

Применение ингаляционного оксида азота (аппарат «Тианокс») у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями



Старчина Ю.А., Гришина Д.А., Соколов Е.А., Парфенов В.А.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1

Умеренные когнитивные нарушения (УКН) — промежуточная стадия между нормальными когнитивными функциями (КФ) и деменцией. В общей популяции людей пожилого возраста они диагностируются у 10–15%, среди пациентов на амбулаторном приеме частота их выявления достигает 70%. В нашей стране имеется положительный опыт применения ингаляционного оксида азота с помощью аппарата, синтезирующего его из воздуха, при легочных и сердечно-сосудистых заболеваниях.

Цель исследования — изучение применения ингаляционного оксида азота (аппарат «Тианокс») у пациентов с УКН, вызванными цереброваскулярными (ЦВЗ) и нейродегенеративными заболеваниями (НДЗ) головного мозга.

Материал и методы. Наблюдались 36 пациентов (8 мужчин и 28 женщин, средний возраст — $66 \pm 8,9$ года, от 50 до 76 лет) с УКН, развившимися на фоне ЦВЗ и НДЗ. Пациенты с УКН кроме терапии, направленной на профилактику инсульта, получали ежедневные ингаляции воздушной смеси, обогащенной оксидом азота, на аппарате «Тианокс» в течение 30 мин. Пациенты проходили от 7 до 10 сеансов ингаляций (первый, пробный, — 20 мин, последующие — 30 мин). Исходно и через 3 мес после окончания лечения было проведено детальное нейропсихологическое тестирование.

Результаты. Отмечены хорошая переносимость терапии, отсутствие нежелательных явлений. Через 3 мес средний бал по Монреальской когнитивной шкале увеличился с $23,7 \pm 3,5$ до $25,6 \pm 3,9$ ($p < 0,001$), запоминание 12 слов — с $7,5 \pm 1,8$ до $8,7 \pm 2,1$ слова ($p < 0,05$), категориальные ассоциации — с $14,8 \pm 5,0$ до $16,9 \pm 4,6$ слова ($p < 0,05$), количество найденных слов в Мюнстербергском тесте — с $14,9 \pm 5,8$ до $18,1 \pm 5,8$ ($p < 0,001$). Наблюдалось улучшение эмоционального состояния пациентов, проявления депрессии уменьшились по Шкале депрессии Бека с $13,65 \pm 8,5$ до $11,4 \pm 6,7$ балла ($p < 0,05$), по Госпитальной шкале тревоги и депрессии — с $8,6 \pm 5,0$ до $7,3 \pm 4,1$ балла ($p < 0,05$), проявления тревоги по Госпитальной шкале тревоги и депрессии — с $7,0 \pm 5,0$ до $5,4 \pm 4,5$ балла ($p < 0,05$), индекс тяжести инсомнии — с $11,1 \pm 7,9$ до $7,8 \pm 6,3$ балла ($p < 0,05$).

Заключение. Отмечены хорошая переносимость и положительное влияние ингаляционного оксида азота на КФ и эмоциональное состояние пациентов с УКН на фоне ЦВЗ и НДЗ.

Ключевые слова: умеренные когнитивные нарушения; деменция; оксид азота; «Тианокс».

Контакты: Юлия Александровна Старчина; yul-starchina@yandex.ru

Для ссылки: Старчина ЮА, Гришина ДА, Соколов ЕА, Парфенов ВА. Применение ингаляционного оксида азота (аппарат «Тианокс») у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(6):64–70. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-6-64-70

The use of inhaled nitric oxide (Tianox device) in patients with moderate cognitive impairment

Starchina Yu.A., Grishina D.A., Sokolov E.A., Parfenov V.A.

Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow
11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia

Mild cognitive impairment (MCI) is an intermediate stage between normal cognitive function (CF) and dementia. In the general population of elderly, it is diagnosed in 10–15% of cases; in patients attending outpatient appointments, the frequency of diagnosis is 70%. In our country, there is positive experience with the inhalation of nitric oxide, using a device that synthesizes it from the air, for pulmonary and cardiovascular diseases.

Objective: to investigate the use of inhaled nitric oxide (Tianox device) in patients with MCI due to cerebrovascular (CVD) and neurodegenerative diseases (NDD) of the brain.

Material and methods. We observed 36 patients (8 men, 28 women, mean age 66 ± 8.9 years, from 50 to 76 years) with MCI that developed on the background of CVD and NDD. In addition to stroke prevention therapy, the patients with MCI received daily inhalation of a nitric oxide-enriched air mixture via a Tianox device for 30 minutes. The patients had from 7 to 10 inhalation sessions (the first, experimental — 20 minutes, the following sessions — 30 minutes). Detailed neuropsychological tests were performed at baseline and 3 months after the end of treatment.

