

DOI: 10.31082/1728-452X-2024-237-1-41-49
УДК 616.831-005.4-036.12

КОМОРБИДНЫЙ ПАЦИЕНТ – СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ. ХРОНИЧЕСКАЯ ИШЕМИЯ МОЗГА КАК МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ ПРОБЛЕМА (обзор литературы)

С.Т. ТУРУСПЕКОВА¹, <https://orcid.org/0000-0002-4593-3053>,
Е.С. НУРГУЖАЕВ¹, <https://orcid.org/0000-0001-8110-9013>,
Р.Б. НУРЖАНОВА¹, <https://orcid.org/0000-0001-8838-8107>,
Б.К. ДЕМСИНОВА¹, <https://orcid.org/0000-0002-7302-6178>,
Г.К. КАРИМОВ², <https://orcid.org/0009-0008-9506-3499>,
Ж.Б. ДЮСЕМБАЕВА², <https://orcid.org/0009-0006-9338-1886>,
Н.К. МАМАШАЕВ¹, <https://orcid.org/0000-0003-1686-2994>

¹НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан,

²КГП на ПХВ «Городская клиническая больница № 7», г. Алматы, Республика Казахстан



Туруспекова С.Т.

РЕЗЮМЕ

Введение. Хроническая ишемия мозга (ХИМ) – наиболее частая форма цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), представляющая собой «зонтичный» диагноз, объединяющий этиологически и патогенетически разнородную группу клинических состояний, которые развиваются в результате сосудистого поражения головного мозга, не связанного с перенесенными инсультами.

Цель исследования. Изучение современных литературных данных о патогенезе и факторах риска развития ХИМ, механизмах действия препарата Мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат) на различные звенья патогенеза при неврологических нарушениях у больных с ХИМ, в том числе с коморбидностью.

Методы. Систематический поиск осуществлен в таких электронных библиографических базах данных, как PubMed, MEDLINE, Google Scholar, в электронном ресурсе на русскоязычных, англоязычных сайтах, и на официальных интернет-страницах медицинских журналов по опубликованным в открытом доступе статьям по проблеме ХИМ (этиологии, патогенезу, диагностическим критериям), а также Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250. Проанализированы статьи, опубликованные в период с 2000 по 2022 годы. Критерии включения: рандомизированные контролируемые исследования, метаанализы и оригинальные исследования. Критерии исключения: исследования с низким уровнем достоверности, ретроспективные исследования, научные обзоры, систематические отчеты и клинические случаи.

Результаты и обсуждение. Терапия Мексидолом приводила к значимому регрессу выраженности таких важных проявлений ХИМ, как когнитивные, эмоциональные, вегетативные и двигательные нарушения. Дополнительным косвенным признаком эффективности терапии препаратом может являться высокая приверженность пациентов лечению. Основным преимуществом антиоксиданта, антигипоксанта и мембранопротектора Мексидола является мультимодальность воздействия, что способствует его эффективному использованию при коморбидной патологии с ХИМ.

Выводы. Клиническая эффективность, безопасность применения и хорошая переносимость Мексидола, позволяют рекомендовать длительную последовательную терапию в виде инъекций в течение 2-х недель, с последующим переходом на таблетированную форму в течение двух месяцев, для лечения пациентов с ХИМ, в том числе с коморбидностью.

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга (ХИМ), неврология, цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ).

Для цитирования: Туруспекова С.Т., Нургужаев Е.С., Нуржанова Р.Б., Демесинова Б.К., Каримов Г.К., Дюсембаева Ж.Б., Мамашаев Н.К. Коморбидный пациент – современный взгляд на проблему. Хроническая ишемия мозга как междисциплинарная проблема (обзор литературы) // Медицина (Алматы). 2024;1(237):41-49, doi: 10.31082/1728-452X-2024-237-1-41-49

ТҰЖЫРЫМ

КОМОРБИДТІ ПАЦИЕНТ – МӘСЕЛЕГЕ ЗАМАНАУИ КӨЗҚАРАС. МИДЫҢ СОЗЫЛМАЛЫ ИШЕМИЯСЫ – МАМАНАРАЛЫҚ МӘСЕЛЕ РЕТІНДЕ (әдебиеттерге шолу)

С.Т. ТУРУСПЕКОВА¹, <https://orcid.org/0000-0002-4593-3053>,
Е.С. НУРГУЖАЕВ¹, <https://orcid.org/0000-0001-8110-9013>,
Р.Б. НУРЖАНОВА¹, <https://orcid.org/0000-0001-8838-8107>,
Б.К. ДЕМСИНОВА¹, <https://orcid.org/0000-0002-7302-6178>,
Г.К. КАРИМОВ², <https://orcid.org/0009-0008-9506-3499>,
Ж.Б. ДЮСЕМБАЕВА², <https://orcid.org/0009-0006-9338-1886>,
Н.К. МАМАШАЕВ¹, <https://orcid.org/0000-0003-1686-2994>

¹«С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті» ҚеАҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы,

²«№7 Алматы қалалық клиникалық ауруханасы», Алматы қ., Қазақстан Республикасы

Контакты: Туруспекова Сауле Тлеубергеновна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой «Нервных болезней» Казахского Национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова, Главный внештатный невролог МЗ РК, Алматы, e-mail: doctorsaule@mail.ru

Contacts: Turuspekova Saule Tleubergenovna, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Nervous Diseases, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Chief freelance neurologist of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, Almaty, e-mail: doctorsaule@mail.ru

Поступила: 21.02.2024
Принята: 28.03.2024

Кіріспе. Мидың созылмалы ишемиясы - ЦБА-ың ең жиі кездесін түрі, өткерген инсульттармен байланысты емес, бас миының қантамырлық зақымдануынан дамидын әртүрлі клиникалық жағдайлар топтарын этиологиялық және патогенетикалық біріктіретін "шатыр" диагноз болып табылады.

Зерттеу мақсаты. СМИ патогенезі мен қауіп факторлары туралы әдеби деректерді, СМИ-мен ауыратын, соның ішінде коморбидті жағдайдағы науқастарда неврологиялық бұзылыстар патогенезінің әртүрлі тетіктеріне Мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат) затының әсер ету механизмдерін зерттеу.

Әдістері. Жүйелік іздеу PubMed, MEDLINE, Google Scholar сияқты электронды библиографиялық мәліметтер базасында, электронды ресурстарда және СМИ туралы орыс, ағылшын тілдеріндегі сайттардағы мақаларда, сонымен қатар, мексидол дәрілік заты туралы, медициналық журналдар сайтында жүргізілді. 2000-2022 жылдар арасында жарыққа шыққан мақалаларға талдау жасалды. Іздеу шарттары: рандомизацияланған бақыланатын зерттеулер, мета-анализдер және түпнұсқа зерттеулер. Алып тастау критерийлеріне нақтылығы төмен зерттеулер, ретроспективті зерттеулер, ғылыми шолулар, жүйелі есеп берулер және клиникалық жағдайлар жатты.

Нәтижелер және талқылауы. Мексидол емдеу СМИ-ың когнитивтік, эмоционалды, вегетативті және қозғалыс бұзылыстарымен көріністерінің азаюына әкелді. Мексидолмен емдеу тиімділігінің қосымша белгісі науқастардың емделуге деген жоғары бейімділігі болуы мүмкін. Антиоксидант және антигипоксикант болып табылатын мексидол дәрісінің негізгі артықшылығы – оның мультимодальдығы, яғни СМИ-мен коморбидті патологиямен науқастарда тиімді қолдануға әсер етеді.

