

Коморбидный пациент в реальной клинической практике

М.В.Путилина✉

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1
✉profput@mail.ru

Первое место по распространенности среди отдельных форм нарушений мозгового кровообращения занимает хроническая ишемия головного мозга (ХИМ). ХИМ – особая разновидность сосудистой церебральной патологии, обусловленная медленно прогрессирующим диффузным нарушением кровоснабжения головного мозга с постепенно нарастающими разнообразными дефектами его функционирования. Клинико-эпидемиологические исследования показывают, что у пациентов старшей возрастной группы на одного больного приходится в среднем от 2 до 4 заболеваний, каждое из которых может быть самостоятельной причиной ХИМ или же коморбидным фоном для других. Очень часто в этой возрастной группе трудно выделить один фактор риска цереброваскулярного заболевания, в основном встречаются комбинации двух, а иногда и трех факторов. Медикаментозная терапия у коморбидных пациентов должна быть этапной для предотвращения полипрагмазии и в то же время комплексной. Применение комбинации лекарственных препаратов, воздействующих на основные патогенетические механизмы патологических процессов (энергетический дефицит, нарушение целостности мембран клеток, нейромедиаторный дисбаланс), позволяет решить эти проблемы и соблюсти нейробиохимическое равновесие: с одной стороны, воздействовать на все звенья ишемического каскада, с другой – регулировать энергетические и трофические возможности организма в целом.

Ключевые слова: коморбидность, хроническая ишемия головного мозга, цитиколин, холина альфосцерат.

Для цитирования: Путилина М.В. Коморбидный пациент в реальной клинической практике. Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 71–79.

Review

Patient comorbidity in clinical practice

M.V.Putilina✉

N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1
✉profput@mail.ru

Abstract

The first place on the prevalence of certain forms of cerebral circulatory disorders is taken by a chronic ischemia of the brain (CIB). CIB is a special type of vascular cerebral pathology, caused by a slowly progressive diffuse violation of cerebral blood flow with gradually increasing variety of defects in its functioning. Clinical and epidemiological studies have shown that older patients per patient on average from 2 to 4 diseases, each of which may be the cause of self-sufficient CIB reason or be comorbid backdrop for others. Very often, this age group is difficult to identify a risk factor for cerebrovascular diseases are more common combination of the two, and sometimes three factors. Drug therapy in comorbid patients should be graded to prevent polypharmacy and at the same time complex. Use of a combination of drugs that act on the main pathogenetic mechanisms of pathological processes (power shortage, disturbance of cell membrane integrity, neurotransmitter imbalances), allows us to solve these problems and keep neurobiohimicheskoe balance: on the one hand to work on all parts of the ischemic cascade, on the other hand to adjust the energy and trophic capabilities of the organism as a whole.

Key words: comorbidity, chronic cerebral ischemia, citicoline, choline alfoscerate.

For citation: Putilina M.V. Patient comorbidity in clinical practice. Consilium Medicum. 2017; 19 (2): 71–79.

В Российской Федерации, как и в большинстве экономически развитых стран, сложилась ситуация, характеризующаяся увеличением в составе населения абсолютной численности и доли лиц пожилого и старческого возраста. Число людей в возрасте старше 60 лет в России составляет примерно 20% от общей популяции [1]. Число пенсионеров составляет 30 млн – 1/5 часть всех граждан РФ, из них 3,2 млн человек – в возрасте 80 лет и старше. Процесс старения населения особенно выражен в Европейской части России, где доля лиц старше трудоспособного возраста превышает 23%. Болезни людей пожилого возраста стали актуальной проблемой для теоретической и практической медицины. Прогрессирующее уменьшение адаптационных возможностей организма, изменение его реактивности создают условия для развития патологии [2]. Уровень заболеваемости у пожилых людей (60–74 года) почти в 2 раза выше, а у лиц старческого возраста (75 лет и старше) – в 6 раз выше, чем у лиц молодого возраста.

В литературе последних лет достаточно широко освещается понятие **коморбидности** – одновременного поражения двух или более органов и систем организма. Коморбидность может протекать по типу *синтропии* – *поражения органов под влиянием общих патогенетических факторов* или *интерференции* – возникновения одного забо-

левания под влиянием другого. Несмотря на большое количество различных определений коморбидности, значение термина наиболее полно отражает следующее: под заболеваниями или нарушениями, которые коморбидны конкретному заболеванию, понимаются такие *нарушения, которые встречаются при этом заболевании наиболее часто и имеют с ним некоторые совместные этиологические или патогенетические механизмы* [3]. Таким образом, коморбидность – сосуществование двух и/или более синдромов (транссиндромальная) или заболеваний (транснозологическая) у одного пациента, патогенетически взаимодействующих между собой или совпадающих по времени (хронологическая). Одно из них создает условия для развития другого, первое является этапом развития второго. Оба состояния служат результатом патологического процесса, различия обусловлены влиянием внешних факторов, но при этом выявляются единые механизмы патогенеза [4]. Существуют две модели коморбидности: модель, ориентированная на дескриптивные диагностические классы (т.е. наличие более чем одного расстройства у человека в определенный период жизни), и модель, рассматривающая относительный риск человека с одним заболеванием (расстройством) приобрести другое расстройство [5]. В клинической практике чаще встречается

первая модель (взаимодействие нескольких факторов, таких как возраст, соматические заболевания, лекарственная полипрагмазия) [6].

Число коморбидных пациентов существенно связано с возрастом. Анализ 10-летнего австралийского исследования выявил, что около 50% пожилых пациентов с артритом имеют артериальную гипертензию (АГ), 20% – сердечно-сосудистые заболевания, 14% – диабет и 12% – психические расстройства [6]. Более 60% пациентов с бронхиальной астмой имеют артрит, 20% – сердечно-сосудистые заболевания и 16% – диабет. Среди пациентов с сердечно-сосудистыми болезнями 60% имели артрит, 20% – диабет и 10% – бронхиальную астму или психические проблемы. Сочетание двух и более заболеваний (мультиморбидность) увеличивается с 10% в возрасте до 19 лет до 80% – у лиц 80 лет и старше [7]. У 72,4% пациентов, перенесших ишемический инсульт, имелась ишемическая болезнь сердца, у 23% – инфаркт миокарда, у 35,5% – мерцательная аритмия, 26,5% страдали сахарным диабетом (СД) [8]. Ряд авторов отмечают, что для возраста 60–65 лет характерно наличие $5,2 \pm 1,7$ заболеваний, для 66–70 лет – $5,4 \pm 1,4$, для 71–75 лет – $5,6 \pm 1,7$, для 76–80 лет – $5,8 \pm 1,6$, для 81–85 лет – $5,8 \pm 1,8$, для 86–90 лет – $4,4 \pm 1,64$, для 91–95 лет – $3,2 \pm 0,5$ [9]. С возрастом постепенно накапливается число заболеваний, особенно хронических, снижаются возможности адаптации как к экзогенным, так и к эндогенным воздействиям. У пожилых людей наблюдается склонность к медленно нарастающим, вялотекущим патологическим процессам. Очевидно, что любое соматическое заболевание в пожилом возрасте коморбидно цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ), что затрудняет раннюю диагностику и терапию последних. При этом основной проблемой является сложность выявления неврологических симптомов у многих больных с соматической патологией. В результате большинство таких пациентов остаются без адекватной диагностики и медикаментозной терапии на начальных стадиях.

