюкозы, общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП и триглицеридов. Также важно регулярно проводить ЭКГ, измерять АД; при нестабильности АД рекомендуется суточное мониторирование, поскольку весьма значимым фактором риска развития немых инфарктов, микрокровоизлияний и сосудистой лейкоэнцефалопатии является АГ [23, 24]. Поэтому у пациентов с клиническими или нейрорадиологическими признаками ХИМ особое внимание следует уделить контролю АД.

Нейровизуализация (МРТ головного мозга) – обязательный компонент диагностики КН, который позволяет выявить атрофические изменения в гиппокампе и височной доле головного мозга, лакунарные инфаркты, перивентрикулярный и субкортикальный лейкоареоз, постинсультные нарушения, а также опухоли, хроническую субдуральную гематому и др. [25–27].

При осмотре в беседе с больным важно выявлять симптомы легких когнитивных расстройств в виде сложности при запоминании новой информации, снижения концентрации внимания, затруднения при выполнении сложных задач, забывчивости. Сложности в подборе слов при беседе могут проявляться, например, в виде затруднений в использовании нужного слова или повторе слов. Трудности в запоминании имен и фамилий, а также отсутствие ясности мышления могут быть симптомами начинающихся когнитивных расстройств на фоне ХИМ. Обязательным для пациентов с ХИМ является нейропсихологическое тестирование с использованием диагностических шкал для определения степени выраженности КН. Для этого применяются нейропсихологические тесты: Монреальская шкала оценки когнитивных функций – Montreal Cognitive Assessment (MoCA), которая в настоящее время является общепринятой и дает возможность выявления на ранних стадиях недементных нарушений (легких и умеренных КН) с точностью более 80%; Краткая шкала оценки психического статуса – Mini-Mental State Examination (MMSE), к сожалению включает недостаточное число проб на внимание и управляющие функции (планирование и контроль), которые чаще всего страдают на ранних стадиях ХИМ; Шкала оценки болезни Альцгеймера – Когнитивная субшкала (ADAS-Cog) [28].

ХИМ имеет весьма многообразную клиническую картину, к ее симптомам относятся различные двигательные, дискоординационные, экстрапирамидные расстройства, психоэмоциональные нарушения, ухуд-

шение памяти и внимания. Как правило, ХИМ имеет прогрессирующее течение, отличается стадийностью, наличием и присоединением разнообразных неврологических синдромов. У больных на ранних стадиях заболевания отмечается большое количество жалоб на ухудшение памяти и внимания, число которых по мере развития когнитивного дефицита постепенно уменьшается; выявляется специфическая закономерность: чем больше страдают когнитивные функции (КФ), тем меньше жалоб у пациента.

Для клинической картины ХИМ характерно:

1) прогрессирующее нарастание КН (снижение памяти, концентрации внимания) с постепенным нарастанием депрессивных проявлений, потерей интереса к жизни вплоть до деменции, которые проявляются личностными изменениями с социально-трудовой и бытовой дезадаптацией;

2) дискоординаторные и разнообразные двигательные нарушения различной генеза и характера в виде снижения мышечной силы в конечностях и легких парезов;

3) экстрапирамидные проявления по типу синдрома Паркинсона в виде олигобрадикинезии, гипомимии, ахейрокинеза, повышение мышечного тонуса по экстрапирамидному типу или различного рода гиперкинетические проявления;

4) наличие псевдобульбарного (насилованный смех и плач, симптомы орального автоматизма) или бульбарного синдромов;

5) нарушение функций тазовых органов.

Одним из основных проявлений ХИМ являются когнитивные расстройства, которые прогрессируют и в зависимости от стадии заболевания сочетаются с различными психоэмоциональными, психоорганическими проявлениями и другими неврологическими синдромами.

Когнитивные нарушения в настоящее время признаются одним из основных клинических проявлений ХИМ, они выявляются в виде легкой когнитивной дисфункции уже в I стадии и нарастают к III стадии в виде выраженных когнитивных или дементных расстройств.

