

КОГНИТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА СОСУДИСТОГО ГЕНЕЗА И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ КОРРЕКЦИИ

П.Р. Камчатнов¹, К.А. Зайцев², Б.А. Абусуева¹

¹Кафедра неврологии и нейрохирургии НИЦ ГОУ ВПО РГМУ; ²ГУП Поликлиника восстановительного лечения №7 ДЗ, Москва

Контакты: Павел Рудольфович Камчатнов rvkam7@gmail.com

Когнитивные расстройства часто обуславливают развитие инвалидизации среди пациентов пожилого и старческого возраста. Основными причинами возникновения когнитивного расстройства являются сосудистые поражения головного мозга, нейродегенеративные процессы и их сочетание. Развитие когнитивных расстройств также может быть вызвано снижением интенсивности мозгового кровотока — церебральной гипоперфузией, приводящей к нарушению доставки к головному мозгу кислорода и глюкозы. Первичные нарушения энергетического метаболизма сопровождаются дегенеративным поражением нейронов и глии. В связи с этим значительный интерес представляют препараты, обладающие сосудорасширяющим действием, способные положительно воздействовать на трофику мозгового вещества. Препаратом подобного рода является пентоксифиллин (трентал), оказывающий также положительное воздействие на состояние микроциркуляции и метаболизм нервной ткани. В обзоре рассмотрены основные механизмы действия трентала, проанализированы результаты клинических исследований, представлены свидетельства достаточной эффективности препарата.

Ключевые слова: когнитивные нарушения сосудистого генеза, хроническая ишемия головного мозга, пентоксифиллин, трентал

COGNITIVE DISORDERS OF VASCULAR GENESIS AND POSSIBILITIES OF ITS CORRECTION

P.R. Kamchatnov¹, K.A. Zaitsev², B.A. Abusueva¹

¹Department of Neurology and Neurosurgery, Research Center, Russian State Medical University, Moscow

²Rehabilitation Treatment Polyclinic Seven, Healthcare Department, Moscow

Cognitive disorders are frequently responsible for disability among elderly and senile persons. The main causes of cognitive disorder are cerebrovascular lesions, neurodegenerative disorders and their concomitance. The development of cognitive disorders may be also due to decreased cerebral blood flow — cerebral hypoperfusion that leads to impaired oxygen and glucose delivery to the brain. Primary energy metabolic disturbances are accompanied by degenerative lesions in neurons and glia. In this connection, vasodilators that are able to positively affect medullary trophism are of considerable interest. Such a drug is pentoxifylline (trental) that also exerts a beneficial effect on microcirculation and nerve tissue metabolism. The review considers the basic mechanisms of action of trental, analyzes the results of its clinical trials, and provides evidence for the adequate efficacy of the drug.

Key words: cognitive disorders of vascular genesis, chronic brain ischemia, pentoxifylline, trental

Взаимосвязь функций головного мозга и церебрального кровотока

Интенсивность мозгового кровотока (церебральная перфузия) тесно связана с характером и многообразием осуществляемых головным мозгом функций. Несомненно, что адекватное решение конкретных задач и выполнение определенного типа деятельности требует поступления к головному мозгу значительного количества кислорода и основного энергетического субстрата — глюкозы. Поступление к мозгу требуемого количества крови и соответственно глюкозы и кислорода в нормальных условиях обеспечивается деятельностью целого ряда механизмов контроля мозгового кровообращения. Благодаря их функционированию происходит регуляция поступления крови к головному мозгу в целом (тотальный мозговой кровоток) и его перераспреде-

ление между зонами мозга, в данный конкретный момент времени принимающими или не принимающими участие в осуществлении определенной деятельности (локальный или региональный кровоток). Связь функций головного мозга и мозгового кровотока подробно изучалась как отечественными, так и зарубежными исследователями.

Исключительно важным инструментом поддержания оптимальной мозговой перфузии служит ауторегуляция мозгового кровообращения, позволяющая обеспечивать сохранение практически стабильного церебрального кровотока даже при значительных колебаниях системного артериального давления (АД). Данный механизм обеспечивает констрикцию артерий головного мозга при повышении АД с целью предупреждения поступления в полость черепа избыточного количества крови и, наоборот,

дилатацию церебральных артерий в условиях снижения АД, благодаря чему сохраняется достаточное поступление крови к мозгу.