Results. The therapy was well tolerated and no adverse events occurred. After 3 months, the average score on the Montreal Cognitive Assessment increased from 23.7 ± 3.5 to 25.6 ± 3.9 points ($p < 0.001$), the ability to memorize 12 words — from 7.5 ± 1.8 to 8.7 ± 2.1 words ($p < 0.05$), categorical associations — from 14.8 ± 5.0 to 16.9 ± 4.6 words ($p < 0.05$), the number of words found in the Munsterberg test — from 14.9 ± 5.8 to 18.1 ± 5.8 ($p < 0.001$). The emotional state of the patients improved, the signs of depression decreased according to the Beck Depression Inventory from

13.65±8.5 to 11.4±6.7 points ($p<0.05$), on the Hospital Anxiety and Depression Scale — from 8.6±5.0 to 7.3±4.1 points ($p<0.05$); anxiety decreased on the Hospital Anxiety and Depression Scale — from 7.0±5.0 to 5.4±4.5 points ($p<0.05$), Insomnia Severity Index — from 11.1±7.9 to 7.8±6.3 points ($p<0.05$).

Conclusion. Good tolerability and a positive effect of inhaled nitric oxide on CF and emotional state of patients with MCI against the background of CVD and NDD were found.

Keywords: mild cognitive impairment; dementia; nitric oxide; "Tianox".

Contact: Yulia Aleksandrovna Starchina; yul-starchina@yandex.ru

For reference: Starchina YuA, Grishina DA, Sokolov EA, Parfenov VA. The use of inhaled nitric oxide (Tianox device) in patients with moderate cognitive impairment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(6):64–70. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-6-64-70

Деменция — синдром тяжелого полифункционального расстройства когнитивных функций (КФ), который нарушает память, мышление, поведение и независимость в повседневной жизни. Деменцией страдают около 50 млн человек; ожидается, что это число увеличится до 75 млн к 2030 г. и до 150 млн к 2050 г. [1]. Основными факторами риска развития когнитивных нарушений (КН) являются возраст, цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ), нейродегенеративные заболевания (НДЗ) и их сочетание [1, 2]. Хронические ЦВЗ часто сочетаются с НДЗ; у пациентов с сосудистыми КН почти в $\frac{2}{3}$ случаев отмечаются морфологические проявления НДЗ, а среди пациентов с НДЗ примерно в $\frac{1}{3}$ случаев обнаруживаются существенные сосудистые поражения головного мозга [3]. По данным метаанализа [4], церебральный атеросклероз, оцениваемый по выраженности комплекса интима—медиа сонных артерий и представляющий собой важнейший фактор риска развития и прогрессирования ЦВЗ, также ассоциируется с повышенным риском развития болезни Альцгеймера (БА). КН — основное и наиболее раннее проявление хронического ЦВЗ, которое в нашей стране часто определяется как хроническая ишемия головного мозга или дисциркуляторная энцефалопатия [5].

Клиническая манифестация КН развивается через десятки лет после начала патологического процесса в головном мозге, поэтому важно диагностировать более ранние, продромальные стадии КН. При умеренных КН (УКН) не отмечается социальной, бытовой или профессиональной дезадаптации, но возникают сложности с освоением новых умственных видов деятельности [6]. Распространенность УКН у лиц старше 60 лет варьирует в среднем от 12 до 18% и увеличивается с возрастом: от 10% в возрасте 70–79 лет до 25% в возрасте 80–89 лет [7–9]. Прогрессирование УКН до деменции происходит со скоростью 10–15% за год и 50–70% за 5 лет [10]. Более быстрое прогрессирование наблюдается у пациентов более старшего возраста, с низким уровнем образования, атрофией гиппокампа и более выраженным сосудистым поражением головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), соматической отягощенностью, семейным анамнезом деменции [10, 11].

В настоящее время деменция является неизлечимым состоянием и одной из основных причин инвалидизации пожилых людей [1], поэтому особое внимание следует уделять диагностике и лечению УКН, которые могут длительно находиться в стабильном состоянии или даже регрессировать [11, 12]. Показано, что часть (14–40%) пациентов с УКН не имеют существенного прогрессирования при дли-

тельном наблюдении и даже возвращаются к нормальным показателям КФ [12].

Ишемическое и реперфузионное поражение головного мозга возникает как при ишемическом инсульте (ИИ), так и при хронических ЦВЗ и сопровождается повышением образования свободных радикалов и снижением содержания оксида азота (NO) [13, 14]. Оксид азота — нейтральная гидрофобная сигнальная молекула, участвующая в широком спектре физиологических и патологических процессов. Скорость диффузии оксида азота ограничена быстрой реакцией поглощения оксигемоглобином. Следовательно, действие оксида азота реализуется локально внутри ткани из-за его ограниченного периода полураспада (1–10 с) и расстояния диффузии (50–1000 мкм) [15]. Он в основном вырабатывается ферментативным путем, который преобразует L-аргинин и кислород в оксид азота с помощью синтазы оксида азота (NOS). NOS содержит три разные изоформы, включающие кальций-зависимые эндотелиальные NOS (eNOS), нейрональные NOS (nNOS) и кальций-независимые индуцируемые NOS (iNOS), которые активируются при различных условиях и реализуют различные эффекты оксида азота [15, 16]. eNOS и nNOS постоянно присутствуют в цитоплазме клеток, а iNOS активируется при воздействии провоцирующих факторов (например, провоспалительных медиаторов) [16]. В физиологических условиях eNOS в основном активируется для выработки оксида азота в низких концентрациях (менее 10 нмоль/л) для поддержания основных функций [17, 18]. Напротив, nNOS и iNOS, активируемые многочисленными стимуляторами, вырабатывают высокие концентрации оксида азота, вызывающие повреждение тканей. На ранней стадии церебральной ишемии, вследствие транзиторной церебральной гипоперфузии, eNOS активизируется для выработки небольшого количества оксида азота, который опосредует расширение сосудов и защищает сосудистую сеть головного мозга [19]. При снижении притока крови и кислорода глутамат быстро накапливается и активирует кальциевый канал, вызывая активацию кальций-зависимых nNOS для выработки больших количеств оксида азота. Во время реперфузии экспрессия iNOS повышается, что приводит к чрезмерному накоплению оксида азота и длительной активности iNOS в головном мозге. Избыточный оксид азота, вырабатываемый nNOS и iNOS, является нейротоксичным, это способствует воспалению, гибели клеток и повреждению гематоэнцефалического барьера, что в конечном итоге приводит к ишемически-реперфузионному повреждению мозга [18]. По сравнению с эндогенным оксидом азота, экзогенный