Выделяют три стадии ХИМ:

1 стадия: преобладают признаки астено-невротического синдрома в виде головных болей, головокружения, шума в ушах или голове, шаткости при ходьбе, быстрого снижения памяти и концентрации внимания, нарушений сна, т.е. проявляются легкими КН;

2 стадия: умеренные когнитивные расстройства, сопровождающиеся более выраженными нарушениями памяти (нарушения концентрации внимания, мышления, способности планировать), психоэмоциональными расстройствами (депрессия, повышенная раздражительность, психоэмоциональная лабильность), нарушениями координации движений. Страдает способность к обучению и восприятию нового, снижается умственная и физическая работоспособность;

3 стадия: выраженные когнитивные расстройства, вплоть до деменции, сопровождаются грубыми нарушениями памяти, снижением критики, выраженными психоэмоциональными проявлениями, снижением жизненной активности, псевдобульбарными, пирамидными и дискоординаторными расстройствами с нарушением функции тазовых органов; утрачивается способность к

самообслуживанию, больные нуждаются в постороннем уходе [29].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основным компонентом терапии, направленной на улучшение самочувствия пациентов с ХИМ и улучшение качества их жизни, являются препараты, воздействующие на мозговое кровообращение на микроциркуляторном уровне (вазоактивные средства), препараты, улучшающие обменные процессы в головном мозге (ноотропные средства), а также важное место в лечении ХИМ занимает терапия нейроцитопротекторами – препаратами, призванными улучшать функцию головного мозга и восстанавливать целостность клеток.

Нейроцитопротекторы позволяют повысить нейрональную пластичность, увеличить адаптационные возможности нервных клеток и снизить их подверженность воздействию повреждающих факторов за счет улучшения обменных процессов в нейронах. Нейроцитопротекторные препараты оказывают позитивное влияние на высшие интегративные функции мозга, облегчают процессы обучения, консолидацию памяти [30].

К таким препаратам относится Мексидол (оригинальный этилметилгидроксипиридина сукцинат) – антиоксидант, антигипоксикант и мембранопротектор [31, 32]. Мексидол состоит из двух связанных и функционально значимых соединений: этилметилгидроксипиридина и сукцината, сочетание которых обуславливает его мультимодальные свойства [33-35]. Основные эффекты – антиоксидантный, антигипоксикантный, мембранопротекторный и уменьшение глутаматной эксайто-токсичности [33, 34, 36, 37]. Также препарат оказывает ноотропный, антиамнестический, анксиолитический и другие эффекты [32, 35]. Эффективность Мексидола у пациентов с острой и хронической цереброваскулярной патологией продемонстрирована в ряде клинических исследований. Преимуществами препарата являются сочетание широты терапевтического эффекта с благоприятным профилем безопасности, отсутствие седативного, миорелаксирующего или стимулирующего действий [35, 37-39].

Так, в 2015 году было проведено клиническое исследование эффективности и безопасности применения Мексидола в новых терапевтических дозах у пациентов с ХИМ. Результаты этого исследования достоверно свидетельствовали о его клинической эффективности и безопасности применения у больных с ХИМ. Препарат оказывал выраженное влияние на регресс двигательных расстройств, психоэмоциональных нарушений, а также улучшал качество жизни пациентов с ХИМ [40].

Исследование по изучению эффективности и безопасности последовательного применения Мексидола и Мексидол ФОРТЕ 250 у больных с ХИМ на фоне АГ и атеросклероза, где использовалась эффективная последовательная схема терапии: парентеральная форма в начале лечения – по 500 мг в/в капельно в течение 14 дней, с последующим переходом на таблетированную форму Мексидол ФОРТЕ 250 по 750 мг в сутки (по 1 таблетке 3 раза в день) на протяжении 60 дней, показала, что такая схема позволяет максимально раскрыть терапевтический потенциал препарата. Наиболее значимая положительная динамика была отмечена по модифици-

рованному опроснику субъективных неврологических симптомов, шкале астении MFI-20 и шкале Тинетти. Эти результаты согласуются с изменениями выраженности эмоциональных нарушений по шкале HADS, общий балл по которой снизился на 20% ко второму визиту и на 33% – к четвертому по сравнению с исходным уровнем. Улучшение КФ также было статистически достоверно, при этом максимальная динамика отмечена в отношении зрительно-конструктивных навыков (прирост на 19%), внимания (на 18%) и памяти (на 25%). Дополнительным косвенным признаком эффективности терапии Мексидолом может являться высокая приверженность пациентов лечению, равная 100%. Этому, безусловно, способствовала новая двойная дозировка Мексидол ФОРТЕ 250 – 250 мг в одной таблетке, что значительно упрощает режим фармакотерапии (всего 1 таблетка 250 мг на прием вместо 2 таблеток по 125 мг) и высокая оценка по шкале общего клинического впечатления врача (93,3%) [41].