Среди отдельных форм нарушений мозгового кровообращения 1-е место по распространенности занимает хроническая ишемия головного мозга (ХИМ) [9]. Клинико-эпидемиологические исследования показывают, что у пациентов старшей возрастной группы на одного больного приходится в среднем от 2 до 4 заболеваний, каждое из которых может быть самостоятельной причиной ХИМ или же коморбидным фоном для других. Очень часто в этой возрастной группе трудно выделить 1 фактор риска ЦВЗ, чаще встречаются комбинации 2, а иногда и 3 факторов [10].

Основными корригируемыми факторами развития ХИМ являются атеросклероз и гипертоническая болезнь. Практически у 50% больных старше 60 лет атеросклероз сочетается с АГ, поэтому возрастает роль гипертонических кризов в развитии цереброваскулярной патологии. Даже пограничная АГ способствует прогрессированию или клиническому проявлению бессимптомно протекавших сосудистых поражений головного мозга [11].

Значимость патологии соматических систем в генезе неврологических нарушений ХИМ не вызывает сомнений. При этом ведущая роль придается кардиологическим заболеваниям. Цереброваскулярные нарушения при ишемической болезни сердца по мере старения значительно учащаются. Наличие нарушений сократительной способности сердца приводит к усугублению сосудистой мозговой недостаточности [12]. Снижение мозгового кровотока, гипоксия тканей мозга обуславливают дисфункцию регуляторных механизмов центральной нервной системы, в частности, регулирующих сердечно-сосудистую деятельность. Выраженное поражение сердца и коронарных сосудов, вызывая ухудшение мозгового кровотока, в конечном итоге может приводить к вторичным гипокси-

ческим поражениям мозга с развитием диапедезных геморрагий, очагов некроза с формированием кист, лакун, более многочисленных в области базальных ганглиев. В свою очередь, церебральный атеросклероз может рассматриваться как дополнительный экстракардиальный фактор, способствующий более тяжелому течению ишемической болезни сердца [13].

Важная этиологическая роль в развитии ишемии головного мозга отводится стрессорной или симптоматической гипергликемии и СД типа 2 [14]. Повышенная концентрация глюкозы в крови у больных предрасполагает к отеку мозга, развитию лактацидоза, разрушению нервных клеток. Высокий уровень глюкозы в крови способствует повышению агрегационной способности форменных элементов крови, угнетает дезагрегацию, снижает фибринолитическую активность. Другим неблагоприятным эффектом гипергликемии является гликозирование гемоглобина, что повышает его сродство к кислороду и затрудняет его отдачу тканям. Это усугубляет тканевую гипоксию и снижает выживаемость нервных клеток в условиях дефицита мозгового кровотока.

Патогенез ХИМ обусловлен недостаточностью мозгового кровообращения в относительно стабильной ее форме или в виде повторных кратковременных эпизодов дисциркуляции. В результате патологических изменений сосудистой стенки, развивающихся вследствие различных этиологических факторов, происходит нарушение ауторегуляции мозгового кровообращения. Возникает прямая зависимость от состояния ауторегуляции системной гемодинамики, также оказывающейся нестабильной вследствие заболеваний сердечно-сосудистой системы. К этому добавляются нарушения нейрогенной регуляции гемодинамики. Ишемия сопровождается гипоксией, повышением парциального давления кислорода в тканях.

Гипоксия мозга приводит к дальнейшему повреждению механизмов ауторегуляции мозгового кровообращения. Пусковым механизмом повреждающего действия ишемии на мозг является снижение уровня высокоэнергетических фосфатов. Недостаток кислорода стимулирует переход на анаэробный гликолиз, обеспечивающий сохранение возможности синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) и приводящий к накоплению молочной кислоты, что ведет к выраженной лактоацидозу. Это проявляется в снижении величины рН в ткани мозга. Величина рН влияет на регуляцию локального мозгового кровотока, который в свою очередь обеспечивает доставку O_2 к ткани. Величина рН определяет функционирование клеточных мембран и активность ферментов, участвующих в гликолизе. Установлено, что в условиях неполной ишемии или при попытке неадекватной реперфузии происходит дальнейшее снабжение мозга энергетическим субстратом (глюкозой) для анаэробного гликолиза, а это ведет к усилению лактоацидоза и углублению поражения нейронов. Истощение энергетического субстрата приводит к нарушению функции Ka^+/Na^+ -насоса, возникает деполяризация клеточных мембран, нарушается их проницаемость. Ионы кальция в значительных количествах поступают из внеклеточной жидкости внутрь клеток. Включаются дополнительные повреждающие механизмы, в том числе высвобождение свободных жирных кислот, накопление свободных радикалов, стимулирующих процессы перекисного окисления липидов, что приводит к быстрой гибели нейронов [15]. В процессе развития ишемии избирательно нарушаются механизмы синаптической передачи. В мозге увеличивается внеклеточная концентрация γ -аминомасляной кислоты и глутамата. В ишемизированной ткани уменьшается синтез дофамина и норадреналина, ацетилхолина, высвобождение серотонина возрастает. Кроме того, высвобождение катехоламинов на пресинаптическом уровне может, по-видимому, вызвать усиление активности нейронов и возникновение дополни-

тельных потребностей в энергетическом субстрате, что в условиях его дефицита при ишемии углубляет поражение не только головного мозга, но и организма в целом. Важно помнить, что все специфические неврологические симптомы связаны с патологией нейромедиаторной системы. Таким образом, ишемизированными становятся все органы, но клинические проявления болезни можно ждать со стороны так называемых генетически детерминированных органов-мишеней.

Коморбидность ЦВЗ и соматической патологии

ХИМ той или иной степени выраженности коморбидна с большинством нозологических форм соматической патологии (болезни бронхолегочной системы, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, синдром раздраженного толстого кишечника и др.) [16].

Бронхолегочная система

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) приводит к поражению нервной системы вследствие нарушения вентиляции легких, гипоксии, гиперкапнии, затруднения венозного оттока из полости черепа и снижения регионарного мозгового кровотока. Наиболее часто встречаются синдромы ХИМ в виде псевдоневротических расстройств: депрессии (в 25,6% случаев), венозной энцефалопатии и деменции. Реже ХОБЛ осложняется доброкачественной внутричерепной гипертензией, эпизодами потери сознания при кашле (беталепсия) и избыточной сонливостью (пикнолепсия). В случаях выраженной и длительной декомпенсации ХОБЛ может приводить к развитию венозных инсультов с наличием общемозговых симптомов у 50% больных и плохим регрессом очаговых неврологических симптомов, которые зависят от пораженного сосудистого бассейна [17].