оксид азота, продуцируемый различными донорами оксида азота или получаемый с помощью его ингаляции, улучшает состояние головного мозга при ишемически-реперфузионном поражении, защищая мозг от эндогенного нейротоксического оксида азота, что может иметь потенциал в качестве терапевтического подхода для лечения в будущем [20–22]. Применение оксида азота может оказать защитное действие за счет подавления процессов оксидативного стресса, эндотелиальной адгезии лейкоцитов, высвобождения цитокинов и процессов апоптоза [23, 24].

В качестве потенциальной терапии ЦВЗ, ИИ обсуждается применение оксида азота, способного обеспечить гемодинамическую стабильность, улучшить реперфузию и оказать нейропротективное действие [25]. Нейропротективное действие оксида азота показано в экспериментальной модели субарахноидального кровоизлияния, а также в экспериментальных моделях ИИ [26, 27].

Оксид азота может быть использован в клинической практике не только в виде накожного пластыря с глицерилтринитратом (ГТН), но и с применением ингаляционного метода [28]. Имеется положительный опыт использования ингаляций оксида азота при инфаркте миокарда [29]. Однако в многоцентровом рандомизированном исследовании не получено значимого преимущества применения ингаляционного оксида азота при инфаркте миокарда [30]. В экспериментальной модели ИИ показано, что ингаляционное применение оксида азота в начале стадии ишемии уменьшает объем инфаркта и улучшает функциональное состояние, вызывая расширение артериол и венул в области ишемической полутени [31].

Применение оксида азота при ЦВЗ имеет достаточные патогенетические обоснования [32]. Аппарат «Тианокс» (АИТ-НО-01, регистрационное удостоверение Росздравнадзора № 2020/10977), способный синтезировать оксид азота и обогащать им вдыхаемую воздушную смесь, изучается более 25 лет (с 1997 г.) у пациентов различного профиля (заболевания легких и сердца, диабетическая полиневропатия, спортивная медицина), при этом отмечаются положительный эффект и хорошая переносимость [33].

Цель исследования — изучение применения ингаляционного оксида азота (аппарат «Тианокс») при УКН, вызванных ЦВЗ или НДЗ головного мозга.

Материал и методы. Наблюдались 36 пациентов с УКН (8 мужчин, 28 женщин), средний возраст — $66 \pm 8,9$ года (от 50 до 76 лет). Большинство пациентов (27 человек, 75%) имели артериальную гипертензию (АГ), половина страдали ИБС (18 человек, 50%), мерцательная аритмия была у двух пациентов (5,6%), сахарный диабет — у 10 (27,8%), ИИ или транзиторную ишемическую атаку ранее перенесли шесть пациентов (16,7%).

Всем пациентам проводилась антигипертензивная, гиполипидемическая терапия, пациенты с инсультом в анамнезе получали антитромбоцитарную терапию или антикоагулянты (при кардиоэмболическом подтипе инсульта). Средний уровень образования был довольно высоким —

$14,4 \pm 1,9$ года (от 12 до 22 лет). Всем пациентам была проведена МРТ на аппарате Magnetom Skyra Siemens с напряженностью магнитного поля 3 Тл. У 86% пациентов был выявлен лейкоареоз (по классификации Fazekas: 1-й степени — у 50%, 2-й степени — у 22%, 3-й степени — у 14% пациентов). Атрофия гиппокампа (по классификации Medial Temporal Atrophy, используемой для визуальной оценки медиальной теменной области головного мозга для определения степени кортикальной атрофии гиппокампа: 1 балл — у 30%, 2 балла — у 14%, 3 балла — у 5,6% пациентов). У 11% пациентов были выявлены лакуны в глубинных областях мозга, у 8,3% — зоны кистозно-глиозной трансформации после перенесенного инсульта, у 5,6% — очаговые изменения по типу кривлор, у одного пациента (2,8%) — хроническая субдуральная гематома размером 6 мм.