По данным международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования оценки эффективности и безопасности последовательной терапии пациентов с ХИМ препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 (исследование МЕМО – Мексидол – хроническая ишемия МОЗга), которое было проведено в 15 клинических центрах, расположенных на территории Российской Федерации и Республики Узбекистан, с участием 318 пациентов в возрасте от 40 до 90 лет, была представлена клиническая эффективность длительной последовательной терапии препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 [42].

В ходе исследования оценивались нейропсихологические показатели по шкале MoCA до начала лечения, после завершения парентерального курса, на 44-й и 75-й дни терапии, а также по тесту замены цифровых символов, опроснику качества жизни SF-36, шкалы субъективной оценки астении MFI-20, опроснику вегетативных нарушений Вейна, шкалы тревоги Бека, шкалы двигательной активности Тинетти.

По результатам исследования было выявлено:

- Достоверное улучшение и нормализация КФ: +4,22 балла по шкале MoCA с суммарным баллом 26,22 – норма (2,17 балла в группе Плацебо и суммарный балл 24,17 обозначает наличие КН).
- +8 баллов по тесту замены цифровых символов (+5 баллов в группе Плацебо);
- Достоверное снижение выраженности астении: -8,33 балла по шкале MFI-20 (-4,8 балла в группе Плацебо);
- Достоверное снижение уровня тревоги: -3,00 балла по шкале Бека (-1,00 балл в группе Плацебо);
- Достоверное снижение уровня вегетативных проявлений: -5,00 баллов по шкале Вейна (-2,00 балла в группе Плацебо);
- Достоверное снижение выраженности нарушений равновесия и ходьбы: +3,00 балла по шкале Тинетти (+1,00 балл в группе Плацебо);
- Достоверное улучшение качества жизни: +5,00 баллов по опроснику SF-36 (+1,00 балл в группе Плацебо);
- Благоприятный профиль безопасности длительной последовательной терапии (сопоставимый с Плацебо).

Результаты проведенного исследования убедительно

свидетельствуют о высокой клинической эффективности длительной последовательной терапии препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 у пациентов с ХИМ разного возраста и о безопасности препарата, сопоставимой с плацебо. В ходе исследования была доказана превосходящая эффективность терапии препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 над плацебо.

Было показано, что терапия Мексидолом приводит к значимому регрессу выраженности таких важных проявлений ХИМ, как когнитивные, эмоциональные, вегетативные и двигательные нарушения. Одновременный значимый регресс всех основных клинических проявлений ХИМ является важным аргументом в пользу того, что терапия препаратом оказывает влияние на патогенетические основы хронического сосудистого поражения головного мозга, не ограничиваясь симптоматическим улучшением. Результаты статистического анализа частоты возникновения НЯ, показателей лабораторных анализов и физикального обследования продемонстрировали отсутствие значимых различий между сравниваемыми группами по основным показателям безопасности, что свидетельствует о хорошей переносимости последовательной терапии препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250, и о профиле безопасности, сопоставимом с плацебо, в том числе у пациентов, получавших препараты базисной терапии (антиагреганты, антигипертензивные, гиполипидемические) [42].

Таким образом, клиническая эффективность, безопасность применения и хорошая переносимость позволяют рекомендовать применение Мексидола в повседневной практике для лечения пациентов с ХИМ в качестве средства патогенетической терапии когнитивных, эмоциональных, вегетативных и двигательных нарушений. Применение препарата Мексидол у пациентов с ХИМ обеспечивает восстановление когнитивных функций, улучшение концентрации внимания, снижение тревоги, астении и вегетативных нарушений, а также улучшение показателей ходьбы и равновесия, однако эффекты препарата не ограничиваются симптоматическим улучшением, а оказывают влияние на патогенетические основы хронического сосудистого поражения головного мозга [30, 42, 43].