Қорытынды. СМИ, соның ішінде коморбидті патологиямен бірігуі кезінде мексидол дәрісін қолдануда клиникалық тиімділігі, қолдануының қауіпсіздігі мен жақсы көтеруі, инъекция түрінде ұзақ кезеңді терапиясын жалғатыруға жол береді, кейін тағы бірнеше айға таблетка түріне көшуге болады.

Негізгі сөздер: мидың созылмалы ишемия (МСИ), неврология, цереброваскулярлық аурулар (ЦБА).

Дәйексөз үшін: Туруспекова С.Т., Нургужаев Е.С., Нуржанова Р.Б., Демесинова Б.К., Каримов Г.К., Дюсембаева Ж.Б., Мамашаев Н.К. Коморбидті пациент – мәселеге заманауи көзқарас. Мидың созылмалы ишемиясы – маманаралық мәселе ретінде (әдебиеттерге шолу) // Медицина (Алматы). 2024;1(237):41-49, doi: 10.31082/1728-452X-2024-237-1-41-49

S U M M A R Y

COMORBID PATIENT - MODERN VIEW ON THE PROBLEM. CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA AS AN INTERDISCIPLINARY PROBLEM (literature review)

ST TURUSPEKOVA¹, <https://orcid.org/0000-0002-4593-3053>,
ES NURGUZHAEV¹, <https://orcid.org/0000-0001-8110-9013>,
RB NURZHANOVA¹, <https://orcid.org/0000-0001-8838-8107>,
BC DEMESINOVA¹, <https://orcid.org/0000-0002-7302-6178>,
GK KARIMOV², <https://orcid.org/0009-0008-9506-3499>,
ZB DYUSEMBAEVA², <https://orcid.org/0009-0006-9338-1886>,
NK MAMASHAYEV¹, <https://orcid.org/0000-0003-1686-2994>

¹Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan,

²City Clinical Hospital №7, Almaty, Republic of Kazakhstan

Introduction. Chronic cerebral ischemia (CCI) is the most common form of cerebrovascular disease, representing an "umbrella" diagnosis that encompasses etiologically and pathogenetically heterogeneous group of clinical conditions resulting from vascular brain damage not associated with prior strokes.

Objective. To study the modern literature data on the pathogenesis and risk factors of CCI, as well as the mechanisms of action of the ethylmethylhydroxypyridine succinate (mexidol) on various links of pathogenesis in neurological disorders in patients with CCI, including those with comorbidity.

Methods. A systematic search was conducted in electronic bibliographic databases such as PubMed, MEDLINE, Google Scholar, in the electronic resource and on Russian and English-language websites for articles on CCI and mexidol published in open access, as well as on the official websites of medical journals. Articles published from 2000 to 2022 were analyzed. Search criteria: randomized controlled trials, meta-analyses, and original studies. Exclusion criteria included studies with low reliability, retrospective studies, scientific reviews, systematic reports, and clinical cases.

Results and discussion. Mexidol (ethylmethylhydroxypyridine succinate) therapy led to a significant regression of such important manifestations of CCI as cognitive, emotional, autonomic, and motor disorders. An additional indirect sign of the effectiveness of drug therapy may be the high adherence of patients to treatment. The main advantage of the antioxidant and antihypoxic agent mexidol is its multimodal action, which contributes to its effective use in comorbid pathologies with CCI.

Conclusions. The clinical efficacy, safety, and good tolerability of mexidol allow recommending long-term sequential therapy in the form of injections, with subsequent transition to tablets for two months, for the treatment of patients with CCI, including those with comorbidity.

Keywords: chronic cerebral ischemia (CCI), neurology, cerebrovascular diseases (CVD).

For citation: Turuspekova ST, Nurguzhaev ES, Nurzhanova RB, Demesinova BC, Karimov GK, Dyusembaeva ZB, Mamashayev NK. Comorbid patient - modern view on the problem. Chronic cerebral ischemia as an interdisciplinary problem (literature review) *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2024;1(237):41-49, (In Russ.). doi: 10.31082/1728-452X-2024-237-1-41-49

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) продолжают занимать лидирующие позиции в структуре причин смертности и инвалидизации трудоспособного населения, представляя собой актуальнейшую проблему здравоохранения во всем мире, в том числе в Казахстане. Несмотря на усилия, прилагаемые для решения этой проблемы, ее актуальность не угасает, наоборот, отмечен рост числа пациентов с данной патологией и их инвалидизации за последние десятилетия. Согласно опубликованным ВОЗ Глобальным оценкам состояния здоровья, охватывающим период с 2000 по 2019 гг., 7 из 10 ведущих причин смертности в мире – неинфекционные заболевания [1]. Приведенные данные со всей очевидностью демонстрируют необходимость повышения глобального внимания к проблеме профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, остающихся лидирующей причиной смертности во всем мире уже 20 лет. Так, с 2000 г. число случаев смерти от болезней системы кровообращения возросло более чем на 2 миллиона и в 2019 г. достигло почти 9 миллионов [1]. Согласно данным Министерства Здравоохранения РК, общая заболеваемость болезнями системы кровообращения среди населения Республики Казахстан выросла за первые шесть месяцев 2023 года на 6,3%: с 2879,6 случаев до 3059,8 случаев на 100 тыс. населения, из них ЦВЗ выросли на 30%: с 312,2 случаев до 406,0 случаев на 100 тыс. населения. Хроническая ишемия мозга (ХИМ) – наиболее частая форма ЦВЗ, представляющая собой «зонтичный» диагноз, объединяющий этиологически и патогенетически разнородную группу клинических состояний, развивающихся в результате сосудистого поражения головного мозга, не связанного с перенесенными инсультами [2-7]. Сегодня уже доказано, что многие сосудистые заболевания, например, длительная некорригированная артериальная гипертензия (АГ) без развития инсульта в анамнезе, могут приводить к диффузным изменениям глубоких отделов белого вещества головного мозга, а наличие перивентрикулярного свечения (очагов лейкоареоза) рассматривается как один из нейровизуализационных критериев ХИМ [8]. В последнее время взгляды на патогенез ХИМ были существенно пересмотрены.

Цель исследования – изучение современных литературных данных о патогенезе и факторах риска развития ХИМ, механизмах действия препаратов Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 на различные звенья патогенеза при неврологических нарушениях у больных с ХИМ, в том числе с коморбидностью.

МЕТОДЫ

Систематический поиск осуществлен в таких электронных библиографических базах данных, как PubMed, MEDLINE, Google Scholar, в электронном ресурсе на русскоязычных, англоязычных сайтах, и на официальных интернет-страницах медицинских журналов по опубликованным в открытом доступе статьям по проблеме ХИМ (этиологии, патогенезу, диагностическим критериям), а также Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250. Проанализированы статьи, опубликованные в период с 2000 по 2022 годы.

Поиск осуществлялся по ключевым словам: хроническая ишемия мозга, Мексидол, механизм действия, антиоксидант, патогенетические факторы, эксайтотоксичность. Было найдено 252 статьи. В литературный обзор включены 123 исследования, в которых принимали участие пациенты с подтвержденным нарушением мозгового кровообращения (ХИМ), у которых для лечения применяли антиоксиданты, антигипоксанты. Критерии включения: рандомизирован-

ные контролируемые исследования, метаанализы и оригинальные исследования. Критерии исключения: исследования с низким уровнем достоверности, ретроспективные исследования, научные обзоры, систематические отчеты и клинические случаи.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Головной мозг является одним из главных органов-мишеней при многих патологиях. Так, субклинические поражения головного мозга как органа-мишени отмечены у 44% больных с АГ, что примерно в 2 раза превышает распространенность поражения сердца и почек как органов-мишеней при АГ [9].