Пациенты с УКН в составе комплексной терапии получали ежедневные ингаляции воздушной смеси, обогащенной оксидом азота, в течение 30 мин на аппарате «Тианокс». Пациенты проходили от 7 до 10 сеансов ингаляций (первый, пробный, — 20 мин, последующие — 30 мин). Исходно и через 3 мес после окончания лечения было проведено детальное нейропсихологическое тестирование (Монреальская когнитивная шкала — МоСА-тест, Батарея тестов для оценки лобной дисфункции, тест запоминания 12 слов, тест символично-цифрового кодирования, тест повторения цифр, Мюнстербергский тест), оценка эмоционального состояния пациентов (Шкала депрессии Бека, Госпитальная шкала тревоги и депрессии, Шкала тревоги Спилберга) и оценка качества сна (индекс тяжести инсомнии). Через 1 мес после окончания терапии проводились тесты для оценки концентрации внимания (тест символично-цифрового кодирования, тест повторения цифр, Мюнстербергский тест — второй вариант).

Проведение исследования утверждено локальным этическим комитетом Сеченовского Университета 07.04.2023.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программы IBM SPSS Statistics 27.

Результаты. В период проведения отдельных сеансов и всего курса ингаляций воздушной смеси, обогащенной оксидом азота, в течение 30 мин на аппарате «Тианокс» не зафиксировано ни одного нежелательного явления, многие пациенты после сеанса отмечали положительный эффект от проводимой терапии в виде «ощущения легкости в голове, расслабления, релаксации».

Таблица 1.

Table 1.

Показатели КФ пациентов с УКН исходно и через 1 мес после терапии оксидом азота, $M \pm \sigma$

CF parameters of patients with MCI at baseline and 1 month after nitric oxide therapy, $M \pm \sigma$

Тест	Исходно	Через 3 мес	p
Повторение цифр, прямой порядок	$6,4 \pm 1,3$	$6,56 \pm 1,2$	$>0,05$
Повторение цифр, обратный порядок	$4,3 \pm 1,4$	$4,7 \pm 1,3$	$<0,05$
Тест символично-цифрового кодирования, количество правильных ответов	$34,4 \pm 10,7$	$35,8 \pm 10,1$	$>0,05$
Мюнстербергский тест, количество найденных слов	$14,9 \pm 5,8$	$17,7 \pm 4,9$	$<0,05$

Через 1 мес после окончания ингаляционной терапии оксидом азота отмечалось улучшение всех показателей концентрации внимания, статистически значимое в тесте повторения цифр в обратном порядке и Мюнстербергском тесте (табл. 1).

Через 3 мес отмечено статистически значимое улучшение показателей нейропсихологических тестов как по скрининговым шкалам, так и по более чувствительным нейропсихологическим тестам (табл. 2). Отмечалось улучшение запоминания слов как при непосредственном самостоятельном запоминании (вероятнее всего, за счет улучшения концентрации внимания), так и при общем отсроченном вспоминании (подсказки при отсроченном вспоминании были более эффективны). Также отмечено улучшение вербальной активности, особенно выраженное в тесте категориальных ассоциаций, и улучшение концентрации внимания в тесте символьно-цифрового кодирования и Мюнстербергском тесте поиска слов.

Через 3 мес было отмечено улучшение эмоционального состояния пациентов в виде снижения показателя депрессии по Шкале депрессии Бека и Госпитальной шкале тревоги и депрессии, а также ситуационной тревожности по Шкале Спилбергера и улучшение качества сна по шкале Индекс тяжести инсомнии (табл. 3).

Обсуждение. Результаты проведенного исследования показали хорошую переносимость и положительный эффект ингаляционной терапии оксидом азота. Через 3 мес после курса лечения отмечено улучшение КФ по большинству анализируемых тестов, а также улучшение эмоционального состояния (уменьшение проявлений тревожности и депрессии) и показателей качества сна. В настоящее время это первое исследование, в котором изучалось влияние ингаляционного применения оксида азота на КФ и эмоциональное состояние у пациентов с УКН различного генеза (сосудистого, нейродегенеративного). Ранее изучалось применение оксида азота в форме пластыря с ГТН или ингаляционным методом в основном при острых состояниях (острый период ИИ, инфаркта миокарда, модель субарахноидального кровоизлияния) [29–37].

Применение ГТН в качестве донора оксида азота, как предполагается, может обеспечить стабильность гемодинамики, потенциальную реперфузию, а также оказать нейропротекторные эффекты [25]. Трансдер-

мальный пластырь с ГТН применялся в остром и подостром периоде ИИ в трех исследованиях II фазы: ENOS (Efficacy of NO inStroke), RIGHT (Rapid Intervention with GTN in Hypertensive stroke Trial) и RIGHT-2 (Rapid Intervention with GTN in Hypertensive stroke Trial-2) [34–37]. Во всех этих исследованиях ГТН снижал артериальное давление (АД; периферическое и центральное), 24-часовое АД, пиковое систолическое АД (САД), пульсовое давление и индекс пульсового давления, увеличивал частоту сердечных сокращений, улучшал реактивность со-

Таблица 2.