Желудочно-кишечный тракт и печень

Хронический атрофический гастрит, дуоденит, колит могут приводить к нарушению всасывания белков, микроэлементов и витаминов. Дефицит витаминов группы В проявляется синдромом Корсакова (офтальмоплегией, нистагмом, атаксией, деменцией).

Заболевание тонкого кишечника в фазе развернутых клинических проявлений за счет развития гипокальциемии и гипокалиемии сопровождается неврологическими симптомами у 36% больных в виде поражения периферических нервов, мозжечковой атаксии, деменции, парциальных судорожных приступов [18].

Язвенный колит (болезнь Крона) вследствие перекрестных аутоиммунных реакций может способствовать поражению центральной и периферической нервной системы у 40–50% больных. При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного и спинного мозга обнаруживаются очаги демиелинизации, схожие с рассеянным склерозом. Возможны тромбоэмболические осложнения в виде церебральных венозных тромбозов.

Хронический гепатит, цирроз печени практически у всех больных осложняются печеночной энцефалопатией. В ее патогенезе основное значение отводится токсическому действию на нервную систему аммиака и аминокислотному дисбалансу. Следствием этих патологических процессов являются изменения постсинаптических рецепторов, медиаторного обмена, проницаемости гематоэнцефалического барьера, гипоксия нейронов, что вызывает соответствующие неврологические нарушения, клинически проявляющиеся в виде печеночной энцефалопатии.

Мочевыводящая система

Хроническая патология почек (хронический пиелонефрит, гломерулонефрит) сопровождается развитием уремической энцефалопатии с дизартрией, кинетическим тремо-

ром рук, снижением когнитивных функций, липотимией, вегетативными нарушениями в виде ортостатической гипотензии, импотенцией, синдромом беспокойных ног.

Для острой почечной патологии характерны: синдром повышения внутричерепного давления, парциальные и генерализованные судорожные приступы, миоклонии в конечностях (уремические миоклонии), менингеальные знаки, гипертермия и расстройство сознания [19].

Эндокринная система

СД в настоящее время рассматривается как самостоятельный этиологический фактор в развитии сосудистой патологии мозга [20]. СД приводит к неврологическим нарушениям у 40–60% больных. Их частота и тяжесть зависят от типа диабета (1 или 2), длительности его течения и уровня повышения сахара в крови. Неврологические нарушения включают разнообразные невротические и психопатоподобные изменения, включая депрессию у 32,2% больных. Характерно появление дистальной симметричной полиневропатии, в развитии которой основное значение имеет микроангиопатия. Возможно поражение черепных нервов (чаще лицевого и глазодвигательного). Гипогликемические состояния, чаще возникающие при неадекватно высокой дозе сахароснижающих средств (при уровне глюкозы в крови менее 1,7–2,3 ммоль/л), могут проявляться психомоторным возбуждением или гиперсомнией, парциальными либо вторично-генерализованными судорожными приступами [21].

Гипертиреоз проявляется вегетативно-сосудистыми пароксизмами (паническими атаками), возникновением или учащением приступов мигрени, психотическими нарушениями, головной болью мышечного напряжения, постуральным и кинетическим тремором рук. Их причина – интоксикация тиреоидными гормонами, вторичные метаболические и сосудистые нарушения. Достаточно часто (70–91,5%) формируются тиреотоксическая энцефалопатия и эндокринная офтальмопатия (39%).

Гипотиреоз (микседема) часто сопровождается депрессией (24,2%), замедленностью мышления и внимания, повышенной сонливостью. Реже диагностируются мозжечковая атаксия, обусловленная атрофическим процессом в черве мозжечка, экстрапирамидный синдром (ригидность, олигобрадикинезия), миопатический (псевдогипертрофия икроножных мышц, болезненность мышц при движении и пальпации) и миотонический (отсутствие расслабления мышц кистей при их сильном сжатии) синдромы.

Гиперпаратиреоз имеет клинические проявления ХИМ в виде слабости, повышенной мышечной утомляемости, снижения памяти на текущие события.

Гипопаратиреоз сопровождается гипокальциемией и гиперфосфатемией. В неврологическом статусе отмечаются полиневропатия, снижение когнитивных функций, эпилептические припадки, синдром паркинсонизма.

Болезни соединительной ткани

Неврологические нарушения при болезнях соединительной ткани включают транзиторные ишемические атаки, инфаркты мозга, психотические расстройства [22].

Узелковый полиартериит в течение первого года болезни приводит к инфаркту мозга в 10,2% и транзиторным ишемическим атакам – в 20,5% случаев. Продолжительность заболевания повышает вероятность инфаркта мозга до 14,6% и транзиторных ишемических атак – до 37,8%.

Классические неврологические проявления склеродермии – синдром Рейно и тригеминальная невралгия.

Неврологические проявления ХИМ при синдроме Шегрена включают сенсорную полиневропатию, множественную мононевропатию краниальных либо периферических нервов, острые инсультоподобные эпизоды с общемозго-

вой и очаговой симптоматикой, энцефалопатию с когнитивными нарушениями, асептические менингиты, хронические дистимии, проксимальные миозиты.

Первичный антифосфолипидный синдром вследствие аутоиммунной коагулопатии, артериальных и венозных тромбозов провоцирует появление инфаркта мозга (70,5%) и транзиторные ишемические атаки (29,4%). Реже заболевание проявляется приступами мигрени, парциальными и вторично-генерализованными приступами, экстрапирамидным синдромом, хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатией и деменцией [23].

Кроветворная система

Железодефицитная анемия проявляется астеническим синдромом (слабость, утомляемость, раздражительность), шумом в ушах, эпизодами липотимий, недифференцированной головной болью. Серповидно-клеточная анемия может осложниться артериальными тромбозами с формированием инфарктов головного и спинного мозга, радикулитом или радикуломиелоишемией и синдромом Лермитта [24].

Неврологические нарушения миеломной болезни включают развитие амилоидной ангиопатии, когнитивную дисфункцию [25].

Полицитемии (эритремии) вызывают тромботические осложнения вследствие повышения вязкости крови, хронического диссеминированного внутрисосудистого свертывания в мозговых артериях, венах и венозных синусах, переполнения кровью сосудов. Клинически это проявляется транзиторными ишемическими атаками, повторными лакунарными инфарктами головного и спинного мозга.

Гемофилии (тромбофилии) приводят к вторичному поражению нервной системы вследствие нарушения системы свертывания и фибриногенеза, дефицита антитромбиновых протеинов С, S, плазминогена и его активаторов, патологии тромбоцитарного звена, метаболических расстройств, включая липидный обмен, гипергомоцистеинемию, гемоглобинопатию. Неврологические нарушения регистрируются в молодом возрасте. Как правило, проявляются развитием когнитивных нарушений и венозной энцефалопатией.