Основным этиологическим фактором развития ХИМ является АГ, атеросклеротическое поражение сосудов и/или их сочетание. У пациентов, не страдающих АГ, поражение мелких артерий может быть связано с наследственными и воспалительными ангиопатиями, амилоидной ангиопатией и другими поражениями. Немаловажную роль в развитии и прогрессировании ХИМ имеют ишемическая болезнь сердца (ИБС), сопровождающаяся хронической сердечной недостаточностью (ХСН), нарушения ритма сердца, сахарный диабет (СД), венозная дисциркуляция, артериальная гипотония, гемостатические нарушения, курение, злоупотребление алкоголем и др. [10]. При этом может формироваться поражение как мелких артерий, так и крупных артериальных стволов, либо их сочетание. Перечисленные факторы риска, имеющиеся у таких больных, приводят к развитию гемодинамических и гемореологических нарушений [11].

Клинические симптомы ранних стадий ХИМ отражают развитие вторичной лобной дисфункции, так как развивается феномен разобщения между корой и подкорковыми структурами. Глубинные отделы церебрального белого вещества находятся в так называемой «водораздельной зоне» на границе каротидного и вертебрально-базилярного бассейнов, поэтому страдают при поражении магистральных артерий головы (например, в результате атеросклероза). Длительная неконтролируемая АГ или декомпенсированный СД, вызывая микроангиопатию пенетрирующих мозг артерий, также приводят к поражению вышеуказанных отделов. Таким образом, поражение как крупных, так и мелких сосудов может приводить к нарушениям подкорковых структур и глубоких отделов белого вещества головного мозга [2, 3, 12].

Результаты современных исследований показывают, что эндотелиальная дисфункция выступает первым этапом развития ЦВЗ. Эндотелий синтезирует вещества, регулирующие свертывание крови, сосудистый тонус, артериальное давление, сократительную способность сердца, метаболическое обеспечение головного мозга, одним из которых является оксид азота (NO). Отмечено, что при сосудистых заболеваниях способность эндотелиальных клеток синтезировать NO значительно снижена, вследствие дефицита NO активно запускаются процессы атерогенеза с развитием и прогрессированием таких патологий, как ИБС, ХСН, ХИМ, хроническая почечная недостаточность и т.д. Таким образом, очевидно существование у одного пациента двух или более заболеваний или синдромов, связанных между собой патогенетически или совпадающих по времени, вне зависимости от активности каждого из них [13, 14].

А как полноценно и всесторонне оценить больного, страдающего одновременно несколькими заболеваниями, и на какой аспект направить лечение? Многие годы этот вопрос оставался открытым, пока в 1970 г. А. Feinstein, выдающийся американский врач, исследователь и эпидемиолог, не предложил понятие «коморбидность», вложив в него

представление о наличии дополнительной клинической картины, которая уже существует или может появиться самостоятельно, помимо текущего заболевания, и всегда отличается от него [15]. Явление коморбидности A. Feinstein продемонстрировал на примере соматических больных с острой ревматической лихорадкой, обнаружив худший прогноз у пациентов, страдающих одновременно несколькими заболеваниями [16]. В нынешней демографической ситуации такое видение приобретает особую значимость, так как старение населения закономерно ведет к увеличению сопутствующей патологии. Очевидно, что число хронических заболеваний взаимосвязано с продолжительностью жизни: так, оно колеблется от 2,8 у больных в возрасте 18-44 лет до 6,4 у пациентов >65 лет, при этом ≥ 3 хронических заболеваний имеют от 30% до 80% пациентов старшей возрастной группы [17-19].

Нарушения церебральной микрогеморегуляции неизбежно приводят к неадекватности энергетических ресурсов для обеспечения функционирования головного мозга, сопровождающейся глутаматной эксайтотоксичностью. Избыточная активация глутаматергических рецепторов приводит к массивному поступлению в нейроны кальция и натрия, деполяризации клеточных мембран, активации вольтаж-зависимых кальциевых каналов и внутриклеточному накоплению кальция, в результате чего запускается каскад неблагоприятных патофизиохимических процессов с лактатацидозом, активацией внутриклеточных ферментов, повышением синтеза оксида азота и развитием окислительного стресса [20-22].

При этом клиническая картина ХИМ складывается из трех основных пазлов: когнитивные, эмоциональные и двигательные нарушения.

Когнитивные нарушения (КН) развиваются раньше других церебральных симптомов, и именно они должны служить главным ориентиром в диагностике ХИМ [23-26], так как в многочисленных исследованиях установлено, что КН являются наиболее надежным клиническим коррелятом ХИМ [25]. При этом сосудистые КН в отсутствие инсультов в анамнезе носят преимущественно подкорковый характер, так как являются проявлениями мозговых функциональных изменений, связанных с микроангиопатиями различного генеза. Это обусловлено тем, что безынсультное сосудистое поражение головного мозга связано в первую очередь с патологией сосудов небольшого калибра: гипертензивной, диабетической или иной микроангиопатией [7]. Доказано, что нарушения когнитивных функций (КФ) существенно повышают риск развития деменции, частота случаев которой достигает 10–15% в год, а за 4-5-летний период наблюдения у 70-100% пациентов умеренные КН трансформируются в деменцию [27-30].

Легкие КН сосудистого генеза многими авторами считаются прогностически неблагоприятными, ибо смертность среди пациентов этой группы в 2,4 раза выше, чем у лиц соответствующей возрастной группы в популяции [31].

Характерной особенностью КН является относительная сохранность памяти. Раньше других симптомов при ХИМ наблюдается замедление темпа познавательной деятельности, снижается способность к длительной концентрации внимания. В результате любая интеллектуальная работа требует больше времени и усилий, пациенты часто отвлекаются от начатого дела, быстро устают [31-35].

Обычным спутником подобных нарушений при ХИМ является второй пазл клинической картины заболевания – изменения в эмоциональной сфере в виде снижения фона настроения, эмоциональной лабильности, разнообразных

астенических, тревожных расстройств [36], в дальнейшем прогрессирующих до депрессии и апатии.

Третьим пазлом клинической картины ХИМ являются двигательные расстройства, затрагивающие сферу поддержания равновесия и ходьбы. Нарушения походки и поструральной устойчивости отмечаются более чем у 70% пациентов с ХИМ [37-39]. Наиболее характерен данный вид неврологических расстройств для развернутых и поздних стадий ХИМ [27]. Нарушения походки при ХИМ имеют сложный патогенез, выраженность нарушений ходьбы в целом соответствует выраженности сосудистых КН [40, 41], что свидетельствует об общности механизма формирования когнитивных и двигательных расстройств, которым является разобщение корковых и подкорковых отделов головного мозга [42].

Таким образом, прогрессирующее снижение КФ вплоть до развития деменции является наиболее тяжелым осложнением ХИМ [32, 43-45], с которым тесно связаны эмоциональные и двигательные расстройства.

Клиническая симптоматика у коморбидных пациентов на начальных стадиях ХИМ минимальна, так как эндогенные энергетические ресурсы еще некоторое время могут компенсировать энергодефицит, но по мере прогрессирования картина усугубляется. Более того, следует помнить, что коморбидные пациенты предъявляют жалобы не на основное заболевание, а на их следствие – поражение главного органа-мишени, головного мозга, в результате нарушения системной гемодинамики, при этом наблюдается обратная зависимость между наличием жалоб, отражающих состояние КФ, и степенью выраженности ХИМ.