Взаимоотношения функциональной активности мозгового вещества и уровня его перфузии достаточно сложные. Интенсивная деятельность определенных зон мозга приводит к увеличению энергетических потребностей, при этом повышение концентрации молочной кислоты, углекислоты, внеклеточной концентрации ионов сопряжено с расширением церебральных артерий и повышением перфузии мозга. Напротив, менее интенсивной работе церебральных структур соответствует более низкий уровень кровотока. В ряде ситуаций отсутствует полное соответствие интенсивности кровотока, структурного состояния мозгового вещества и активности церебрального метаболизма. На ранних стадиях развития некоторых патологических процессов возможно сочетание зон высокого и низкого кровотока, участков повышенного и сниженного метаболизма, при этом уменьшение кровотока может быть до определенной степени компенсировано повышением экстракции кислорода и глюкозы [1].

Отсутствие поступления крови к мозгу в целом или к отдельным его участкам приводит к быстрому истощению в нем запасов кислорода и глюкозы и наступлению некротической гибели ткани мозга — инфаркта [2]. В случае если ограничение поступления крови к головному мозгу (церебральная гипоперфузия — ЦГ, олигемия) не достигает критического уровня, вызывающего развитие ишемического некроза, оно приводит к нарушению метаболизма, которое может быть компенсировано повышением экстракции кислорода и глюкозы из крови, однако нередко сопровождается возникновением функциональных нарушений и обуславливает инициацию сложных механизмов отсроченного повреждения вещества головного мозга [3]. Уровень кровотока, при котором происходит активизация этих механизмов, варьирует в зависимости от локализации зоны нарушенного кровотока, в частности преимущественной гипоперфузии в белом или сером веществе, индивидуальных, в том числе генетически детерминированных, особенностей обмена веществ, ряда других факторов, определяющих устойчивость ткани к ишемии.

В большинстве случаев отмечено соответствие выраженности и локализации снижения кровотока и обусловленного им поражения ткани. Однако нормальный или близкий к нему уровень кровотока может регистрироваться в областях мозга с выраженными атрофическими изменениями [4]. Причины существующего несоответствия между выраженностью острого или атрофического поражения мозгового вещества, определяемого по результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ), и состоянием кровотока достаточно разнообразны.

Установлено, что при различных типах деменции или додементных состояний могут страдать различные участки мозга при достаточно длительной сохранности других его отделов. При некоторых патологических процессах различные типы клеток мозга в той или иной степени могут подвергаться повреждению, поэтому, в частности, наблюдается гибель части клеток глии при относительной сохранности нейронов: их связи и функции мозга могут оставаться интактными, а скорость кровотока — высокой [5]. Кроме того, снижение интенсивности кровотока, соответствующее выраженности атрофии, может быть связано с нарушением функций оставшихся клеток и уменьшением потребности тканей в кислород.

Основные механизмы развития ЦГ

Механизмы развития ЦГ разнообразны — она может быть обусловлена как непосредственным повреждением артерий, кровоснабжающих ткань головного мозга, так и нарушением функционирования механизмов ауторегуляции мозгового кровообращения. Вследствие того что основная масса белого вещества больших полушарий мозга снабжается кровью из артерий малого калибра, очевидна роль микроангиопатий в развитии ЦГ. При этом поражение белого вещества тесно связано с развитием и прогрессированием когнитивных нарушений. Ведущими причинами поражения белого вещества являются артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет (СД), причем степень его поражения определяется уровнем АД, длительностью и тяжестью течения этих заболеваний и некоторыми другими факторами [6, 7].