Коморбидность ХИМ и соматической патологии требует особого подхода к терапии. Важно помнить, что отсутствие полной уверенности в патологическом характере нарушений и конкретном диагнозе не должно быть поводом для бездействия врача, поскольку именно на ранних этапах болезни патогенетическая терапия имеет наибольшие шансы на успех.

Терапия коморбидных пациентов в реальной клинической практике

Врачу-клиницисту необходимо соблюдать следующее правило: предупредить или замедлить лучше, чем длительно и не всегда эффективно лечить. Понимание молекулярных компонентов, лежащих в основе функциональных нарушений и повреждений микрососудов, вместе с возможностью с помощью МРТ-технологий определять действие повреждения эндотелия на состояние малых сосудов головного мозга формируют фундамент для адекватной, патогенетически обоснованной терапии. Это воздействие должно быть этапным, комплексным и направленным на коррекцию патохимических нарушений в целом и нейротрансмиттерного дисбаланса в частности.

Остановимся детально на этих этапах.

Первый этап: воздействие на факторы, усугубляющие течение сосудистых заболеваний головного мозга. Включает адекватное лечение АГ, гиперхолестеринемии, повышенной агрегации тромбоцитов и вязкости крови, СД,

мерцательной аритмии, курения, алкоголизма и др. Назначаются специальные препараты (антигипертензивные, статины, гепатопротекторы и т.д.).

Второй этап: улучшение кровоснабжения мозга, метаболизма нервных клеток, находящихся в условиях ишемии и гипоксии [26].

Для выбора методики лечения на этом этапе врачу следует учитывать возможность комбинации препаратов, отсутствие при их взаимодействиях побочных эффектов и осложнений.

Клиническая симптоматика поражения мозга на начальных стадиях ХИМ минимальна, так как энергетические ресурсы самого организма еще некоторое время могут компенсировать энергодефицит. В то же время уже происходит резкое снижение содержания фосфолипидов в мозге, причем лимитирующими звеньями в этом процессе служат как ослабление биосинтеза, так и усиление деградации фосфатидилхолина за счет активации ведущего фермента катаболизма фосфолипидов – фосфолипазы А₂ [27]. Роль фосфолипидов в головном мозге чрезвычайно велика. Они формируют структурно-функциональную основу нейрональных мембран, обеспечивающих деятельность нервных клеток и мозга в целом (поддержание ионного баланса и активности мембраносвязанных ферментов, обеспечение проведения нервного импульса и др.), являясь важной составляющей липопротеинов крови, и необходимы для образования и функционирования большинства из них. При их отсутствии или недостатке возникают серьезные нарушения транспорта холестерина. Поскольку фосфолипиды являются основным структурным компонентом всех клеточных мембран, то от них напрямую зависят многочисленные функции клетки. Через наружную клеточную мембрану внутрь клетки поступают все питательные вещества, некоторые гормоны, витамины, биологически активные вещества, и в то же самое время выделяются продукты жизнедеятельности, токсины. При потере мембраной своих жидкостных свойств такой транспорт сразу нарушается. Холестерин и насыщенные жирные кислоты делают мембрану твердой, ригидной, маловосприимчивой. Фосфолипиды с ненасыщенными жирными кислотами, наоборот, повышают текучесть и чувствительность мембран, улучшают проницаемость. Соотношение холестерина/фосфолипиды с возрастом, как правило, увеличивается в пользу холестерина. Это рассматривают как один из факторов старения организма, поскольку мембраны становятся жесткими и хуже начинают реагировать на гормональные и другие сигналы. Поступление дополнительных количеств фосфолипидов в организм способно «омолаживать» клеточные мембраны. Кроме фосфолипидов и холестерина в мембрану также встроены различные белки, которые являются рецепторами для гормонов, ферментов, биологически активных веществ. Нормальное функционирование этих белков напрямую зависит от окружающих их фосфолипидов.

В последние годы изучена роль фосфолипидов в процессах гемокоагуляции. Внутрисосудистое фибринообразование характеризуется глубокими расстройствами биохимии свертывающей системы крови с одновременными нарушениями количественных соотношений между нейтральными и кислыми категориями фосфолипидов [28, 29]. Процесс трансформации фибриногена в фибрин, сопровождающийся уменьшением количественного содержания кислых фосфолипидов и возрастанием уровня нейтральных фосфолипидов, вносит существенные сдвиги в соотношения между указанными группами фосфолипидов. Он характеризуется в каждом конкретном случае их про- и антикоагулянтной активностью. Это может проявляться стимулирующим или ингибирующим действием указанных соединений на протромбиновое время, тромбопластическую активность, время свертывания

крови, количество фибриногена и фибринолитическую активность.

Из фосфатидилхолина в организме образуется один из основных нейромедиаторов – ацетилхолин. В условиях ишемии значительно ослабляется физиологический механизм синтеза эндогенного CDP-холина за счет нарушения энергетического метаболизма и дефицита макроэргических соединений, поэтому необходима своевременная коррекция этого медиатора. Сегодня этот механизм рассматривается как один из ведущих нейрхимических механизмов старения мозга и основной компонент поражения нейронов при различных формах цереброваскулярной патологии. При несвоевременной коррекции деструкция структурно-функциональных компонентов нейрональных мембран становится необратимой.

Таким образом, приоритетно назначение препаратов, влияющих на фосфолипиды и продукты их метаболизма. Использование на этом этапе химически синтезированных, чужеродных лекарственных средств потребует дополнительного назначения других медикаментов. В то же время естественные метаболиты биохимических процессов в организме при монотерапии позволяют уже на ранних стадиях заболевания уменьшить прогрессирование процесса и предотвратить дальнейшую дегенерацию нейрона.

С этой точки зрения несомненный интерес представляют данные об использовании цитиколина – лекарственного средства, широко изученного при различных формах цереброваскулярной патологии в странах Западной Европы, США и Японии в течение последних 30 лет. Особое место занимает изучение плейотропных эффектов препарата, его воздействия не только на причины повреждения ишемизированной ткани мозга, но и на процессы восстановления структуры и функций нервной ткани за счет нейропротекторных и нейрорепаративных эффектов и увеличения пластичности нейронов. Препарат имеет большую доказательную базу: общее число пациентов, включенных в различные исследования его эффективности, составляет около 12 тыс. [30].