Выделяют 3 стадии ХИМ:

1-я стадия – преобладают признаки астении и обилие жалоб (быстрая утомляемость, легкая забывчивость, невнимательность, рассеянность, головные боли, головокружение, шум в голове, неустойчивость при ходьбе, нарушения сна). На этой стадии крайне важно уловить лёгкие КН в нейродинамическом аспекте, так как результаты скрининговых шкал покажут отсутствие КН на этой стадии. Пациенты с 1-й стадией ХИМ могут испытывать сложности только при повышенной эмоциональной, умственной или физической нагрузке;

2-я стадия – субкомпенсации, выражены эмоциональные и двигательные нарушения, нарушения памяти в виде синдрома умеренных КН и координации;

3-я стадия – декомпенсации, сопровождается грубыми нарушениями памяти (но активных жалоб на КН пациент, как правило, не предъявляет), поведенческими и речевыми расстройствами, грубыми нарушениями ходьбы и равновесия с частыми падениями; пациент становится зависимым от посторонней помощи.

Учитывая высокую распространенность и инвалидизацию при ХИМ у пациентов с коморбидностью, исключительно важными представляются ранняя диагностика, которая сегодня невозможна без исследования КФ, и своевременная коррекция сосудистых факторов риска, лежащих в основе этого состояния, а также раннее проведение нейротропной терапии с целью предотвратить развитие тяжелых осложнений. Ввиду сложности и многокомпонентности патогенеза коморбидных состояний возникает необходимость применения большого количества средств, влияющих на различные звенья патологического процесса, что приводит к полипрагмазии, нередко сопровождающейся осложнениями, поэтому поиск новых возможностей в лечении таких пациентов по-прежнему является актуальным [14]. Наиболее эффективными мерами по предупреждению

дальнейшего прогрессирования заболевания является воздействие на факторы риска: адекватная антигипертензивная терапия, коррекция углеводного и липидного обмена, гемореологических характеристик, улучшение метаболизма мозговой ткани.

В последние годы все большее внимание уделяется изучению связи патологических процессов, развивающихся при ХИМ (снижение дыхательной мощности митохондрий в результате гипоксии и ацидоза, нарушения процессов свободнорадикального окисления, микрогемодикуляции, развитие дисфункции эндотелия), и нарушений гомеостаза ряда микро- и макроэлементов. Все это предполагает включение в фармакологическую терапию ХИМ препаратов, корригирующих эти изменения, так как их раннее применение – реальный путь сохранения жизнеспособности нервной ткани при ХИМ.

К лекарственным средствам, влияющим на процессы энергетического обмена, прежде всего в митохондриях, относятся препараты, получившие название «энергокорректоры» или «регуляторы энергетического обмена» (РЭО). Препараты данной группы потенциально способны не только повышать энергообеспечение нейронов, но и оказывать комплексное цитопротекторное действие. Одним из наиболее перспективных химических соединений является этилметилгидроксипиридина сукцинат: оригинальным представителем этой группы является препарат «Мексидол», средство, во многих отношениях отличающееся от классических нейропротекторов. Препарат обладает мультимодальным механизмом действия: оказывает антиоксидантный, антигипоксанта и мембранопротекторный эффекты, способен уменьшать глутаматную эксайтотоксичность, модулировать функционирование рецепторов и мембраносвязанных ферментов, восстанавливать нейромедиаторный баланс, повышать энергетический статус клетки [46-50]. Отмечается также позитивное влияние Мексидола на макро- и микроэлементный гомеостаз в организме при ХИМ [51]. Препарат Мексидол создан на основе пиридинового основания с добавлением соли янтарной кислоты, что обеспечило расширение терапевтических возможностей препарата по сравнению с другими оксипиридинами и прохождение его через гематоэнцефалический барьер [52].

Результаты хемореактомного анализа показали, что главными мишенями фармакологического действия молекулы Мексидола являются ацетилхолиновые рецепторы, ГАМК-А-рецепторы, ферменты ЦОГ-2, 5-ЛОГ и PPAR-рецептор. Молекула Мексидола является агонистом ацетилхолиновых рецепторов в большей степени, чем молекулы сравнения (холина альфосцерат, пирацетам, глицин). Активация холинэргической нейротрансмиссии вносит существенный вклад в нейропротекцию при ишемии и когнитивных расстройствах. Кроме того, активация ионотропных ацетилхолиновых рецепторов типов $\alpha 4$ и $\alpha 7$ способствует реализации антиоксидантного эффекта. Молекула Мексидола также является активатором ГАМК рецепторов, что важно как для нейропротекции, так и для реализации противосудорожного действия. Препарат в большей степени, чем молекулы сравнения, проявляет противовоспалительные свойства за счет частичного ингибирования ферментов ЦОГ-2 и 5-ЛОГ. Активация Мексидолом PPAR-рецептора способствует интенсификации переработки жиров и углеводов. И, наконец, от молекул сравнения Мексидол отличается более высокой безопасностью (меньшая степень взаимодействия с «про-аритмическими» каналами $KCNH2$, ферментами MAO и CYP1A1, более слабым влиянием на серотониновые и опиоидные рецепторы) [53].

В клинической практике отмечена высокая эффективность Мексидола при различных формах ХИМ [54]. Так, в 2021 году было закончено международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по оценке эффективности и безопасности последовательной терапии пациентов с ХИМ препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 (исследование МЕМО). В исследование были включены 318 пациентов с ХИМ в возрасте от 40 до 90 лет. Пациенты были рандомизированы в 2 группы, где в основной группе получали Мексидол внутривенно 500 мг 1 раз в сутки на протяжении 14 суток, далее Мексидол ФОРТЕ 250 назначался перорально по 250 мг 3 раза в сутки в течение последующих 60 суток; во 2-й группе – плацебо. Результаты исследования убедительно свидетельствуют о высокой клинической эффективности длительной последовательной терапии препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 у пациентов с ХИМ и о безопасности, сопоставимой с плацебо.

Статистически значимое преимущество над плацебо достигнуто по следующим параметрам:

- 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);
- Высочайший профиль безопасности длительной последовательной терапии (сравнимый с Плацебо).

Терапия Мексидолом приводила 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 ХИМ, не ограничиваясь симптоматическим улучшением [55]. В другом исследовании также были отмечены регресс двигательных расстройств, психоэмоциональных нарушений, а также улучшение качества жизни пациентов с ХИМ [56].

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 модифицированному 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% 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%) [57].

Представленные результаты лечения 30 больных, страдающих СД 2-го типа и его осложнениями, которые получали Мексидол в/в капельно по 500 мг/сут в течение 14 дней, с последующим переходом на пероральный прием Мексидол ФОРТЕ 250 по 250 мг 3 раза в сутки в течение 60 дней, показали улучшение КФ, уменьшение признаков астении, тревоги и депрессии, нормализацию сна, улучшение биохимических показателей крови, повышение качества жизни. Авторы пришли к выводу, что назначение Мексидола в виде длительной последовательной терапии может оказаться эффективным подходом, который позволяет повысить качество жизни больных СД 2-го типа [58].

Результаты многочисленных доклинических и клинических исследований показали, что Мексидол обладает выраженным дозозависимым эффектом, при увеличении дозировки препарата значительно увеличивается его концентрация в крови и как следствие усиливаются клинические эффекты, но увеличение дозировки не влияет на скорость выведения препарата и профиль его безопасности [59, 60].