ВЫВОДЫ

Цереброваскулярная патология, как острая, так и хроническая, на настоящий момент сохраняет свою актуальность во всем мире и имеет тенденцию к распространению. Количество инсультов, предшественниками которых зачастую являются хронические нарушения мозгового кровообращения, в Казахстане ежегодно увеличивается на 1-3%.

Основной клинической формой проявления цереброваскулярной патологии является ХИМ, которая может сопровождать церебральные катастрофы либо иметь безынсультное течение.

Нейропротекция, как дополнение к основной терапии ХИМ (антиагрегантной, антигипертензивной и гиполипидемической), показала высокую эффективность. При этом следует отдавать предпочтение нейроцитопротекторным препаратам с мультимодальным действием.

Многочисленные клинические исследования, включая результаты крупного рандомизированного плацебо-

бо-контролируемого клинического исследования МЕМО, подтвердили клиническую эффективность и безопасность Мексидола, что позволяет утверждать, что он является оптимальным нейроцитопротектором. Мексидол обладает мультимодальным действием, и широким спектром фармакологических эффектов, которые реализуются на двух уровнях: нейрональном и сосудистом.

Для достижения максимального терапевтического эффекта Мексидола следует придерживаться схемы длительной последовательной терапии, состоящей из двух этапов: парентерального и перорального. Начинать следует с инъекций Мексидола по 500 мг, разведенных в 100 мл физиологического раствора, внутривенно капельно 1 раз в сутки в течение 14 дней с последующим переходом на таблетированную форму Мексидол ФОРТЕ 250 по 250 мг 3 раза в сутки в течение 2 месяцев. Курс лечения желательно повторять дважды в год. Широкое применение Мексидола в клинической и амбулаторной практике при лечении ОНМК и ХИМ доказывает, что он является

одним из наиболее эффективных препаратов, используемых в терапии этих состояний.

Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

При проведении данной работы не было получено финансирования от сторонних организаций или медицинских представителей. Авторы не получали гонорар за исследование. Статья опубликована при поддержке ООО «Векторфарм».

Вклад авторов

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования; одобрении, анализе и обработке данных; написании первого варианта статьи; окончательном утверждении статьи для печати.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Крылов В.В. Снижение смертности и инвалидности от сосудистых заболеваний мозга в Российской Федерации // Неврологический вестник. 2007;39(1):128-33
2. Жаркинбекова Н.А. Хроническая ишемия мозга: обзор публикаций, патогенетические подходы к терапии // Медицина (Алматы) 2020;3-4(213-214):64-73
3. Ахметжанова З.Б., Медуханова С.Г., Жумабаева Г.К., Адильбеков Е.Б. Инсульт в Казахстане // Нейрохирургия и неврология Казахстана. 2019; 2(50).
4. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Гудкова В.В., Алехин А.В. Хроническая недостаточность мозгового кровообращения. В: Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И., А.Б. Гехт. Неврология: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. С. 637-656.
5. Alvarez XA, Ruether E, Moessler H. Efficacy of cerebrolysin in moderate to moderately severe Alzheimer's disease. In: Research and practice in Alzheimer's disease. Vol. 5. Paris: Serdi Publishing, New York: Springer Publishing Company; 2001. 179-86 p.
6. Szapary L, Horvath B, Marton Z, et al. Hemorheological disturbances in patients with chronic cerebrovascular diseases // Clin Hemorheol Microcirc. 2004;31(1):1-9.
7. Erkinjuntti T, Roman G, Gauthier S, et al. Emerging therapies for vascular dementia and vascular cognitive impairment // Stroke. 2004 Apr;35(4):1010-7. Epub 2004 Mar 4.
8. Преображенская И.С., Яхно Н.Н. Болезнь Альцгеймера: патогенез, клиника, лечение // Русский медицинский журнал. 2002;10(25): 1143-7
9. Скворцова В.И. Снижение заболеваемости, смертности и инвалидности от инсультов в Российской Федерации. Материалы II Российского Международного конгресса «Цереброваскулярная патология и инсульт». 17–20 сентября 2007 г., Инсульт, спец. выпуск. Санкт Петербург; 2007. 25-29 с.
10. Sachdev P.S., Brodaty H, Valenzuela M.J, et al. The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment in stroke and TIA patients // Neurology. 2004 Mar 23;62(6):912-9.