Цитиколин является естественным метаболитом биохимических процессов в организме, т.е. не является чужеродным химическим соединением – ксенобиотиком, как большинство лекарственных средств. Он состоит из цитидина и холина, связанных дифосфатным мостиком и является необходимым промежуточным соединением в синтезе фосфатидилхолина, основного мозгового фосфолипида, в пути синтеза фосфолипидов (путь Кеннеди). Благодаря уникальному химическому составу он уменьшает потерю фосфатидилхолина, входящего в состав клеточной мембраны, участвует в синтезе нейромедиатора ацетилхолина, стимулируя активность тирозингидроксилазы и секрецию дофамина, снижает нейронную дегенерацию в гиппокампе крыс, вызванную инъекцией бета-амилоидного белка [31]. Бета-амилоид (beta-amyloid) является нормальным белком организма, который образуется в результате протеолитического процессинга из своего предшественника, названного предшественником бета-амилоида, экспрессирующегося фактически во всех изученных к настоящему времени животных клетках. Степень когнитивных расстройств прямо пропорциональна его накоплению. Холин в сочетании с цитидином стимулирует секрецию нормального нейротрофного амилоидного белка-предшественника мозговыми клетками крыс. Цитиколин способен снижать отложение бета-амилоида в головном мозге, что клинически проявляется в улучшении интегральных показателей когнитивных функций. С учетом этих данных проведено множество клинических исследований оценки эффективности препарата в лечении когнитивных расстройств, связанных со старением головного мозга, ЦВЗ и деменцией.

Основным механизмом действия препарата, определяющим его нейропротекторные свойства, является обеспечение сохранности наружных и внутренних (цитоплазматических и митохондриальных) нейрональных мембран, а именно:

- поддержание нормальных уровней кардиолипина (основной компонент митохондриальных мембран) и сфингомиелина;
- активация биосинтеза фосфатидилхолина;
- стимуляция синтеза глутатиона и ослабление процессов перекисидации липидов (антиоксидантный эффект);
- нормализация активности $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ азы;
- ослабление активности фосфолипазы A_2 ;
- активация энергетических процессов в нейронах;
- активация нейрональных митохондриальных цитохром-оксидаз (нормализация процессов тканевого дыхания);
- ингибирование глутаматиндуцированного апоптоза.

Цитиколин предупреждает развитие феномена эксайтотоксичности, играющего ведущую роль в деструкции нейрональных мембран. Кроме того, стимулирует обратный захват глутамата, т.е. обладает комплексным разнонаправленным действием, направленным на снижение активной синаптической концентрации данного медиатора. Еще одним отличительным свойством цитиколина является наличие у него свойств антиагреганта, т.е. способности уменьшать агрегацию тромбоцитов [32]. Хотя детальные механизмы этого эффекта остаются недостаточно выясненными, подобное действие дает ему дополнительное преимущество в терапии ЦВЗ при экзогенном введении (как пероральном, так и внутривенном), обладает 100-процентной биодоступностью. После всасывания препарат распадается на холин и цитидин, легко проникающие через гематоэнцефалический барьер, из которых ресинтезируется в головном мозге CDP-холин. Его содержание в плазме крови после перорального приема имеет 2 пика – 1-й через 1 ч после приема, а 2-й – через 24 ч.

До недавнего времени отсутствовали данные об эффективности и безопасности курса лечения данным лекарственным средством продолжительностью более 6 нед у пациентов с ишемическим инсультом или о потенциальной эффективности препарата в отношении профилактики развития сосудистых когнитивных нарушений после инсульта. Проведенные в последние годы исследования по оценке долгосрочной безопасности и эффективности лечения пациентов с инсультом и профилактике снижения когнитивных функций после инсульта доказали возможность безопасного применения препарата продолжительностью более 6 нед [33, 34]. Применение цитиколина у пациентов с ХИМ показало высокую эффективность препарата в отношении не только коррекции когнитивных нарушений, но и симптомов нарушения экстрапирамидной нервной системы, двигательных нарушений у пациентов, перенесших инсульт [35, 36].

Относительно недавно в клинической практике стал использоваться препарат Нейпилепт («ФармФирма “Сотекс”», Россия). Этот цитиколин производится из итальянской субстанции и имеет все формы, как и оригинальный препарат, а именно: растворы для внутривенного и внутримышечного введения, питьевые формы для приема внутрь.

Проведенное открытое сравнительное многоцентровое рандомизированное исследование эффективности и безопасности применения Нейпилепта и оригинального цитиколина (Цераксон) у больных в остром периоде ишемического инсульта в каротидной системе продемонстрировало безопасность, переносимость и эффективность препаратов цитиколина у 152 пациентов в остром периоде ишемического инсульта и подтвердило сопоставимое клиническое действие воспроизведенного препарата с оригинальным. Результаты двойного слепого плацебо-контролируемого многоцентрового рандомизированного исследования эффективности и безопасности препарата Нейпилепт

раствора для приема внутрь 100 мг/мл у пациентов с когнитивными нарушениями убедительно доказали более высокую эффективность препарата по сравнению с плацебо. В исследовании принимали участие 122 пациента (средний возраст 55,9 лет) с когнитивными нарушениями, выявленными при нейропсихологическом тестировании. Все больные имели сопутствующую коморбидную патологию: ишемическую болезнь сердца, СД, АГ, ХИМ [37].

Нейромедиаторные и нейрометаболические механизмы действия цитиколина, минимальное количество побочных эффектов и совместимость с другими лекарственными средствами дают право рекомендовать его коморбидным пациентам в общетерапевтической практике.

Рекомендованная схема терапии: 250 мг внутрь в виде питьевого раствора 1–2 раза в день в течение 1–2 мес. При выявлении когнитивного дефицита, особенно выраженного, срок применения препарата целесообразно увеличить до 3–6 мес. Возможно назначение в суточной дозе 1000 мг в день внутримышечно или внутривенно в течение 10–15 дней, 1 раз в 6 мес.

Однако врачу следует помнить, что при длительно существующей коморбидной патологии запасы холина для синтеза ацетилхолина-медиатора могут поддерживаться за счет гидролиза фосфотидилхолина фосфолипазами, но со временем происходит гибель холинергического кластера, что сопровождается резким снижением эндогенного ацетилхолина. Клинические проявления этого состояния – легкие когнитивные нарушения (забывчивость, импульсивность, изменения настроения и т.д.). Следовательно, необходимо усиление холинергического действия за счет использования препаратов-донаторов холина: холина альфосцерата – нейромедиаторного препарата, стимулирующего холинергическую нейротрансмиссию у пациентов с легкими когнитивными нарушениями [38]. Отечественный препарат Церетон – холина альфосцерат (ЗАО «Фарм-Фирма «Сотекс») в ряде исследований подтвердил терапевтическую эквивалентность оригинальному препарату, что позволило рекомендовать его в клиническую практику без ограничений у коморбидных пациентов [39, 40].

Схема применения препарата Церетон. У пациентов с легкими когнитивными нарушениями препарат назначают в суточной дозе 1000 мг в день внутримышечно или внутривенно в течение 10–15 дней 1 раз в 6 мес с последующим переходом на прием внутрь по 400 мг 3 раза в день 3 мес. Возможно/необходимо добавлять к терапии цитиколином после отмены последнего у пациентов в постинсультном периоде в дозе 400 мг 3 раза в день более длительно (6 мес).