Основным преимуществом антиоксиданта, антигипоксанта и мембранопротектора Мексидола является мультимодальность воздействия (антиоксидантное, антигипоксанта, мембранопротекторное, нейропротекторное

действия, активизация нейропластичности, ноотропный и гиполипидемический эффекты, дополнительный вектор воздействия на сопутствующую кардиоваскулярную и метаболическую патологию, простота схемы лечения), что способствует его эффективному использованию при коморбидной патологии с ХИМ.

ВЫВОДЫ

Вышеперечисленные исследования и длительный практический опыт применения Мексидола свидетельствуют о высоком профиле безопасности и хорошей переносимости. Существенные побочные эффекты не установлены, что особенно важно для пожилых пациентов с ХИМ и другими сопутствующими хроническими заболеваниями.

Таким образом, клиническая эффективность, безопасность применения и хорошая переносимость Мексидола, позволяют рекомендовать длительную последовательную терапию в виде инъекций по 500 мг в/в или в/м, в течение 14 дней, с последующим переходом на таблетки Мексидол ФОРТЕ 250 по 250 мг 3 раза в сутки в течение 2-х месяцев, для лечения пациентов с ХИМ, в том числе с коморбидностью.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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. Статистика о ведущих причинах смертности и инвалидности во всем мире за период 2000–2019 гг. согласно публикации ВОЗ. <https://www.who.int/ru/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019>
2. Pantoni L, Garcia J. Pathogenesis of leukoaraiosis // *Stroke*. 1997;28:652–659. PMID: 9056627. doi: 10.1161/01.str.28.3.652
3. Мартынов А.И., Шмырев В.И., Остроумова О.Д. и соавт. Особенности поражения белого вещества головного мозга у пожилых больных с артериальной гипертензией // *Клиническая медицина*. 2000;6:11–15
4. Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А., Яхно Н.Н. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге. В кн.: *Болезни нервной системы. Руководство для врачей*. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульман (ред.). М., 2003. С. 231–302
5. Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: анахронизм или клиническая реальность? // *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. 2012;3:40–46
6. Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные представления о механизмах развития и лечении // *Consilium Medicum*. 2007;8:72–79
7. Захаров В.В., Вахнина Н.В. Диагностика и лечение хронической ишемии головного мозга (клинический разбор) // *Медицинский совет*. 2018;18:44–49. doi.org/10.21518/2079-701X-2018-18-44-49
8. Яхно Н.Н., Дамулин И.В., Захаров В.В. Дисциркуляторная энцефалопатия. М., 2000. 32 с.
9. Kearney-Schwartz A, Rossignol P, Bracard S, Felblinger J, Fay R, Boivin JM, Lecompte T, Lacolley P, Benetos A, Zannad F. Vascular

REFERENCES

1. WHO reveals leading causes of death and disability worldwide, 2000–2019. Available from: <https://www.who.int/ru/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019>
2. Pantoni L, Garcia J. Pathogenesis of leukoaraiosis. *Stroke*. 1997;28:652–659. PMID: 9056627. doi: 10.1161/01.str.28.3.652
3. Martynov AI, Shmyrev VI, Ostroumova OD, et al. Features of white matter lesions in elderly patients with arterial hypertension. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine*. 2000;6:11–15. (In Russ.)
4. Damulin IV, Parfenov VA, Skoromets AA, Yakhno NN. *Narusheniia krovoobrashcheniia v golovnom i spinnom mozge. V kn.: Bolezni nervnoi sistemy. Rukovodstvo dlia vrachei. N.N. Iakhno, D.R. Shtulman (red.). [Disorders of cerebral and spinal circulation. In: Diseases of the nervous system. A guide for physicians. NN Yakhno, DR Shtulman (eds.)]. Moscow, 2003:231–302*
5. Levin OS. Discirculatory encephalopathy: an anachronism or a clinical reality? *Sovremennaya terapiia v psikiatrii i neurologii = Modern therapy in psychiatry and neurology*. 2012;3:40–46. (In Russ.)
6. Levin OS. Discirculatory encephalopathy: modern concepts of development mechanisms and treatment. *Consilium Medicum*. 2007;8:72–79. (In Russ.)
7. Zakharov VV, Vakhnina NV. Diagnosis and treatment of chronic cerebral ischemia (clinical case analysis). *Meditsinskii sovet = Medical council*. 2018;18:44–49. (In Russ.). doi.org/10.21518/2079-701X-2018-18-44-49
8. Yakhno NN, Damulin IV, Zakharov VV. Discirculatory encephalopathy. Moscow, 2000:32

structure and function is correlated to cognitive performance and white matter hyperintensities in older hypertensive patients with subjective memory complaints // *Stroke*. 2009 Apr;40(4):1229-36. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.532853. Epub 2009 Feb 26. PMID: 19246701

10. Левин О.С. Диагностика и лечение дисциркуляторной энцефалопатии. Мет. пособие. М., 2010. 8 с.

11. Чуканова Е.И., Ходжамжаров Б.Э., Чуканова А.С. Хроническая ишемия мозга (этиология, патогенез, лечение). Профилактика инсульта и сосудистой деменции // *РМЖ*. 2012;12:517

12. Левин О.С., Дамулин И.В. Диффузные изменения белого вещества (лейкоараоз) и проблема сосудистой деменции. В кн.: Достижения в нейрогерии. Под ред. Н.Н. Яхно, И.В. Дамулина. М.: ММА, 1995. С. 189–231

13. de Groot V, Beckerman H, Lankhorst GJ, Bouter LM. How to measure comorbidity: a critical review of available methods // *J Clin Epidemiol*. 2003 Mar;56(3):221-9. doi: 10.1016/s0895-4356(02)00585-1. PMID: 12725876

14. Путилина М.В. Коморбидность в пожилом возрасте // *Журнал неврологии и психиатрии*. 2016;5:106-111

15. Feinstein AR. THE PRE-THERAPEUTIC CLASSIFICATION OF CO-MORBIDITY IN CHRONIC DISEASE // *J Chronic Dis*. 1970 Dec;23(7):455-68. doi: 10.1016/0021-9681(70)90054-8. PMID: 26309916

16. Верткин А.Л., Румянцев М.А., Скотников А.С. Коморбидность. Клиническая медицина. 2012. №10. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/komorbidnost>

17. Marengoni A, Angleman S, Melis R, Mangialasche F, Karp A, Garmen A, Meinow B, Fratiglioni L. Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature // *Ageing Res Rev*. 2011 Sep;10(4):430-9. doi: 10.1016/j.arr.2011.03.003

18. Valderas JM, Starfield B, Sibbald B, Salisbury C, Roland M. Defining comorbidity: implications for understanding health and health services // *Ann Fam Med*. 2009 Jul-Aug;7(4):357-63. doi: 10.1370/afm.983. PMID: 19597174; PMCID: PMC2713155

19. Драпкина О.М., Шутов А.М., Ефремова Е.В. Коморбидность, мультиморбидность, двойной диагноз - синонимы или разные понятия? // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(2):65-6

20. Chamorro Á, Dirnagl U, Urra X, Planas AM. Neuroprotection in acute stroke: targeting excitotoxicity, oxidative and nitrosative stress, and inflammation. *Lancet Neurol*. 2016 Jul;15(8):869-881. doi: 10.1016/S1474-4422(16)00114-9 // Epub 2016 May 11. PMID: 27180033