Показатели КФ пациентов с УКН исходно и через 3 мес после терапии оксидом азота, $M \pm \sigma$

Table 2.

CF parameters of patients with MCI at baseline and 3 months after nitric oxide therapy, $M \pm \sigma$

Тест	Исходно	Через 3 мес	p
МоСА-тест	23,7 $\pm$ 3,5	25,6 $\pm$ 3,9	<0,001
Шкала оценки лобной дисфункции	15,9 $\pm$ 1,6	16,8 $\pm$ 1,4	<0,05
Запоминание 12 слов, непосредственное самостоятельное воспроизведение	7,5 $\pm$ 1,8	8,7 $\pm$ 2,1	<0,05
Запоминание 12 слов, общее непосредственное воспроизведение (самостоятельное и с подсказкой)	11,4 $\pm$ 1,0	11,4 $\pm$ 1,4	>0,05
Запоминание 12 слов, отсроченное самостоятельное воспроизведение	6,8 $\pm$ 2,6	7,3 $\pm$ 2,5	>0,05
Запоминание 12 слов, общее отсроченное воспроизведение (самостоятельное и с подсказкой)	10,6 $\pm$ 1,7	11,3 $\pm$ 1,	<0,001
Литеральные ассоциации, тест вербальных ассоциаций	10,9 $\pm$ 4,6	12,1 $\pm$ 4,6	>0,05
Категориальные ассоциации, тест вербальных ассоциаций	14,8 $\pm$ 5,0	16,9 $\pm$ 4,6	<0,05
Повторение цифр, прямой порядок	6,4 $\pm$ 1,3	6,7 $\pm$ 1,3	>0,05
Повторение цифр, обратный порядок	4,3 $\pm$ 1,4	4,47 $\pm$ 1,4	>0,05
Тест символьно-цифрового кодирования, количество правильных ответов	34,4 $\pm$ 10,7	38,3 $\pm$ 12,6	<0,05
Мюнстербергский тест, количество найденных слов	14,9 $\pm$ 5,8	18,1 $\pm$ 5,8	<0,001

Таблица 3.

Показатели эмоционального состояния и качества сна у пациентов с УКН исходно и через 3 мес после терапии оксидом азота, $M \pm \sigma$

Table 3.

Indicators of emotional state and sleep quality in patients with MCI at baseline and 3 months after nitric oxide therapy, $M \pm \sigma$

Тест	Исходно	Через 3 мес	p
Шкала депрессии Бека	13,65 $\pm$ 8,5	11,4 $\pm$ 6,7	<0,05
Шкала тревожности Спилбергера, личностная тревога	47,4 $\pm$ 12,3	44,6 $\pm$ 9,8	>0,05
Шкала тревожности Спилбергера, ситуационная тревога	43,1 $\pm$ 13,1	36,6 $\pm$ 11,1	0,05
Госпитальная шкала тревоги и депрессии, раздел депрессия	7,0 $\pm$ 5,0	5,4 $\pm$ 4,5	<0,05
Госпитальная шкала тревоги и депрессии, раздел тревога	8,6 $\pm$ 5,0	7,3 $\pm$ 4,1	<0,05
Индекс тяжести инсомнии	11,1 $\pm$ 7,9	7,8 $\pm$ 6,3	<0,05

судов и не изменял скорость мозгового кровотока, не повышал внутричерепное давление [38–41].

В исследовании ENOS 4011 пациентов с повышением САД до 140–220 мм рт. ст. в остром периоде ИИ (48 ч) были рандомизированы на две группы, из которых в первой использовали накожный пластырь с 5 мг ГТН, а во второй его не применяли [35]. Через 90 дней не было отмечено значимого преимущества в группе лечения по Модифицированной шкале Рэнкина и другим показателям, однако в подгруппе пациентов, в которой лечение начиналось в первые 6 ч с момента инсульта, отмечены улучшения функционального состояния и снижение частоты смертельных исходов [37]. В группе лечения не зарегистрированы существенные нежелательные явления, что указывает на безопасность применения оксида азота в остром периоде ИИ [35, 37].

Также изучалась эффективность применения накожного пластыря (5 мг ГТН) на догоспитальном периоде у 41 пациента [34]. Отмечена безопасность применения оксида азота в остром периоде инсульта, однако не получено значимого улучшения функционального состояния в группе пациентов, применявших накожный пластырь с ГТН. В последующее исследование было рандомизировано 1149 пациентов в остром периоде (первые 4 ч) ИИ, которые применяли накожный пластырь с 5 мг ГТН или с плацебо [36]. Результаты этого исследования также не показали значимого улучшения восстановления в группе пациентов, применявших пластырь с ГТН.

В настоящее время не доказана эффективность лекарственных средств в замедлении прогрессирования КН и снижении риска развития деменции; эффективные при деменции лекарственные средства не дают существенного эффекта при УКН [42, 43], поэтому актуален поиск новых методов и средств для предупреждения прогрессирования КН.

Важное направление в профилактике развития деменции представляют ранняя диагностика УКН, нелекарственные мероприятия (регулярная умеренная физическая активность, отказ от курения, умственная активность, средиземноморская диета) и коррекция сосудистых факторов риска (антигипертензивная терапия, антитромботическая терапия, статины и другие средства в зависимости от показаний) [44, 45].