Медикаментозная коррекция мембранной деструкции протекает с большими затратами энергии, как правило, через 1 мес активной нейрометаболической терапии организм не в состоянии поддерживать нормальный энергобаланс. А как уже отмечалось, первопричиной неврологических нарушений при многих соматических заболеваниях является гипоксия и энергодефицит, поэтому в комплексную терапию рекомендуется вводить лекарственные средства, способствующие улучшению утилизации органами и тканями кислорода и приводящие к снижению потребности в кислороде, так называемых энергокорректоров.

В общетерапевтической практике целесообразно использовать препараты естественного происхождения для избегания неадекватных фармакодинамических эффектов у пациентов с сочетанной патологией. Такими фармакологическими средствами являются производные янтарной кислоты. *Этилметилгидроксипиридина сукцинаты* (ЭМГПС) разрешены для широкого медицинского применения в лечении острых нарушений мозгового кровообращения, энцефалопатии различного генеза (гипертонической, атеросклеротической, травматической и т.д.), невротических и неврозоподобных расстройств с проявлением тревоги, для

купирования абстинентного синдрома при алкоголизме, лечения острой интоксикации нейростимуляторами и ряда других заболеваний. Производные янтарной кислоты обладают выраженным стрессопротекторным действием, которое проявляется в нормализации постстрессового поведения, соматовегетативных нарушений, восстановлении циклов «сон–бодрствование», нарушенных процессов обучения и памяти, снижении дистрофических изменений в различных структурах головного мозга, включены в Федеральное руководство по использованию лекарственных средств [41].

Существенным преимуществом сукцинатов является то, что они имеют незначительные побочные эффекты и низкую токсичность. При совместном использовании усиливают действие бензодиазепиновых анксиолитиков, противоэпилептических, противопаркинсонических (леводопа) лекарственных средств, нитратов, не влияют на состояние системной гемодинамики. Изучение побочных эффектов ЭМГПС показало отсутствие угнетающего или стимулирующего действия на спонтанную двигательную активность, изменения координации движений, ориентировочно-исследовательское поведение, ректальную температуру, корнеальный и пиннеальный рефлекс. ЭМГПС не вызывают сонливости, сохраняется адекватность реагирования животных на провоцирующие тест стимулы, не нарушаются простые рефлексы даже в верхнем диапазоне терапевтических доз. В противоположность ноотропным препаратам при использовании ЭМГПС не наблюдается активирующего действия, нарушений сна и повышенной судорожной готовности. Кроме того, по своей эффективности они значительно превосходят пирацетам (Ноотропил). По сравнению с транквилизаторами бензодиазепинового ряда (седуксен, элениум, оксазепам, лоразепам, феназепам и др.) не обладают миорелаксантным действием даже в дозах, превышающих среднюю терапевтическую анксиолитическую дозу в 4–5,5 раза, и не вызывают таких проявлений, как нарушение координации движений, снижение мышечного тонуса и мышечной силы, не оказывают седативного и амнезирующего действия, а, наоборот, обладают позитивным влиянием на память, особенно в условиях нарушения когнитивных функций [42]. При длительном введении и/или прекращении применения не возникает синдром отмены, характерный для бензодиазепиновых транквилизаторов. Применение ЭМГПС имеет дозозависимый характер. С повышением дозы до определенного уровня наблюдается, как правило, усиление действия. Диапазон терапевтических доз достаточно широк и в эксперименте колеблется от 10 до 300 мг/кг. С повышением дозы уменьшается латентный период наступления и увеличивается выраженность и длительность эффекта.

Сравнительных исследований эффективности препаратов этого класса крайне мало, поэтому особого внимания заслуживает открытое сравнительное контролируемое исследование продолжительностью 15 дней с участием 60 пациентов обоего пола с подтвержденным диагнозом «дисциркуляторная энцефалопатия» (ДЭ) 1–2-й степени, в возрасте от 45 до 68 лет [43]. Включенные в исследование пациенты случайным методом были разделены на 2 группы: 1-я (основная) группа (препарат Нейрокс) – 30 человек (7 мужчин и 23 женщины) с ДЭ 1–2-й степени, средний возраст 52,5 года; 2-я (контрольная) группа (препарат Мексидол) – 30 человек (4 мужчины и 26 женщин) с ДЭ 1–2-й степени, средний возраст 51,5 года. Статистически значимых различий между группами по полу и возрасту не было. Выявлено положительное влияние препаратов двух исследуемых групп на окислительный потенциал липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), а именно – уменьшение предрасположенности к окислительным процессам ЛПНП in vivo под влиянием обоих препаратов, повышение содержания в ЛПНП липофильных антиоксидантов α -токоферола и β -каротина. Зафиксирована сопоставимая

терапевтическая эквивалентность воспроизведенного и оригинального препаратов.

Нейрокс – препарат (ЗАО «ФармФирма «Сотекс») зарекомендовал себя как эффективное, безопасное средство, улучшающее не только метаболизм и кровоснабжение головного мозга, микроциркуляцию и реологические свойства крови (уменьшает агрегацию тромбоцитов), но и метаболические процессы в ишемизированном миокарде: восстанавливает и/или улучшает электрическую активность и сократимость миокарда, а также увеличивает коронарный кровоток в зоне ишемии, повышает антиангинальную активность нитратов, уменьшает последствия реперфузионного синдрома при острой коронарной недостаточности [44].

Заключение

Медикаментозная терапия у коморбидных пациентов должна быть этапной для предотвращения полипрагмазии и в то же время комплексной. Применение комбинации лекарственных препаратов, воздействующих на основные патогенетические механизмы патологических процессов (энергодифицит, нарушение целостности мембран клеток, нейромедиаторный дисбаланс), позволяет решить эти проблемы и соблюсти нейробиохимическое равновесие: с одной стороны, воздействовать на все звенья ишемического каскада, с другой – регулировать энергетические и трофические возможности организма в целом. Кроме этого, у пациентов с соматической патологией увеличивается адаптационная возможность сосудистого русла, что позволяет отсрочить клинические неврологические проявления [45]. Уникальность действия цитиколина и холина альфосцерата на молекулярном и биохимическом уровнях позволяет стабилизировать нарушения метаболических и белок-синтетических процессов в сосудистой стенке и нейронах, патологические процессы в клеточных мембранах, корригировать нейромедиаторный дисбаланс. В то же время препарат Нейрокс, являясь мощным энергокорректор, антиоксидантом и антигипоксантом, проявляет свой лечебный эффект на клеточном уровне, улучшая клеточный метаболизм. Особенно хочется отметить тот факт, что безопасность применения лекарственных средств позволяет использовать их на поликлиническом этапе без проведения нейровизуализации у пациентов без выраженных неврологических симптомов. Выбор режима назначения зависит от тяжести состояния пациента.