21. Ramanathan M., Abdul K.K., Justin A. Low dose of L-glutamic acid attenuated the neurological dysfunctions and excitotoxicity in bilateral common carotid artery occluded mice // *Behavioral Pharmacology*. 2016;27(7):615-622. doi: 10.1097/fbp.0000000000000256

22. Бонь Е.И., Максимович Н.Е. Роль эксайтотоксичности в патогенезе повреждений головного мозга при ишемии // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2019;1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-eksaytotoksichnosti-v-patogeneze-povrezhdeniy-golovnogo-mozga-pri-ishemii>

23. O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, Roman G, Sawada T, Pantoni L, Bowler JV, Ballard C, DeCarli C, Gorelick PB, Rockwood K, Burns A, Gauthier S, DeKosky ST. Vascular cognitive impairment // *Lancet Neurol*. 2003 Feb;2(2):89-98. doi: 10.1016/s1474-4422(03)00305-3. PMID: 12849265

24. Туруспекова С.Т., Атантаева Э.Б., Нургулиева Л.Б., Калелов Ж.С. Артериальная гипертензия как предиктор синдрома деменции // *Медицина (Алматы)*. 2016;9(171):75-82

25. van der Flier WM, van Straaten EC, Barkhof F, Verdelho A, Madureira S, Pantoni L, Inzitari D, Erkinjuntti T, Crisby M, Waldemar G, Schmidt R, Fazekas F, Scheltens P. Small vessel disease and general cognitive function in nondisabled elderly: the LADIS study // *Stroke*. 2005 Oct;36(10):2116-20. doi: 10.1161/01.STR.0000179092.59909.42. Epub 2005 Sep 1. PMID: 16141425

26. Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2: когнитивные нарушения // *Неврологический журнал*. 2001;6(3):10-19

27. Вахнина Н.В., Захаров В.В. Нарушения походки и постуральной устойчивости при дисциркуляторной энцефалопатии // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(1):78-84. doi.org/10.17116/jnevro20171171178-84

28. Доценко Н.Я., Боев С.Н., Шекунова И.А., Герасименко Л.В., Дедова В.О. Артериальная гипертензия как фактор риска развития когнитивных нарушений и вопросы вторичной профилактики // *Терапия*. 2015;7-8:100

9. Kearney-Schwartz A, Rossignol P, Bracard S, Felblinger J, Fay R, Boivin JM, Lecompte T, Lacolley P, Benetos A, Zannad F. Vascular structure and function is correlated to cognitive performance and white matter hyperintensities in older hypertensive patients with subjective memory complaints. *Stroke*. 2009 Apr;40(4):1229-36. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.532853. Epub 2009 Feb 26. PMID: 19246701

10. Levin OS. *Diagnostika i lechenie distirkulyatornoi entsefalopatii. Met. Posobie*. [Diagnosis and treatment of discirculatory encephalopathy. Methodological manual]. Moscow, 2010:8

11. Chukanova EI, Khodzhamdzharov BE, Chukanova AS. Chronic cerebral ischemia (etiology, pathogenesis, treatment). Prevention of stroke and vascular dementia. *Russki meditsinskii zhurnal = RMJ*. 2012;12:517. (In Russ.)

12. Levin OS, Damulin IV. *Diffuznye izmeneniia belogo veshchestva (leikoareoz) i problema sosudistoi dementsii. V kn.: Dostizheniia v neurogeriatrii. Pod red. N.N. Iakhno, I.V. Damulina*. [Diffuse changes in white matter (leukoaraisosis) and the problem of vascular dementia. In: Achievements in neurogeriatrics. Eds. NN Yakhno, IV Damulin]. Moscow: MMA, 1995:189–231

13. de Groot V, Beckerman H, Lankhorst GJ, Bouter LM. How to measure comorbidity: a critical review of available methods. *J Clin Epidemiol*. 2003 Mar;56(3):221-9. doi: 10.1016/s0895-4356(02)00585-1. PMID: 12725876

14. Putilina MV. Comorbidity in the elderly. *SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni SS Korsakova*. 2016;5:106-111. (In Russ.)

15. Feinstein AR. THE PRE-THERAPEUTIC CLASSIFICATION OF CO-MORBIDITY IN CHRONIC DISEASE. *J Chronic Dis*. 1970 Dec;23(7):455-68. doi: 10.1016/0021-9681(70)90054-8. PMID: 26309916

16. Vertkin AL, Rumyantsev MA, Skotnikov AS. Comorbidity. *Klinicheskaya meditsina = Clinical medicine*. 2012;10:4-11. (In Russ.). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/komorbidnost>

17. Marengoni A, Angleman S, Melis R, Mangialasche F, Karp A, Garmen A, Meinow B, Fratiglioni L. Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. *Ageing Res Rev*. 2011 Sep;10(4):430-9. doi: 10.1016/j.arr.2011.03.003. Epub 2011 Mar 23. PMID: 21402176

18. Valderas JM, Starfield B, Sibbald B, Salisbury C, Roland M. Defining comorbidity: implications for understanding health and health services. *Ann Fam Med*. 2009 Jul-Aug;7(4):357-63. doi: 10.1370/afm.983. PMID: 19597174; PMCID: PMC2713155

19. Drapkina OM, Shutov AM, Efremova EV. Comorbidity, multimorbidity, dual diagnosis - synonyms or different concepts? *Kardiovaskuliarnaya terapiia i profilaktika = Cardiovascular therapy and prevention*. 2019;18(2):65-6. (In Russ.)

20. Chamorro A, Dirnagl U, Urra X, Planas AM. Neuroprotection in acute stroke: targeting excitotoxicity, oxidative and nitrosative stress, and inflammation. *Lancet Neurology*. 2016;15(18):869-881. doi.org/10.1017/cjn.2021.223

21. Ramanathan M., Abdul K.K., Justin A. Low dose of L-glutamic acid attenuated the neurological dysfunctions and excitotoxicity in bilateral common carotid artery occluded mice // *Behavioral Pharmacology*. 2016;27(7):615-622. doi: 10.1097/fbp.0000000000000256

22. Bon EI, Maksimovich NE. The role of excitotoxicity in the pathogenesis of brain damage in ischemia. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii = Bulletin of the Smolensk State Medical Academy*. 2019;1. (In Russ.). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-eksaytotoksichnosti-v-patogeneze-povrezhdeniy-golovnogo-mozga-pri-ishemii>

23. O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, Roman G, Sawada T, Pantoni L, Bowler JV, Ballard C, DeCarli C, Gorelick PB, Rockwood K, Burns A, Gauthier S, DeKosky ST. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol*. 2003 Feb;2(2):89-98. doi: 10.1016/s1474-4422(03)00305-3. PMID: 12849265

24. Turuspekova ST, Atantaeva EB, Nurgalieva LB, Kalelov ZS. Arterial hypertension as a predictor of dementia syndrome. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2016;9(171):75-82. (In Russ.)

25. van der Flier WM, van Straaten EC, Barkhof F, Verdelho A, Madureira S, Pantoni L, Inzitari D, Erkinjuntti T, Crisby M, Waldemar G, Schmidt R, Fazekas F, Scheltens P. Small vessel disease and general cognitive function in nondisabled elderly: the LADIS study. *Stroke*. 2005 Oct;36(10):2116-20. doi: 10.1161/01.STR.0000179092.59909.42. Epub 2005 Sep 1. PMID: 16141425

26. Yakhno NN, Levin OS, Damulin IV. Comparison of clinical and MRI data in discirculatory encephalopathy. Report 2: cognitive impairment. *Neurologicheskii zhurnal = Neurological Journal*. 2001;6(3):10-19. (In Russ.)