Одновременное сосуществование АГ и СД в значительной степени ускоряет развитие сосудистого поражения головного мозга. Данные, полученные при помощи однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, свидетельствуют о том, что у больных СД 2-го типа имеет место снижение как общего, так и регионального мозгового кровотока, достигающее 30% [8]. Сопоставимые данные об уменьшении утилизации глюкозы мозговой тканью (гипометаболизм, соответствующий гипоперфузии) были выявлены при использовании позитронно-эмиссионной томографии у больных СД 2-го типа [9]. Вместе с тем нередко наблюдаемое отсутствие прямой зависимости между наличием СД 2-го типа, уровнем гликемии, состоянием когнитивных функций и интенсивностью мозгового кровотока свидетельствует об исключительной сложности взаимоотношений мозгового кровотока и функций головного мозга, существовании многочисленных факторов, влияющих на характер этих взаимоотношений [10].

Частой причиной формирования ЦГ является стенозирующее поражение магистральных артерий

головы, в первую очередь — атеросклероз внутренних сонных артерий. В условиях частичной перевязки одной из сонных артерий у экспериментальных животных имело место снижение кровотока в сером и белом веществе соответствующего полушария, хотя в большей степени страдало именно белое вещество [11]. Роль данного фактора возрастает при затруднении коллатерального кровоснабжения через сосуды виллизиева круга, пиальные артерии вследствие их окклюзии или врожденной неполноценности.

Данные детального нейропсихологического тестирования свидетельствуют о наличии прогрессирующих нарушений высших мозговых функций, обусловленных поражением полушария, гомолатерального по отношению к гемодинамически значимому стенозу внутренней сонной артерии [12]. Когнитивное снижение, в первую очередь — при поражении сосуда, кровоснабжающего доминантное полушарие, выявляется даже у больных с асимптомным стенозом внутренней сонной артерии [13].

Причиной развития ЦГ может быть неадекватно низкий уровень АД, в частности при избыточном применении антигипертензивных препаратов. У некоторых групп пациентов, нуждающихся в антигипертензивной терапии, ее проведение требует особой осторожности в отношении предупреждения развития АГ, в частности у больных с двусторонним гемодинамически значимым стенозом внутренних сонных артерий, пациентов старше 75 лет при наличии некоторых других патологических состояний. Систолическое давление <110 мм рт. ст. у пациентов старческого возраста не только не снижает риск возникновения когнитивных нарушений, но и может быть ассоциировано с повышенным риском развития деменции [14].

Состояния, характеризующиеся низким сердечным выбросом, вследствие патологии миокарда также могут являться причиной возникновения ЦГ. Обсуждается также роль других нарушений механизмов регуляции системного и регионального кровообращения в развитии ЦГ у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС), застойной сердечной недостаточностью [15]. Доказано, что вероятность возникновения ЦГ возрастает у пациентов с нарушениями системной гемодинамики, в частности у пациентов с артериальной гипотензией, обусловленной тяжелыми нарушениями сердечного ритма и проводимости (например, при полной поперечной блокаде). Значительное уменьшение сердечного выброса и соответствующее ему снижение мозгового кровотока ассоциированы с нарушением исполнительных функций [16]. У больных с низким сердечным выбросом страдает преимущественно подкорковое, но не перивентрикулярное белое вещество, что может быть связано с поражением белого вещества, прилежащего к подкорковым ядрам, обеспечивающим функционирование фронто-субкортикальных

связей [17]. Важным условием формирования в этих условиях ЦГ является нарушение функционирования ауторегуляции мозгового кровообращения, эффективность которой снижается с возрастом, при наличии АГ и эндотелиальной дисфункции.

В связи с широким внедрением оперативного лечения магистральных артерий и миокарда получены данные, свидетельствующие о том, что значимым фактором развития ЦГ с последующим возникновением когнитивных нарушений является всевозрастающее число оперативных вмешательств, проводимых в условиях искусственного кровообращения [18]. Благодаря развитию и совершенствованию методов анестезиологического пособия, использующихся у таких пациентов, и обеспечению современных способов поддержания адекватной системной гемодинамики отмечено уменьшение частоты случаев возникновения интраоперационной церебральной ишемии. Однако риск развития гипоперфузии остается высоким у больных со стенозирующим поражением магистральных артерий головы, в первую очередь — внутренних сонных артерий, нуждающихся в хирургическом лечении по поводу ИБС. В ходе проведения анализа результатов 4047 случаев реваскуляризации миокарда было установлено, что частота возникновения периперационного инсульта у пациентов с изолированной ИБС составила 1,9%, а при сопутствующем стенозирующем поражении сонных артерий она возросла до 9,2% [19].