В наблюдаемой группе некоторые пациенты имели вероятную БА, учитывая данные их нейропсихологического обследования (амнестический тип УКН), признаки выраженной атрофии височных отделов головного мозга по данным МРТ. Другая часть пациентов имели преимущественно сосудистые УКН, учитывая данные нейропсихологического обследования (неамнестический тип УКН), признаки выраженной церебральной микроангиопатии. Значительная часть пациентов имели сочетание признаков атрофии головного мозга и церебральной микроангиопатии по данным МРТ, что согласуется с имеющимися данными о преобладании смешанных УКН, обусловленных как ЦВЗ, так и НДЗ [3]. В настоящее время для точной диагностики НДЗ используются биологические маркеры БА, позволяющие поставить диагноз на стадии УКН [46]. Для альцгеймеровского патологического процесса характерны снижение концентрации бета-амилоида и повышение уровней общего и фосфорилированного тау-протеина в цереброспинальной жидкости, патологическое накопление бета-амилоида и тау-протеина в головном мозге по данным позитронно-эмиссионной томографии [46].

В нашей стране доступно только исследование цереброспинальной жидкости на наличие биологических маркеров БА, однако в наблюдаемой нами группе пациентов это исследование было выполнено лишь небольшой части из них, поэтому оно не включено в настоящий анализ.

Наблюдаемое после курса терапии улучшение КФ могло быть в определенной степени связано с несколько лучшим выполнением пациентами тестов при повторном исследовании, оптимальным контролем сосудистых факторов после курса стационарного лечения (подбор оптимальной антигипертензивной терапии, гиполипидемической и антитромботической терапии), однако эффект от контроля сосудистых факторов риска обычно не столь значителен и позволяет преимущественно замедлить прогрессирование УКН при более длительном периоде наблюдения.

Среди пациентов с УКН различного генеза может быть эффективен комплексный подход (регулярная физическая активность, диета, контроль сосудистых факторов риска, когнитивный тренинг, стимуляция социальной активности) в отношении замедления когнитивного снижения. В исследовании FINGER комплексный подход приводил к значимому снижению риска развития КН в течение 2 лет наблюдения [47]. В другом исследовании комплексный подход, основанный на физической активности и правильном питании, положительно влиял на КФ пожилых людей в течение 4 лет наблюдения [48]. По данным одного из последних метаанализов, отказ от курения и злоупотребления алкоголем, избегание или ограничение стрессовых ситуаций, поддержание нормальной массы тела, хороший сон расцениваются как важные нелекарственные методы профилактики БА [49].

Перспективным представляется поиск новых направлений профилактики деменции у пациентов с УКН [44]. Полученный положительный опыт использования ингаляционного оксида азота указывает на возможность его применения в клинической практике в комплексной терапии УКН.

Ограничениями данного исследования служат относительно небольшая группа пациентов, получивших терапию курсом ингаляций оксида азота, отсутствие группы сравнения. Однако исследование продолжается, увеличивается число пациентов, включенных как в группу лечения ингаляционным оксидом азота, так и в параллельную группу сравнения, которая не получает курсового лечения ингаляционным оксидом азота. Наблюдение пациентов планируется в течение 6 мес, чтобы определить устойчивость выявленного положительного эффекта в отношении улучшения КФ.