29. Larrieu S, Letenneur L, Orgogozo JM. Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort // *Neurology*. 2002;59: 594–99. doi.org/10.1212/01.WNL.0000034176.07159.F8
30. Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. Москва, Издательство: МедПресс-Информ, 2014. 248 с.
31. Frisoni GB, Galluzzi S, Bresciani L, et al. Mild cognitive impairment with subcortical vascular features. Clinical characteristics and outcome // *Neurol*. 2002;249(10):1423–1432. doi:10.1007/s00415-002-0861-7
32. Преображенская И.С., Яхно Н.Н. Сосудистые когнитивные нарушения: клинические проявления, диагностика, лечение // *Неврологический журнал*. 2007;12(5):45–50
33. Roman GC, Erkinjuntti T, Wallin A, et al. Subcortical ischemic vascular dementia // *Lancet Neurology*. 2002;1(7):426–36. doi: 10.1016/S1474-4422(02)00190-4
34. Парфенов В.А., Захаров В.В., Преображенская И.С. Когнитивные расстройства. М.: Группа Ремедиум, 2014. 192 с.
35. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б., Коберская Н.Н., Мхитарян Э.А. Деменции: руководство для врачей. М.: Медпресс-информ, 2011. 264 с.
36. Камчатнов П.Р., Воробьева О.В., Рачин А.П. Коррекция эмоциональных и когнитивных нарушений у пациентов с хронической ишемией головного мозга // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(4):52–56
37. Брыжакшина В.Г., Дамулин И.В. Статолокомоторные нарушения у пожилых больных с дисциркуляторной энцефалопатией и деменцией // *Вестник практической неврологии*. 2003;7:17–21
38. Брыжакшина В.Г., Дамулин И.В., Яхно Н.Н. Нарушения ходьбы и равновесия при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 1 // *Неврологический журнал*. 2004;9(2):11–16
39. Дамулин И.В., Брыжакшина В.Г., Шашкова Е.В., Яхно Н.Н. Нарушения ходьбы и равновесия при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2. Клинико-морфологические и МРТ сопоставления // *Неврологический журнал*. 2004;9(4):13–18
40. Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 1: двигательные нарушения // *Неврол. журн.* 2001;6(2):10–16
41. Дамулин И.В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция. Под ред. Н.Н. Яхно М., 2002. 85 с.
42. Захаров В.В. Клиника, диагностика и лечение дисциркуляторной энцефалопатии // *Русский медицинский журнал*. 2009;2:140
43. Rockwood K, Wentzel C, Hachinski V, et al. Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment // *Neurology*. 2000;54(2):447–451. doi: 10.1212/wnl.54.2.447
44. Bowler JV, Hachinski V. The concept of vascular cognitive impairment. In: T. Erkinjuntti, S. Gauthier (eds). *Vascular cognitive impairment* // Martin Dunitz, 2002:9–26
45. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. Синдром умеренных когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2005;105(2):13–17
46. Шулькин А.В. Влияние мексидола на развитие феномена эксайтотоксичности нейронов in vitro // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(2):35–39
47. Воронина Т.А. Пионер антиоксидантной нейропротекции. 20 лет в клинической практике // *Русский медицинский журнал*. 2016;7:434–438
48. Абраменко Ю.В. Влияние мексидола на изменения липидно-фосфолипидного профиля при острых нарушениях мозгового кровообращения у пациентов пожилого возраста // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(2):68–75
49. Михайлова С.А. Нейропротекция при артериальной гипертензии и транзиторной ишемической атаке. В сб. статей: III научно-практическая олимпиада «Мексидол»: 20 лет в клинической практике. Мексидол в клинике и эксперименте // *Терапия*. 2019:214–215
50. Шарафутдинова К.М., Новикова Л.Б., Шарапова Л.Р. Применение препарата Мексидол в остром и остром периоде ишемического инсульта. В сб. статей: III научно-практическая олимпиада «Мексидол»: 20 лет в клинической практике. Мексидол в клинике и эксперименте // *Терапия*. 2019:226–229
51. Бережная С.В., Якупов Э.З., Захаров Ю.А. Эффективность комбинированной терапии мексидолом и церебролизинном хронической ишемии головного мозга // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(1):78–84. (In Russ.). doi.org/10.17116/jnevro20171171178-84
52. Dotsenko NY, Boev SS, Shekhunova IA, Gerasimenko LV, Dedova VO. Arterial hypertension as a risk factor for the development of cognitive disorders and issues of secondary prevention. *Terapiia = Therapy*. 2015;7:8:100. (In Russ.)
53. Larrieu S, Letenneur L, Orgogozo JM. Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. *Neurology*. 2002;59: 594–99. doi.org/10.1212/01.WNL.0000034176.07159.F8
54. Levin OS. *Diagnostika i lechenie dementsii v klinicheskoi praktike* [Diagnosis and treatment of dementia in clinical practice]. Moscow, Publisher: MedPress-Inform. 2014:248
55. Frisoni GB, Galluzzi S, Bresciani L, et al. Mild cognitive impairment with subcortical vascular features. Clinical characteristics and outcome. *Neurol*. 2002;249(10):1423–1432. doi:10.1007/s00415-002-0861-7
56. Preobrazhenskaya IS, Yakhno NN. Vascular cognitive disorders: clinical manifestations, diagnosis, treatment. *Neurologicheskii zhurnal = Neurological Journal*. 2007;12(5):45–50. (In Russ.)
57. Roman GC, Erkinjuntti T, Wallin A, et al. Subcortical ischemic vascular dementia. *Lancet Neurology*. 2002;1(7):426–36. doi: 10.1016/S1474-4422(02)00190-4
58. Parfenov VA, Zakharov VV, Preobrazhenskaya IS. *Kognitivnye rasstroystva* [Cognitive disorders]. Moscow: Remedium Group, 2014:192
59. Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB, Koberskaya NN, Mkhitarayan EA. *Dementsii: rukovodstvo dlia vrachei*. [Dementias: a guide for physicians]. Moscow: MedPress-Inform, 2011:264
60. Kamchatnov PR, Vorobyeva OV, Rachin AP. Correction of emotional and cognitive disorders in patients with chronic cerebral ischemia. *SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni SS Korsakova*. 2014;114(4):52–56. (In Russ.)
61. Bryzhakhina VG, Damulin IV. Stato locomotor disturbances in elderly patients with discirculatory encephalopathy and dementia. *Vestnik prakticheskoi neurologii = Practical Neurology Bulletin*. 2003;7:17–21. (In Russ.)
62. Bryzhakhina VG, Damulin IV, Yakhno NN. Gait and balance disorders in discirculatory encephalopathy. Report 1. *Neurologicheskii zhurnal = Neurological Journal*. 2004;9(2):11–16. (In Russ.)
63. Damulin IV, Bryzhakhina VG, Shashkova EV, Yakhno NN. Gait and balance disorders in discirculatory encephalopathy. Report 2. Clinical-morphological and MRI comparisons. *Neurologicheskii zhurnal = Neurological Journal*. 2004;9(4):13–18. (In Russ.)
64. Yakhno NN, Levin OS, Damulin IV. Comparison of clinical and MRI data in discirculatory encephalopathy. Report 1: motor disturbances. *Neurologicheskii zhurnal = Neurological Journal*. 2001;6(2):10–16. (In Russ.)
65. Damulin IV. *Bolezn Altsgeimera i sosudistaia dementsiia. Pod red. N.N. Iakhno* [Alzheimer's disease and vascular dementia. In: Yakhno NN (Ed)]. Moscow, 2002:85
66. Zakharov VV. Clinic, diagnosis, and treatment of discirculatory encephalopathy. *Russkii meditsinskii zhurnal = Russian Medical Journal*. 2020;9(2):140. (In Russ.)
67. Rockwood K, Wentzel C, Hachinski V, et al. Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment. *Neurology*. 2000;54(2):447–451. doi: 10.1212/wnl.54.2.447
68. Bowler JV, Hachinski V. The concept of vascular cognitive impairment. In: Erkinjuntti T, Gauthier S (eds). *Vascular cognitive impairment*. Martin Dunitz. 2002: 9–26
69. Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB. Syndrome of mild cognitive impairment in discirculatory encephalopathy. *SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni SS Korsakova*. 2005;105(2):13–17. (In Russ.)
70. Shchulkin AV. Effect of mexidol on the development of the phenomenon of the neuronal excitotoxicity in vitro. *SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni SS Korsakova*. 2012;112(2):35–39. (In Russ.)
71. Voronina TA. Pioneer of antioxidant neuroprotection. 20 years in clinical practice. *Russkii meditsinskii zhurnal = Russian Medical Journal*. 2016;7:434–438. (In Russ.)
72. Abramenko YV. The influence of mexidol on changes in the lipid-phospholipid profile in elderly patients with acute cerebral circulation disorders. *Neurologiia, neiropsikhiatriia, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(2):68–75. (In Russ.)
73. Mikhaylova SA. Neuroprotection in arterial hypertension and transient ischemic attack. Mexidol in clinic and experiment. *Terapiia = Therapy*. 2019:214–215. (In Russ.)

психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016; 116(5):23-27. doi:10.17116/jnevro20161165123-27

52. Шишкова В.Н. Когнитивные нарушения как универсальный клинический синдром в практике терапевта // Терапевтический архив. 2014;86(11):128-134.

53. Торшин И.Ю., Громова О.А., Сардарян И.С., Федотова Л.Э. Сравнительный хемореактомный анализ мексидола // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2017;117(1-2):75-83

54. Громова О.А., Торшин И.Ю., Стаховская Л.В., Пепеляев Е.Г., Семенов В.А., Назаренко А.Г. Опыт применения мексидола в неврологической практике // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;118(10):97-107. doi: 10.17116/jnevro201811810197

55. 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. doi.org/10.17116/jnevro20211211117

56. 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;2:71-74. doi: 10.17116/jnevro20151152171-74

57. 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

58. Пугачева Е.Л. Эффективность препарата Мексидол у пациентов с неврологическими осложнениями сахарного диабета 2-го типа // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022;122(5):84-89. https://doi.org/10.17116/jnevro202212205184

59. Щепанкевич Л.А., Николаев Ю.А., Долгова Н.А. Оптимизация липидснижающей терапии у пациентов с ишемическим инсультом и сахарным диабетом 2-го типа // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;2:42-45

60. Максютотова Л.А. Применение препарата мексидол в терапии больных с хронической ишемией мозга на фоне метаболического синдрома в практике врача общей практики В сб. статей: III научно-практическая олимпиада «Мексидол»: 20 лет в клинической практике. Мексидол в клинике и эксперименте // Терапия. 2019;389-391

50. Sharafutdinova KM, Novikova LB, Sharapova LR. The use of Mexidol in the acute and subacute periods of ischemic stroke. Mexidol in clinic and experiment. *Terapiia = Therapy*. 2019;226-229. (In Russ.)

51. Berezhnaya SV, Iakupov EZ, Zaharov YuA. The efficacy of combination therapy with mexidol and cerebrolysin in chronic cerebral ischemia. *SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni SS Korsakova*. 2016;116(5):23-27. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/jnevro20161165123-27

52. Shishkova VN. Cognitive impairment as a universal clinical syndrome in a therapist's practice *Terapevticheskie arkhiv = Therapeutic Archive*. 2014;86(11):128-134. (In Russ.)

53. Torshin IYu, Gromova OA, Sardaryan IS, Fedotova LE. Comparative chemoreactomic analysis of mexidol. *SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni SS Korsakova*. Special issues. 2017;117(1 2):75-83. (In Russ.)

54. Gromova OA, Torshin IYu, Stakhovskaya LV, Pepelyaev EG, Semenov VA, Nazarenko AG. Experience of mexidol application in neurological practice. *SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni SS Korsakova*. 2018;118(10):97-107. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro201811810197

55. Fedin AI, Zakharov VV, Tanashyan MM, Chukanova EI, Majidova 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). *SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni SS Korsakova*. 2021;121(11):7-16. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro20211211117

56. Chukanova EI, Chukanova AS, Mamaeva KI. Results of a study of the effectiveness and safety of mexidol in patients with chronic cerebral ischemia. *SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni SS Korsakova*. 2015;2:71-74 (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro20151152171-74

57. Chukanova EI, Chukanova AS. The effectiveness and safety of Mexidol FORTE 250 in the context of sequential therapy in patients with chronic cerebral ischemia. *SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni SS Korsakova*. 2019;119:939-45. (In Russ.). doi.org/10.17116/jnevro201911909139

58. Pugacheva EL. Efficacy of Mexidol in patients with type 2 diabetes mellitus with neurological complications. *SS Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni SS Korsakova*. 2022;122(5):84-89. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro202212205184

59. Shchepankevich LA, Nikolaev YA, Dolgova NA. Optimization of lipid-lowering therapy in patients with ischemic stroke and type 2 diabetes mellitus. *S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni SS Korsakova*. 2016;2:42-45. (In Russ.)

60. Maksyutova LA. The use of mexidol in the therapy of patients with chronic cerebral ischemia against the background of metabolic syndrome in the practice of a general practitioner. *Terapiia = Therapy*. 2019;389-391 (In Russ.)

Сведения об авторах:

Турусупова Сауле Тлеубергеновна – профессор, заведующая кафедрой «Нервных болезней» НАО «Казахский Национальный медицинский университета им. С.Д. Асфендиярова», Главный внештатный невролог МЗ РК, г. Алматы, e-mail: doctorsaule@mail.ru,

Нургужаев Еркин Смагулович – доктор медицинских наук, профессор кафедры «Нервных болезней» НАО «Казахский Национальный медицинский университета им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, e-mail: nurguzhaev.e@kaznmu.kz,

Нуржанова Роза Балтабаевна – кандидат медицинских наук, доцент, кафедра «Нервных болезней» НАО «Казахский Национальный медицинский университета им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, e-mail: nurzhanova.r@kaznmu.kz,

Демесинова Баян Косполовна – ассистент кафедры «Нервных болезней» НАО «Казахский Национальный медицинский университета им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, e-mail: demesinova.b@kaznmu.kz,

Каримов Галымжан Каримович – заведующий ИНСО-1, КГП на ПХВ «Городская клиническая больница № 7», г. Алматы,

Дюсембаева Жанна Болатовна – заведующий ИНСО-2, КГП на ПХВ «Городская клиническая больница № 7», г. Алматы,

Мамашаев Нурмухамед Каримжанович – ассистент кафедры «Нервных болезней» НАО «Казахский Национальный медицинский университета им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, e-mail: nur.m.d@mail.ru.