Механизмы повреждения мозгового вещества при ЦГ многообразны и не могут быть сведены исключительно к острому ишемическому некрозу (инфаркт) и/или апоптозу. Описано поражение белого вещества по типу демиелинизации, гибели аксонов клеток, формирования очагов глиоза и гибели нейронов. Степень и длительность ЦГ определяют выраженность неврологического дефицита и темпы его прогрессирования, также в реализации повреждающего действия ишемии принимают участие активация микроглии и матриксных металлопротеиназ, нарушение целостности гематоэнцефалического барьера, гибель олигодендроцитов [20]. Указанные процессы приводят к поражению мозгового вещества, которое может быть выявлено не только при морфологическом, но и при нейровизуализационном исследовании. Так, обнаруживаемые при проведении МРТ атрофия коры больших полушарий, явления лейкоареоза, коррелирующие с нарушением когнитивных функций, являются следствием наличия ЦГ [21].

Для ЦГ характерно вовлечение в патологический процесс коры больших полушарий в зонах водоразделов, т.е. на границе территорий, кровоснабжающихся основными интракраниальными артериями. Низкий уровень системного АД может сопровождаться значительным снижением кровотока в этих

областях, что в итоге приводит к появлению малых корковых очагов инфаркта [22]. Подобная ситуация обычно наблюдается в передних отделах лобных долей и теменно-затылочных областях.

Когнитивные нарушения сосудистого генеза и ЦГ

Известно, что в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) термин «гипоперфузионная деменция» отсутствует, однако имеются все основания полагать, что развитие когнитивного дефицита, связанного с сосудистым поражением головного мозга, может быть обусловлено именно ЦГ. В клинических условиях показана возможность развития умеренных когнитивных нарушений сосудистого генеза у больных со снижением мозгового кровотока [23]. Именно у таких пациентов в последующем наблюдается максимальная вероятность возникновения тяжелой деменции и инвалидизации.

Важную клиническую проблему представляет постинсультная деменция, развивающаяся у значительного числа пациентов, перенесших мозговую инсульт. В ее основе лежит локальное снижение мозгового кровотока в определенных областях головного мозга, запускающее сложную последовательность патологических процессов. Немаловажную роль играет и локализация очага поражения, о чем свидетельствует острый дебют деменции после перенесенного инсульта в «стратегических» зонах мозга. Клинические особенности проявлений когнитивного расстройства в этой ситуации в значительной степени определяются локализацией зоны нарушенного кровотока, степенью снижения кровотока, факторами, определяющими выживаемость нервной ткани в условиях ишемии. Выраженность и клинические проявления когнитивного дефицита могут быть ассоциированы с локализацией и обширностью зон гипоперфузии [24].

Наличие ЦГ связано не только с развитием сосудистой деменции, но и с болезнью Альцгеймера. Эксперименты, проведенные на моделях животных, показали, что снижение кровотока вызывает поражение капилляров с дегенерацией их стенок и ухудшением доставки кислорода и глюкозы к мозгу [25]. Ключевую роль при этом играет нарушение целостности гематоэнцефалического барьера. Дефицит энергосубстратов и кислорода создает условия для реализации и/или прогрессирования истинного нейродегенеративного процесса. Риск развития болезни Альцгеймера или смешанной деменции выше у больных, имеющих факторы сердечно-сосудистого риска (АГ, СД, стенозирующее поражение магистральных артерий головы) и их сочетание.

Снижение локального мозгового кровотока наблюдается при болезни Альцгеймера и при сосудистой деменции, причем частота выявления нару-

шений может быть выше при наличии первичного нейродегенеративного процесса. Однако причинно-следственная связь нарушения церебральных функций и кровотока далеко не всегда представляется очевидной, поскольку нередко при сосудистых когнитивных нарушениях дефицит поступления кислорода и глюкозы к отдельным областям головного мозга приводит к гибели или возникновению дисфункции нейронов и формированию неврологического дефицита. С другой стороны, при некоторых патологических состояниях, не связанных с первичным поражением сосудистой системы (нейродегенерации, демиелинизирующие процессы), имеет место не только локальное уменьшение кровотока, но и снижение потребления мозгом кислорода и глюкозы. Такие изменения могут быть связаны с гибелью определенных пулов нейронов и глиальных клеток, снижением интенсивности их метаболизма и уменьшением потребления кислорода и энергетических субстратов.