REFERENCES

1. Gusev EI, Skvortsova VI, Krylov VV. Reduction of mortality and disability from brain vascular diseases in the Russian Federation. *Nevrologicheskii vestnik = Neurological Bulletin*. 2007; 39(1):128-33. (In Russ.)
2. Zharkinbekova NA. Chronic cerebral ischemia: review of published works, pathogenetic approaches to therapy. *Meditina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2020;3-4(213-214):64-73 (In Russ.). DOI: 10.31082/1728-452X-2020-213-214-3-4-64-73
3. Akhmetzhanova ZB, Medukhanova SG, Zhumabaeva GK, Adilbekov EB. Stroke in Kazakhstan. *Neirokhirurgiya i nevrologiya Kazakhstana = Neurosurgery and Neurology of Kazakhstan*. 2019;2(50). (In Russ.)
4. Skvortsova VI, Stakhovskaya LV, Gudkova VV, Alekhine AV. *Khronicheskaya nedostatochnost mozgovogo krovoobrashcheniya* [Chronic cerebral circulatory insufficiency]. In: Gusev E.I., Kononov A.N., Skvortsova V.I., A.B. Gekht. *Neurology: National Guide*. Moscow: GEOTAR-Media; 2010:637-656
5. Alvarez XA, Ruether E, Moessler H. Efficacy of cerebrolysin in moderate to moderately severe Alzheimer's disease. In: Research and practice in Alzheimer's disease. Vol. 5. Paris: Serdi Publishing, New York: Springer Publishing Company; 2001:179-86
6. Szapary L, Horvath B, Marton Z, et al. Hemorheological disturbances in patients with chronic cerebrovascular diseases. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2004;31(1):1-9
7. Erkinjuntti T, Roman G, Gauthier S, et al. Emerging therapies for vascular dementia and vascular cognitive impairment. *Stroke*. 2004 Apr;35(4):1010-7. Epub 2004 Mar 4
8. Preobrazhenskaya IS, Yakhno NN. Alzheimer's disease: pathogenesis, clinic, treatment. *Russkii meditsinskii zhurnal = Russian Medical Journal*. 2002;10(25): 1143-7. (In Russ.)
9. Skvortsova VI. Reduction of morbidity, mortality and disability from strokes in the Russian Federation. *Materialy II Rossiiskogo Mezhdunarodnogo kongressa «Tserebrovaskulyarnaya patologiya i insult»*. 17–20 sentyabrya 2007 g., *Insul't, spetsvyypusk* [Proceedings of the II Russian International Congress «Cerebrovascular pathology and stroke». September 17-20, 2007, Stroke, special issue]. Saint Petersburg; 2007. P. 25-9]

11. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. Москва: Медицина; 2003. 320 с.
12. Стуров Н.В., Манякин И.С., Басова Е.А. Сосудистая энцефалопатия при артериальной гипертензии как сочетание когнитивных нарушений и органического поражения головного мозга // Трудный пациент. 2011;9(1):26-9
13. Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А., Яхно Н.Н. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге. В кн.: Яхно Н.Н., Штульман Д.Р., редакторы. Болезни нервной системы: руководство для врачей. Москва; 2003. 275 с.
14. Парфенов В.А. Дифференциальный диагноз и лечение дисциркуляторной энцефалопатии // Consilium Medicum. 2013;(9):28-32
15. Захаров В.В., Вахнина Н.В. Когнитивные нарушения при цереброваскулярных заболеваниях // Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. 2014;(1):14-22
16. Табеева Г.Р. Головная боль: руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 188 с.
17. Головачева В.А., Парфенов В.А. Хроническая ежедневная головная боль под маской дисциркуляторной энцефалопатии // Медицинский совет. 2015;(2):72-7
18. Замерград М.В. Головокружение у пациентов с диагнозом дисциркуляторная энцефалопатия // Медицинский совет. 2014;(5): 22-6
19. Пизова Н.В., Дружинин Д.С. Патогенез и лечение хронических ишемических цереброваскулярных заболеваний // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010; 2(4):36-41. doi: 10.14412/2074-2711.2010-114.27
20. Diabetes Atlas. 51th edition. International Diabetes Federation; 2011.
21. Bloomgarden ZT. Cardiovascular disease in diabetes // Diabetes Care. 2008 Jun;31(6):1260-6. doi: 10.2337/dc08-zb06
22. Шишкова В, Зотова Л, Шкловский В. Цереброваскулярные осложнения у больных с сахарным диабетом // Врач. 2013;(9): 21-5
23. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M et al. Heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from the American Heart Association // Circulation. 2015;131(4):29-322
24. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, Braun LT, Bravata DM, Chaturvedi S et al. Guidelines for the primary prevention of stroke. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // Stroke. 2014; 45(12):3754-3832.
25. Saini M, Ikram K, Hilal S, Qiu A, Venketasubramanian N, Chen C. Silent stroke: not listened to rather than silent // Stroke. 2012 Nov;43(11):3102-4. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.666461. Epub 2012 Sep 4. PMID: 22949470
26. Gupta A, Giambrone AE, Gialdini G, Finn C, Delgado D, Gutierrez J, Wright C, Beiser AS, Seshadri S, Pandya A, Kamel H. Silent Brain Infarction and Risk of Future Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis // Stroke. 2016 Mar;47(3):719-25. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.011889. PMID: 26888534; PMCID: PMC4766016 13
27. Saini M, Ikram K, Hilal S, Qiu A, Venketasubramanian N, Chen C. Silent stroke: not listened to rather than silent // Stroke. 2012 Nov;43(11):3102-4. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.666461. Epub 2012 Sep 4. PMID: 22949470
28. Яхно Н.Н., Локшина А.Б., Захаров В.В. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии // Клиническая геронтология. 2005;11(9):38-39
29. Нургужаев Е.С., Турусбекова С.Т., Нуржанова Р.Б., Бахытова Н.Б., Сраилова К.Б., Демесинова Б.К. Хроническая ишемия мозга: от диагноза к патогенетической терапии (обзор литературы) // Медицина (Алматы). 2024;1(237):50-58
10. Sachdev P.S., Brodaty H, Valenzuela M.J, et al. The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment in stroke and TIA patients. *Neurology*. 2004 Mar 23;62(6):912-9
11. Gusev E.I., Skvortsova V.I. *Ishemiya golovnogo mozga* [Cerebral ischemia]. Moscow: Meditsina; 2003:320
12. Sturov NV, Manyakin IS, Basova EA. Vascular encephalopathy at arterial hypertension as a combination of cognitive impairment and organic brain damage. *Trudnyi patsient = Difficult patient*. 2011;9(1):26-9. (In Russ.)
13. Damulin IV, Parfenov VA, Skoromets AA, Yakhno NN. Circulatory disorders in the brain and spinal cord. In: Yakhno NN, Shtul'man DR, editors. *Bolezni nervnoi sistemy. Rukovodstvo dlya vrachei* [Diseases of the nervous system. A guide for physicians]. Moscow; 2003:275
14. Parfenov VA. Differential diagnosis and treatment of dyscirculatory encephalopathy. *Consilium Medicum*. 2013;(9):28-32. (In Russ.)
15. Zakharov VV, Vakhnina NV. Cognitive impairment in cerebrovascular diseases. *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya i psikhiatriya = Effective pharmacotherapy. Neurology and psychiatry*. 2014;(1):14-22. (In Russ.)
16. Tabeeva GR. *Golovnaya bol'*. *Rukovodstvo dlya vrachei* [Headache. A guide for physicians]. Moscow: GEOTAR-Media; 2014:188
17. Golovacheva VA, Parfenov VA. Chronic daily headache under the guise of dyscirculatory encephalopathy. *Meditsinskii sovet = Medical Council*. 2015;(2): 72-7. (In Russ.)
18. Zamergrad MV. Dizziness in patients diagnosed with dyscirculatory encephalopathy. *Meditsinskii sovet = Medical Council*. 2014;(5):22-6. (In Russ.)
19. Pizova NV, Druzhinin DS. Chronic ischemic cerebrovascular diseases: pathogenesis and treatment. *Nevrologiya, neuropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2010;2(4): 36-41. (In Russ.)). doi: 10.14412/2074-2711.2010-114.27
20. Diabetes Atlas. 51th edition. International Diabetes Federation; 2011.
21. Bloomgarden ZT. Cardiovascular disease in diabetes. *Diabetes Care*. 2008 Jun;31(6):1260-6. doi: 10.2337/dc08-zb06
22. Shishkova V, Zotova L, Shklovskii V. Cerebrovascular complications in patients with diabetes mellitus. *Vrach = Vrach*. 2013;(9):21-5. (In Russ.)
23. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M et al. Heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(4):29-322
24. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, Braun LT, Bravata DM, Chaturvedi S et al. Guidelines for the primary prevention of stroke. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014; 45(12):3754-3832
25. Saini M, Ikram K, Hilal S, Qiu A, Venketasubramanian N, Chen C. Silent stroke: not listened to rather than silent. *Stroke*. 2012 Nov;43(11):3102-4. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.666461. Epub 2012 Sep 4. PMID: 22949470
26. Gupta A, Giambrone AE, Gialdini G, Finn C, Delgado D, Gutierrez J, Wright C, Beiser AS, Seshadri S, Pandya A, Kamel H. Silent Brain Infarction and Risk of Future Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2016 Mar;47(3):719-25. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.011889. PMID: 26888534; PMCID: PMC4766016 13
27. Saini M, Ikram K, Hilal S, Qiu A, Venketasubramanian N, Chen C. Silent stroke: not listened to rather than silent. *Stroke*. 2012 Nov;43(11):3102-4. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.666461. Epub 2012 Sep 4. PMID: 22949470