Литература/References

1. Savva GM, Stephan BC. Alzheimer's Society Vascular Dementia Systematic Review Group. Epidemiological studies of the effect of stroke on incident dementia: a systematic review. *Stroke* 2010; 41: e41–e46.
2. Оганов Р.Г. Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями – вклад государства, гражданского общества и человека. В кн.: Материалы IX Всероссийского форума: Здоровье нации – основа процветания России. М., 2015. / Oganov R.G. Bor'ba s serdечно-sosudistymi zabolevaniiami – vklad gosudarstva, grazhdanskogo obshchestva i cheloveka. V kn.: Materialy IX Vserossiiskogo foruma: Zdorov'e natsii – osnova protsvetaniia Rossii. M., 2015. [in Russian]
3. De Groot V, Beckerman H, Lankhorst GJ, Bouter LM. How to measure comorbidity: a critical review of available methods. *J Clin Epidemiol* 2003; 56 (3): 221–9.
4. Березняков И.Г., Корж В. Остеоартроз, артериальная гипертензия и ожирение: проблема коморбидности. *Международ. мед. журн.* 2012; 4: 78–81. / Bereznikov I.G., Korzh V. Osteoartroz, arterial'naia gipertenzia i ozhirenie: problema komorbidnosti. *Mezhdunar. med. zhurn.* 2012; 4: 78–81. [in Russian]
5. Верткин А.Л., Ховасова Н.С. Коморбидный пациент. М.: Эксмо, 2015. / Vertkin A.L., Khovasova N.S. Komorbidnyi patsient. M.: Esmo, 2015. [in Russian]
6. Zhang M, Holman CD, Price SD et al. Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: retrospective cohort study. *BMJ* 2009; 338: a2752.
7. Caughey GE, Vitry AI, Gilbert AL, Roughhead EE. Prevalence of comorbidity of chronic diseases in Australia. *BMC Public Health* 2008; 8: 221.
8. Путилина М.В., Солдатов М.А. Некоторые аспекты медикаментозной реабилитации у пациентов пожилого и старческого возраста после инсульта. *Фарматека.* 2013; 9: 29–34. / Putilina M.V., Soldatov M.A. Nekotorye aspekty medikamentoznoi reabilitatsii u
9. Путилина М.В. Возможности превентивной терапии неврологических проявлений хронической ишемии мозга в практике врача-терапевта. *Фарматека.* 2014; 7: 83–91. / Putilina M.V. Vozmozhnosti preventivnoi terapii neurologicheskikh proiavlenii khronicheskoi ishemii mozga v praktike vracha-terapevta. *Farmateka.* 2014; 7: 83–91. [in Russian]
10. Australian Institute of Health and Welfare (AIHW): Chronic diseases and associated risk factors in Australia. Canberra; M.: ACT, 2006.
11. Путилина М.В. Роль артериальной гипертензии в развитии хронического нарушения мозгового кровообращения. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.* 2014; 9: 119–123. / Putilina M.V. Rol' arterial'noi gipertenzii v razvitiu khronicheskogo narusheniia mozgovogo krovoobrashcheniia. *Zhurn. neurologii i psikhiiatrii im. S.S.Korsakova.* 2014; 9: 119–123. [in Russian]
12. Федин А.И., Путилина М.В., Федотова А.В., Миронова О.П. Гипертоническая энцефалопатия. М.: РГМУ, 2010. / Fedin A.I., Putilina M.V., Fedotova A.V., Mironova O.P. Gipertonicheskaia entsefalopatiia. M.: RGMU, 2010. [in Russian]
13. Шмырев В.И., Боброва Т.А. Цереброваскулярные нарушения у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией. *Клин. геронтология.* 2001; 10: 7–10. / Shmyrev V.I., Bobrova T.A. Tserebrovaskuliarnye narusheniia u bol'nykh pozhilogo vozrasta s arterial'noi gipertenziei. *Klin. gerontologiya.* 2001; 10: 7–10 [in Russian]
14. Дривотинов Б.В., Клебанов М.З. Поражение нервной системы при эндокринных болезнях. Минск, 1989. / Drivotinov B.V., Klebanov M.Z. Porazhenie nervnoi sistemy pri endokrinnykh bolezniakh. Minsk, 1989. [in Russian]
15. Путилина М.В. Коморбидность у пациентов пожилого возраста. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.* 2016; 5: 113–8. / Putilina M.V. Komorbidnost' u patsientov pozhilogo vozrasta. *Zhurn. neurologii i psikhiiatrii im. S.S.Korsakova.* 2016; 5: 113–8. [in Russian]
16. Оконенко Т.И. Региональные и возрастные особенности заболеваемости бронхиальной астмой и ассоциированных с ней заболеваний в условиях воздействия аэро-поллютантов (клинико-экспериментальное исследование): Дис. ... д-ра мед. наук. Великий Новгород, 2009. / Okonenko T.I. Regional'nye i vozrastnye osobennosti zaboлеваemosti bronkhial'noi astmoi i assotsirovannykh s nei zabolevanii v usloviakh vozdeistviia aeropollutantov (kliniko-eksperimental'noe issledovanie): Dis. ... d-ra med. nauk. Velikii Novgorod, 2009. [in Russian]
17. Пономарев В.В. Редкие неврологические синдромы и болезни. СПб., 2005. / Ponomarev V.V. Redkie neurologicheskie sindromy i bolezni. SPb., 2005. [in Russian]
18. Болезни нервной системы. Руководство для врачей. Т. 2. Под ред. Н.Н.Яхно. М., 2005; с. 332–60. / Bolezni nervnoi sistemy. Rukovodstvo dlia vrachei. T. 2. Pod red. N.N.Iakhno. M., 2005; s. 332–60. [in Russian]
19. Пономарева Е.Н., Пономарев В.В. Неврологические маски первичного антифосфолипидного синдрома. *Неврол. журн.* 2007; 4: 11–5. / Ponomareva E.N., Ponomarev V.V. Neurologicheskie maski pervichnogo antifosfolipidnogo sindroma. *Nevrol. zhurn.* 2007; 4: 11–5. [in Russian]
20. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes: Dislipidemia Management. *Diabetes Care* 2007; 30 (Suppl. 1): S4–S41.
21. Постникова Е.В. Особенности неврологических заболеваний у пожилых людей. Здоровье пожилых людей: проблемы, пути решения. В кн.: Материалы I Хабаровской краев. геронтол. конф., Хабаровск, 13–14 апр. 2000 г. Хабаровск, 2000; с. 136–9. / Postnikova E.V. Osobennosti neurologicheskikh zabolevanii u pozhilykh liudei. Zdorov'e pozhilykh liudei: problemy, puti resheniia. V kn.: Materialy I Khabarovskoi kraev. gerontol. konf., Khabarovsk, 13–14 apr. 2000 g. Khabarovsk, 2000; s. 136–9. [in Russian]
22. Алекперов Р.Т., Старовойтова М.Н. Синдром Рейно в практике врача терапевта. *РМЖ.* 2013; 9: 100–3. / Alekperov R.T., Starovoi'tova M.N. Sindrom Reino v praktike vracha terapevta. *RMZh.* 2013; 9: 100–3. [in Russian]
23. Белова Л.А. Венозная церебральная дисциркуляция при хронической ишемии мозга: клиника, диагностика, лечение. *Неврол. вестн.* 2010; XLII (2): 62–7. / Belova L.A. Venoznaia tserebra'l'naia distsirkulatsiia pri khronicheskoi ishemii mozga: klinika, diagnostika, lechenie. *Nevrol. vestn.* 2010; XLII (2): 62–7. [in Russian]
24. Kuwahara H, Noguchi Y, Inaba A. Case of an 81-year-old woman with theophylline-associated seizures followed by partial seizures due to vitamin B6 deficiency. *Rinsho Shinkeigaku* 2008; 48 (2): 125–9.
25. Одинак М.М., Гайкова О.Н., Вознюк И.А. и др. Церебральная дегенеративно-дилатационная артериопатия. *Вестн. Российской военно-медицинской академии.* 2005; 14 (2): 14–8. / Odinak M.M., Gaikova O.N., Vozniuk I.A. i dr. Tserebra'l'naia degenerativno-dilatatsionnaia arteriopatiia. *Vestn. Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii.* 2005; 14 (2): 14–8. [in Russian]
26. Одинак М.М., Вознюк И.А. Новое в терапии при острой и хронической патологии нервной системы. СПб., 2001. / Odinak M.M., Vozniuk I.A. Novoe v terapii pri ostroi i khronicheskoi patologii nervnoi sistemy. SPb., 2001. [in Russian]
27. Adibhatla RM, Hatcher JF. Cytidine 5'-diphosphocholine (CDP-choline) in stroke and other CNS disorders. *Neurochem Res* 2005; 30: 15–23.