Коррекция сниженного кровотока – возможно ли клиническое улучшение?

Главными направлениями ведения пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями на сегодняшний день являются восполнение дефицита ацетилхолина и, вероятно, применение препаратов нейропротективного и/или нейротрофического действия. Такая терапия направлена на замедление прогрессирования заболевания и снижение темпов распространения когнитивного дефицита. Определенную роль при этом может играть устранение факторов сердечно-сосудистого риска. Необходимо отметить, что при наличии уже сформировавшегося когнитивного дефицита даже максимально полное устранение имеющихся факторов риска (например, коррекция АД, гликемии и пр.) может способствовать снижению темпов прогрессирования заболевания, однако не приводит к устранению имеющихся нарушений.

С учетом наличия связи ЦГ и когнитивных нарушений для лечения таких больных представляется целесообразным применение препаратов, обладающих сосудорасширяющим действием, улучшающих состояние микроциркуляции. Однако использование их не может заменить проведение лечения других направлений. Имеются сведения об эффективности целого ряда препаратов, обладающих сосудорасширяющим свойством и оказывающих положительное воздействие на состояние когнитивных функций у больных с когнитивными нарушениями, причем клиническое улучшение достоверно ассоциировано с увеличением церебрального кровотока [28].

Представителем таких препаратов служит пентоксифиллин (трентал), дающий сосудорасширяющий эффект и, помимо этого, обладающий целым

рядом положительных свойств. Основное действие препарата обусловлено угнетением активности фосфодиэстеразы, вследствие чего возрастает концентрация циклического аденозинмонофосфата, развивается расширение артериального русла и снижается периферическое сосудистое сопротивление. Использование трентала способствует улучшению деформируемости эритроцитов, снижению вязкости крови и повышению микроциркуляции. Сочетание указанных эффектов обеспечивает улучшение органной перфузии и увеличение поступления кислорода в ткани.

Определенный интерес представляет способность трентала ингибировать синтез провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли- α , интерлейкины 1 и 6, трансформирующий фактор β , γ -интерферон) [29]. Подобные эффекты зарегистрированы не только в условиях эксперимента, но и у пациентов с ИБС, причем уменьшение экспрессии провоспалительных цитокинов сопровождалось улучшением клинического состояния больных [30]. Также существуют данные о способности трентала повышать активность супероксиддисмутазы и каталазы за счет снижения интенсивности процессов перекисного окисления.

Имеется клинический опыт применения препарата при различных формах цереброваскулярных расстройств [31]. Не так давно опубликованы результаты клинических исследований изучения эффективности

использования трентала в качестве средства, замедляющего прогрессирование сосудистой деменции. Получены сведения об определенном положительном эффекте трентала, достигнутом при лечении пациентов с мультиинфарктной деменцией [32]. Данные систематизированного обзора, включившего результаты 20 проведенных исследований эффективности применения пентоксифиллина у больных с сосудистой деменцией, позволяют констатировать достоверно большую эффективность препарата по сравнению с плацебо [33]. Несмотря на наличие в дизайне исследований существенных различий, препятствующих проведению корректного сопоставления, и тот факт, что на результаты исследования в значительной степени оказывают влияние точность формулирования задач и выбор критериев сосудистой деменции, в целом результат лечения оказался положительным. Максимально раннее начало терапии при отсутствии сформировавшегося выраженного когнитивного дефекта способно дать более значимый положительный эффект.