30. Антипенко Е.А., Шулындин А.В., Беляков К.М. Нейрометаболическая терапия умеренных когнитивных расстройств у пациентов с хронической ишемией головного мозга // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2024;124(3):1–10. <https://doi.org/10.17116/jnevro20241240311>
31. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;112(12):86–90
32. Федоров В.Н., Петровский А.К., Вдовиченко В.П., Захарова М.Н., Аршинов А.В. Проблемы классификации и характеристика нейротропных средств, применяемых для терапии нарушений мозгового кровообращения // Журнал «Медицинская этика». 2022;10(1):25–33
33. Громова О.А., Торшин И.Ю., Стельмашук Е.В. и соавт. Изучение нейропротективного действия мексидола на клеточной модели глутаматного стресса // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(12):71–77. <https://doi.org/10.17116/jnevro201711712171-77>
34. Шулькин А.В. Современные представления об антигипоксическом и антиоксидантном эффектах мексидола // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2018;118(12-2):87–93. <https://doi.org/10.17116/jnevro201811812287>
35. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;112(12):86–90
36. Громова О.А., Торшин И.Ю., Федотова Л.Э. Геронтоинформационный анализ свойств молекулы Мексидола // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(4):46–54
37. Громова О.А., Торшин И.Ю., Сардарян И.С. и др. Сравнительный хемореактомный анализ Мексидола // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2017;117(1-2):75–83. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171171275-84>
38. Воронина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;112(12):86–90.
39. Журавлева М.В., Прокофьев А.Б., Сереброва С.Ю. и др. Эффективность и безопасность применения этилметилгидроксипиридина сукцината у пациентов с хронической ишемией головного мозга // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020;120(6):119–124. <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120061119>
40. 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(2-1):71–74. doi: 10.17116/jnevro20151152171-74
41. 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;119:939–45. doi.org/10.17116/jnevro201911909139
42. Федин А.И., Захаров В.В., Танащян М.М., Чуканова Е.И., Маджидова Е.Н., Щепанкевич Л.А., Остроумова О.Д. Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования оценки эффективности и безопасности последовательной терапии пациентов с хронической ишемией мозга препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 (исследование MEMO) // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021;121(11):7–16. <https://doi.org/10.17116/jnevro20211211117>
43. http://register.ndda.kz/category/search_prep
28. Yakhno NN, Lokshina AB, Zakharov VV. Mild and moderate cognitive impairment in cerebrovascular insufficiency. *Klinicheskaya gerontologiya = Clinical Gerontology*. 2005;11(9):38–39. (In Russ.)
29. Nurguzhaev ES, Turuspekova ST, Nurzhanova RB, Bahytova NB, Srailova KB, Demesinova BK. Chronic cerebral ischemia: from diagnosis to pathogenetic therapy (literature review). *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2024;1(237):50–58. (In Russ.). doi: 10.31082/1728-452X-2024-237-1-50-58
30. Antipenko EA, Shulyndin AV, Belyakov KM. Neurometabolic therapy of mild cognitive impairment in patients with chronic cerebral ischemia. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(3):42–51. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202412403142>
31. Voronina TA. Mexidol: the spectrum of pharmacological effects. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2012;112(12):86–90. (In Russ.). PMID: 23461005
32. Fedorov VN, Petrovsky AK, Vdovichenko VP, Zakharova MN, Arshinov A V. Problems of classification and characteristics of neurotropic agents used for the treatment of cerebral circulatory disorders. *Zhurnal «Meditsinskaya etika» = Journal "Medical Ethics"*. 2022;10 (1):25–33. (In Russ.)
33. Gromova OA, Torshin IYu, Stelmashuk EV. et al. To study the neuroprotective effect of Mexidol on a cellular model of glutamate stress. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(12):71–77. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201711712171-77>
34. Shchulkin AV. Modern ideas about the antihypoxic and antioxidant effects of Mexidol. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. Special issues. 2018;118(12-2):87–93. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201811812287>
35. Voronina TA. Mexidol: spectrum of pharmacological effects. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2012;112(12):86–90. (In Russ.)
36. Gromova OA, Torshin IYu, Fedotova LE. Geriatric information analysis of the molecular properties of Mexidol. *Nevrologiya, neiropsikhiatriia, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psycho somatics*. 2017;9(4):46–54. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-4-46-54>
37. Gromova OA, Torshin IYu, Sardaryan IS, et al. Comparative chemoreactomic analysis of Mexidol. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. Special issues. 2017;117(1-2):75–83. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20171171275-84>
38. Voronina TA. Mexidol: spectrum of pharmacological effects. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2012;112(12):86–90. (In Russ.)
39. Zhuravleva MV, Prokofiev AB, Serebrova SYu. et al. Efficacy and safety of ethylmethylhydroxypyridine succinate in patients with chronic cerebral ischemia. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(6):119–124. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120061119>
40. Chukanova EI, Chukanova AS, Mamayeva KhI. The results of the study of the efficacy and safety of mexidol in patients with chronic cerebral ischemia. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2015;115(2-1):71–74. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro20151152171-74