28. Klein J. Membrane breakdown in acute and chronic neurodegeneration: focus on choline-containing phospholipids. *J Neural Transm* 2000; 107: 1027–63.
29. Rosamond W et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2008 Update. A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008; 117: e25–e146.
30. Chacon MR, Jensen MB, Sattin JA, Zivin JA. Neuroprotection in cerebral ischemia: emphasis on the SAINT trial. *Curr Cardiol Rep* 2008; 10 (1): 37–42.
31. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2010 update. *Rev Neurol* 2011; 52 (Suppl. 2): S1–S62.
32. Rosamond W et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2008 Update. A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008; 117: e25–e146.
33. Alvarez-Sabin J, Ortega G, Jacas C et al. Citicoline treatment prevents neurocognitive decline after a first ischemic stroke (Poster 743). *Cerebrovasc Dis* 2010; 29 (Suppl. 2): 268.
34. Garcia-Cobos R, Frank-Garcia A, Gutierrez-Fernandez M, Diez-Tejedor E. Citicoline, use in cognitive decline: vascular and degenerative. *J Neurol Sci* 2010; 299: 188–92.
35. Менделевич Е.Г. Хроническая мозговая сосудистая недостаточность: клинико-нейровизуальные параметры, факторы риска и нейропротективная терапия. *PMЖ*. 2016; 1: 3–1. / Mendelevich E.G. Khronicheskaja mozgovaia sosudistaia nedostatochnost': kliniko-neirovizual'nye parametry, faktory riska i neiroprotektivnaia terapiia. *RMZh*. 2016; 1: 3–1. [in Russian]
36. Ye J, Lin H, Mu J et al. Effect of basic fibroblast growth factor on hippocampal cholinergic neurons in a rodent model of ischaemic encephalopathy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2010; Jul 1 [Epub ahead of print].
37. Путилина М.В. Оптимизация выбора нейропротекторной терапии у пожилых пациентов с хронической ишемией головного мозга. *Фарматека*. 2016; 19: 8–16. / Putilina M.V. Optimizatsiia vybora neiroprotektornoj terapii u pozhilykh patsientov s khronicheskoi ishemiei golovnogo mozga. *Farmateka*. 2016; 19: 8–16. [in Russian]
38. Путилина М.В. Лекарственная безопасность как приоритетное направление отечественной медицины. Применение комбинированных схем нейропротекторов в терапии ЦВЗ. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2016; 11: 57–62. / Putilina M.V. Lekarstvennaia bezopasnost' kak prioritnoe napravlenie otechestvennoi meditsiny. Primenenie kombinirovannykh skhem neiroprotektorov v terapii TsVZ. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2016; 11: 57–62. [in Russian]
39. Стулин И.Д., Мусин Р.С., Слонимский Д.С. Холин альфосцерат (церетон) в лечении хронической церебральной ишемии. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2009; 109 (7): 87–9. / Stulin I.D., Musin R.S., Slonimskii D.S. Kholin al'fostserat (tsereton) v lechenii khronicheskoi tserebral'noi ishemii. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2009; 109 (7): 87–9. [in Russian]
40. Пизова Н.В. Опыт применения церетона у больных с хронической ишемией головного мозга и умеренными когнитивными расстройствами. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2014; 12: 88–93. / Pizova N.V. Opyt primeneniia tseretona u bol'nykh s khronicheskoi ishemiei golovnogo mozga i umerennymi kognitivnymi rasstroistvami. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2014; 12: 88–93. [in Russian]
41. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств. XIII вып. М., 2012; с. 303. / Федеральное руководство по использованию лекарственных средств. XIII вып. М., 2012; с. 303. [in Russian]
42. Пизова Н.В. Производные янтарной кислоты в терапии цереброваскулярных заболеваний. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2010; 1: 67–9. / Pizova N.V. Proizvodnye iantarnoi kisloty v terapii tserebrovaskuliarnykh zaboolevanii. *Neurologiia, neiropsikiatriia, psikhosomatika*. 2010; 1: 67–9. [in Russian]
43. Дума С.Н., Рагино Ю.И. Роль антиоксидантов в коррекции психовегетативных, астенических и когнитивных нарушений. *Трудный пациент*. 2011; 9 (4): 26–30. / Duma S.N., Ragino Yu.I. Rol' antioksidantov v korrektsii psikhovegetativnykh, astenicheskikh i kognitivnykh narushenii. *Trudnyi patsient*. 2011; 9 (4): 26–30. [in Russian]
44. Майорова Н.Г., Павлова В.А. Клинический опыт применения Нейрокса у пациентов с цереброваскулярным заболеванием. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2011; 1: 71–4. / Maiorova N.G., Pavlova V.A. Klinicheskii opyt primeneniia Neuroksa u patsientov s tserebrovaskuliarnym zabolevaniem. *Neurologiia, neiropsikiatriia, psikhosomatika*. 2011; 1: 71–4. [in Russian]
45. Путилина М.В. Комбинированная нейропротекторная терапия при цереброваскулярных заболеваниях. *Врач*. 2012; 4: 69–73. / Putilina M.V. Kombinirovannaia neiroprotektornaia terapiia pri tserebrovaskuliarnykh zabolevaniakh. *Vrach*. 2012; 4: 69–73. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Путилина Марина Викторовна – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: profput@mail.ru