Заключение

Трентал характеризуется хорошей переносимостью и при наличии показаний может назначаться одновременно с антигипертензивными и ноотропными препаратами. Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день сведения позволяют предполагать целесообразность применения трентала у пациентов с когнитивными расстройствами сосудистого генеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dai W., Lopez O., Carmichael O. et al. Mild cognitive impairment and Alzheimer disease: patterns of altered cerebral blood flow at MR imaging. *Radiology* 2009;250(3):856–66.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001.
3. Baron J. Perfusion thresholds in human cerebral ischemia: historical perspective and therapeutic implications. *Cerebrovasc Dis* 2001;11(Suppl 1):2–8.
4. Shimizu S., Zhang Y., Laxamana J. et al. Concordance and discordance between brain perfusion and atrophy in frontotemporal dementia. *Brain Imaging Behav* 2010;4:46–54.
5. Broe M., Kril J., Halliday G. Astrocytic degeneration relates to the severity of disease in frontotemporal dementia. *Brain* 2004;127:2214–20.
6. DeCarli C., Miller B., Swan G. et al. Predictors of brain morphology for the men of the NHLBI twin study. *Stroke* 1999;30:529–36.
7. Lazarus R., Prettyman R., Cherryman G. White matter lesions on magnetic resonance imaging and their relationship with vascular risk factors in memory clinic attenders. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005;20:274–9.
8. Nagamachi S., Nishikawa T., Ono S. et al. Regional cerebral blood flow in diabetic patients: evaluation by N-isopropyl-123I-IMP with SPECT. *Nucl Med Commun* 1994;15:455–60.
9. Sabri O., Hellwig D., Schreckenberger M. et al. Influence of diabetes mellitus on regional cerebral glucose metabolism and regional cerebral blood flow. *Nucl Med Commun* 2000;21:19–29.
10. van Laar P., van der G., Mali W. et al. Effect of cerebrovascular risk factors on regional cerebral blood flow. *Radiology* 2008;246:198–204.
11. Tsuchiya M., Sako K., Yura S., Yonemasu Y. Cerebral blood flow and histopathological changes following permanent bilateral carotid artery ligation in Wistar rats. *Exp Brain Res* 1992;89:87–92.
12. Mathiesen E., Waterloo K., Joakimsen O. et al. Reduced neuropsychological test performance in asymptomatic carotid stenosis: The Tromsø Study. *Neurology* 2004;62(5):695–701.
13. Johnston S., O'Meara S., Manolio A. et al. Cognitive impairment and decline are associated with carotid artery disease in patients without clinically evident cerebrovascular disease. *Ann Intern Med* 2004;140:237–47.
14. Hadjiev D., Mineva P. Antihypertensive treatment in elderly hypertensives without a history of stroke and the risk of cognitive disorders. *Acta Neurol Scand* 2008;118(3):139–45.
15. Hunter J., Chien K. Signaling pathways for cardiac hypertrophy and failure. *N Engl J Med* 1999;341:1276–83.
16. Jefferson A., Tate D., Poppas A. et al. Lower cardiac output is associated with greater white matter hyperintensities in older adults with cardiovascular disease. *J Am Geriatr Soc* 2007;55(7):1044–8.
17. de Groot J., de Leeuw F., Oudkerk M. et al. Cerebral white matter lesions and cognitive function: the Rotterdam Scan Study. *Ann Neurol* 2000;47:145–51.
18. Бокерия Л.А., Камчатнов П.П., Ключников И.В. и др. Цереброваскулярные расстройства у больных с коро-

нарным шунтированием. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2008;108(3):90–5.

19. Charlesworth D., Likosky D. Marrin C. et al. Development and validation of a prediction model for strokes after coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg 2003;76:436–43.

20. Ueno M., Tomimoto H., Akiguchi I. et al. Blood-brain barrier is disrupted in the white matter lesions in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion. J Cereb Blood Flow Metab 2002;22:97–104.

21. Pantoni L. Treatment of vascular dementia: evidence from trials with non-cholinergic drugs. J Neurol Sci 2004;226(1–2):67–70.

22. Bladin C., Chambers B. Clinical features, pathogenesis and computed tomographic characteristics of internal watershed infarction. Stroke 1993;24:1925–32.

23. Brun A. Pathology and pathophysiology of cerebrovascular dementia: pure

subgroups of obstructive and hypoperfusive etiology. Dementia 1994;5:145–7.