41. Chukanova EI, Chukanova AS. Efficacy and safety of the drug mexidol FORTE 250 as part of sequential therapy in patients with chronic ischemia of the brain. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova = S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(9):39-45. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201911909139>

42. Fedin AI, Zakharov VV, Tanashyan MM, Chukanova EI, Madzhidova EN, Shchepankevich LA, Ostroumova OD. 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 nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(11):7–16. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202112>

43. Available from: http://register.ndda.kz/category/search_prep

Сведения об авторах:

Нургужаев Еркын Смагулович, доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, e-mail: erkinnurgujaev@mail.ru;

Туруспекова Сауле Тлеубергеновна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой нервных болезней НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, e-mail: doctorsaule@mail.ru;

Нуржанова Роза Балтабаевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры нервных болезней НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, e-mail: alt-93@mail.ru;

Митрохин Дмитрий Алексеевич, доцент кафедры нервных болезней КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, e-mail: drdmitry.m@gmail.com;

Бахытова Нургуль Бауыржановна, магистрант кафедры нервных болезней НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, e-mail: bahytova95n@mail.ru;

Демесинова Баян Косболовна, ассистент кафедры нервных болезней НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, e-mail: bayandemesinova@mail.ru;

Омаров Сабыржан Амангельдиевич, врач высшей категории, врач-наставник кафедры нервных болезней НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, e-mail: Sabyrzhan7878@mail.ru