Заключение. Результаты проведенного исследования показали положительный эффект ингаляционного оксида азота (аппарат «Тианокс») на КФ, эмоциональное состояние и сон у пациентов с УКН. Ведение пациентов с УКН основано на нелекарственных методах (отказ от курения и злоупотребления алкоголем, регулярная физическая и умственная активность, рациональное питание), оптимальной лекарственной терапии (при показаниях — антигипертензивные, гиполипидемические, антитромботические лекарственные средства). Короткие (в течение 7 дней) курсы ингаляционного оксида азота (1–2 раза в год) могут быть дополнением к этой основной терапии, направленной при УКН на профилактику деменции. Необходимы дальнейшие исследования эффекта ингаляционного оксида азота у пациентов с УКН.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Alzheimer's Association. 2019 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* 2019;15(3):321-87. Available from: <https://www.alz.org/media/documents/alzheimers-facts-and-figures-2019-r.pdf>
2. Baumgart M, Snyder HM, Carrillo MC, et al. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective. *Alzheimers Dement.* 2015 Jun;11(6):718-26. doi: 10.1016/j.jalz.2015.05.016. Epub 2015 Jun 1.
3. Gong L, Liu XY, Fang M. Recent progress on small vessel disease with cognitive impairment. *Int J Clin Exp Med.* 2015 May 15;8(5):7701-9.
4. Xie B, Shi X, Xing Y, Tang Y. Association between atherosclerosis and Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav.* 2020 Apr;10(4):e01601. doi: 10.1002/brb3.1601. Epub 2020 Mar 11.
5. Кулеш АА, Емелин АЮ, Боголепова АН и др. Клинические проявления и вопросы диагностики хронического цереброваскулярного заболевания (хронической ишемии головного мозга) на ранней (додементной) стадии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021;13(1):4-12. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-4-12 [Kulesh AA, Emelin AY, Bogolepova AN, et al. Clinical manifestations and issues of diagnosis of chronic cerebrovascular disease (chronic cerebral ischemia) at an early (pre-dementia) stage. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(1):4-12. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-4-12 (In Russ.)].
6. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2018 Jan 16;90(3):126-35. doi: 10.1212/WNL.0000000000004826. Epub 2017 Dec 27.
7. Di Carlo A, Lamassa M, Baldereschi M, et al. CIND and MCI in the Italian elderly: frequency, vascular risk factors, progression to dementia. *Neurology.* 2007 May 29;68(22):1909-16. doi: 10.1212/01.wnl.0000263132.99055.0d
8. Ganguli M, Chang CC, Snitz BE, et al. Prevalence of mild cognitive impairment by multiple classifications: The Monongahela-Youghiogheny Healthy Aging Team (MYHAT) project. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2010 Aug;18(8):674-83. doi: 10.1097/JGP.0b013e3181cdee4f
9. Roberts RO, Geda YE, Knopman DS, et al. The Mayo Clinic Study of Aging: design and sampling, participation, baseline measures and sample characteristics. *Neuroepidemiology.* 2008;30(1):58-69. doi: 10.1159/000115751. Epub 2008 Feb 7.
10. Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, et al. Mild cognitive impairment: ten years later. *Arch Neurol.* 2009 Dec;66(12):1447-55. doi: 10.1001/archneurol.2009.266
11. Iraniparast M, Shi Y, Wu Y, et al. Cognitive Reserve and Mild Cognitive Impairment: Predictors and Rates of Reversion to Intact Cognition vs Progression to Dementia. *Neurology.* 2022 Mar 15;98(11):e1114-e1123. doi: 10.1212/WNL.0000000000200051. Epub 2022 Feb 4.
12. Manly JJ, Tang MX, Schupf N, et al. Frequency and course of mild cognitive impairment in a multiethnic community. *Ann Neurol.* 2008 Apr;63(4):494-506. doi: 10.1002/ana.21326
13. Jiang S, Dandu C, Geng X. Clinical application of nitric oxide in ischemia and reperfusion injury: A literature review. *Brain Circ.* 2020 Dec 29;6(4):248-53. doi: 10.4103/bc.bc_69_20
14. Wang Y, Hong F, Yang S. Roles of Nitric Oxide in Brain Ischemia and Reperfusion. *Int J Mol Sci.* 2022 Apr 11;23(8):4243. doi: 10.3390/ijms23084243
15. Zhou H, Wang J, Zhu P, et al. NR4A1 aggravates the cardiac microvascular ischemia reperfusion injury through suppressing FUNDC1-mediated mitophagy and promoting Mff-required mitochondrial fission by CK2α. *Basic Res Cardiol.* 2018 May 9;113(4):23. doi: 10.1007/s00395-018-0682-1. Retraction in: *Basic Res Cardiol.* 2023 Jun 15;118(1):24.
16. Yagita Y, Kitagawa K, Oyama N, et al. Functional deterioration of endothelial nitric oxide synthase after focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2013 Oct;33(10):1532-9. doi: 10.1038/jcbfm.2013.112. Epub 2013 Jul 3.
17. Förstermann U. Nitric oxide and oxidative stress in vascular disease. *Pflugers Arch.* 2010 May;459(6):923-39. doi: 10.1007/s00424-010-0808-2. Epub 2010 Mar 21.
18. Chen XM, Chen HS, Xu MJ, Shen JG. Targeting reactive nitrogen species: a promising therapeutic strategy for cerebral ischemia-reperfusion injury. *Acta Pharmacol Sin.* 2013 Jan;34(1):67-77. doi: 10.1038/aps.2012.82. Epub 2012 Jul 30.
19. Bolanos JP, Almeida A. Roles of nitric oxide in brain hypoxia-ischemia. *Biochim Biophys Acta.* 1999 May 5;1411(2-3):415-36. doi: 10.1016/s0005-2728(99)00030-4
20. Hao L, Wei X, Guo P, et al. Neuroprotective Effects of Inhibiting Fyn S-Nitrosylation on Cerebral Ischemia/Reperfusion-Induced Damage to CA1 Hippocampal Neurons. *Int J Mol Sci.* 2016 Jul 12;17(7):1100. doi: 10.3390/ijms17071100
21. Yu LM, Zhang TY, Yin XH, et al. Denitrosylation of nNOS induced by cerebral ischemia-reperfusion contributes to nitrosylation of CaMKII and its inhibition of autophosphorylation in hippocampal CA1. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019 Sep;23(17):7674-83. doi: 10.26355/eurrev_201909_18891
22. Terpolilli NA, Kim SW, Thal SC, et al. Inhalation of nitric oxide prevents ischemic brain damage in experimental stroke by selective dilatation of collateral arterioles. *Circ Res.* 2012 Mar 2;110(5):727-38. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.253419. Epub 2011 Dec 29.
23. Phillips L, Toledo AH, Lopez-Nebolina F, et al. Nitric oxide mechanism of protection in ischemia and reperfusion injury. *J Invest Surg.* 2009 Jan-Feb;22(1):46-55. doi: 10.1080/08941930802709470
24. Wieronska JM, Cieslik P, Kalinowski L. Nitric Oxide-Dependent Pathways as Critical Factors in the Consequences and Recovery after Brain Ischemic Hypoxia. *Biomolecules.* 2021 Jul 26;11(8):1097. doi: 10.3390/biom11081097
25. Wang PG, Xian M, Tang X, et al. Nitric oxide donors: chemical activities and biological applications. *Chem Rev.* 2002 Apr;102(4):1091-134. doi: 10.1021/cr000040l
26. Sheng H, Reynolds JD, Auten RL, et al. Pharmacologically augmented S-nitrosylated hemoglobin improves recovery from murine subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2011 Feb;42(2):471-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.600569. Epub 2010 Dec 30.
27. Chen ZQ, Mou RT, Feng DX, et al. The role of nitric oxide in stroke. *Med Gas Res.* 2017 Oct 17;7(3):194-203. doi: 10.4103/2045-9912.215750
28. Bloch KD, Ichinose F, Roberts JD Jr, Zapol WM. Inhaled NO as a therapeutic agent. *Cardiovasc Res.* 2007 Jul 15;75(2):339-48. doi: 10.1016/j.cardiores.2007.04.014. Epub 2007 May 4.
29. Inglessis I, Shin JT, Lepore JJ, et al. Hemodynamic effects of inhaled nitric oxide in right ventricular myocardial infarction and cardiogenic shock. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Aug 18;44(4):793-8. doi: 10.1016/j.jacc.2004.05.047
30. Janssens SP, Bogaert J, Zalewski J, et al; NOMIC investigators. Nitric oxide for inhalation in ST-elevation myocardial infarction (NOMIC): a multicentre, double-blind, randomized controlled trial. *Eur Heart J.* 2018 Aug 1;39(29):2717-25. doi: 10.1093/eurheartj/ehy232
31. Terpolilli NA, Moskowitz MA, Plesnila N. Nitric oxide: considerations for the treatment of ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012 Jul;32(7):1332-46. doi: 10.1038/jcbfm.2012.12. Epub 2012 Feb 15.
32. Фатеева ВВ, Воробьева ОВ. Оксид азота: от механизма действия к фармакологическим эффектам при цереброваскулярных заболеваниях. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;117(10):131-5. doi: 10.17116/jnevro2017117101131-135 [Fateeva VV, Vorob'eva OV. Nitric oxide: from the mechanism of action to pharmacological effects in cerebrovascular diseases. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2017;117(10):131-5. doi: 10.17116/jnevro2017117101131-135 (In Russ.)].