24. Caffarra P, Ghetti C, Concar L, Venneri A. Differential patterns of hypoperfusion in subtypes of mild cognitive impairment. Open Neuroimag J 2008;2:20–8.

25. de la Torre J. Cerebral hypoperfusion, capillary degeneration, and development of Alzheimer disease. Alzheimer Dis Assoc Disord 2000;14(Suppl 1):72–81.

26. Suter O.-C., Sunthorn T., Kraftsik R. et al. Cerebral hypoperfusion generates cortical watershed microinfarcts in Alzheimer disease. Stroke 2002;33:1986–92.

27. Johnson N., Jahng G.-H., Weiner M. et al. Pattern of cerebral hypoperfusion in Alzheimer disease and mild cognitive impairment measured with Arterial Spin-labeling MR Imaging: Initial Experience. Radiology 2005;234:851–9.

28. Камчатнов П.Р., Каралкин А.В., Чугунов А.В. и др. Возможности патогенетиче-

ской терапии больных сахарным диабетом 2-го типа и дисциркуляторной энцефалопатией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2008;108(3):18–24.

29. Gonzalez M., Selwyn A. Endothelial function, inflammation, and prognosis in cardiovascular disease. Am J Med 2003;115(Suppl 8A):99–106.

30. Shaw S., Shah M., Williams S., Fildes J. Immunological mechanisms of pentoxifylline in chronic heart failure. Eur J Heart Fail 2009;11(2):113–8.

31. Танащян М.М., Домашенко М.А. Трентал при ишемических цереброваскулярных заболеваниях (обзор литературы). Атмосфера. Нервные болезни 2005;(4):21–5.

32. Román G. Perspectives in the treatment of vascular dementia. Drug Today (Barc) 2000;36(9):641–53.

33. Sha M., Callahan C. The efficacy of pentoxifylline in the treatment of vascular dementia: a systematic review. Alzheimer Dis Assoc Disord 2003;17(1):46–54. J Kidney Dis 2003;42(4):631–57.

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТАДОКСИНА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

Т.В. Сологуб, М.Г. Романцов, И.И. Токин

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия
им. И.И. Мечникова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию

Контакты: Иван Иванович Токин ivan.i.tokin@rambler.ru

Цель исследования — изучение гепатопротективного действия метадоксина у больных хроническим гепатитом С и определение целесообразности его применения в комплексной терапии пациентов с хроническим гепатитом.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 25 пациентов, 12 из которых (группа сравнения) получали стандартную противовирусную терапию (интерферон α и рибавирин), а 13 (основная группа) — метадоксин (метадоксил) в качестве третьего препарата. Все больные были мужского пола (средний возраст пациентов основной группы составил $28,6 \pm 4,3$, группы сравнения — $29,8 \pm 3,9$ года). Обследование всех больных осуществляли по общепринятой в гепатологической практике методике, включавшей проведение клинико-эпидемиологического и иммуносерологического исследований с определением маркеров гепатитов А, В и С.

Результаты. При анализе биохимических показателей установлено, что у всех пациентов основной группы уровень билирубина через 1 мес терапии не превышал показатель здоровых людей (в среднем $16,7 \pm 3,4$ мкмоль/л), в то время как у больных группы сравнения нормальные значения билирубина были отмечены лишь в 5 случаях, а средний показатель составил $21,4 \pm 2,1$ мкмоль/л. Активность аланин-аминотрансферазы у пациентов обеих групп приближалась к нормальным значениям на 30-й день наблюдения.

Заключение. Перспективным представляется проведение более масштабного клинического исследования эффективности метадоксил при лечении токсических гепатитов неалкогольного генеза, а также в качестве терапии сопровождения больных хроническим вирусным гепатитом, получающих противовирусную терапию. Подтвержден гепатотропный эффект препарата. Установлено, что метадоксил является безопасным препаратом: при использовании его на всем протяжении лечения каких-либо побочных явлений и осложнений не наблюдалось.

Ключевые слова: метадоксин, токсические гепатиты неалкогольного генеза, больные хроническим вирусным гепатитом, противовирусная терапия, гепатопротекторы