33. Баутин АЕ, Селемир ВД, Шафикова АИ и др. Оценка клинической эффективности и безопасности терапии оксидом азота, синтезированным из атмосферного воздуха, в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств. *Трансляционная медицина*. 2021;8(1):38–50. doi: 10.18705/2311-4495-2021-8-1-38-50 [Bautin AE, Selemir VD, Shafikova AI, et al. Evaluation of the clinical efficacy and safety of nitric oxide synthesized from room air in the postoperative period of cardiac surgery. *Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine*. 2021;8(1):38–50. doi: 10.18705/2311-4495-2021-8-1-38-50 (In Russ.)].
34. Ankolekar S, Fuller M, Cross I, et al. Feasibility of an ambulance-based stroke trial, and safety of glyceryl trinitrate in ultra-acute stroke: the rapid intervention with glyceryl trinitrate in Hypertensive Stroke Trial (RIGHT, ISRCTN66434824). *Stroke*. 2013 Nov;44(11):3120–8. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001301. Epub 2013 Sep 3.
35. ENOS Trial Investigators. Efficacy of nitric oxide, with or without continuing antihypertensive treatment, for management of high blood pressure in acute stroke (ENOS): a partial-factorial randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Feb 14;385(9968):617–28. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61121-1. Epub 2014 Oct 21. Erratum in: *Lancet*. 2015 Feb 14;385(9968):606.
36. RIGHT-2 Investigators. Prehospital transdermal glyceryl trinitrate in patients with ultra-acute presumed stroke (RIGHT-2): an ambulance-based, randomised, sham-controlled, blinded, phase 3 trial. *Lancet*. 2019 Mar 9;393(10175):1009–20. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30194-1. Epub 2019 Feb 6.
37. Woodhouse L, Scutt P, Krishnan K, et al; ENOS Investigators. Effect of Hyperacute Administration (Within 6 Hours) of Transdermal Glyceryl Trinitrate, a Nitric Oxide Donor, on Outcome After Stroke: Subgroup Analysis of the Efficacy of Nitric Oxide in Stroke (ENOS) Trial. *Stroke*. 2015 Nov;46(11):3194–201. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009647. Epub 2015 Oct 13.
38. Bath PM, Pathansali R, Iddenden R, Bath FJ. The effect of transdermal glyceryl trinitrate, a nitric oxide donor, on blood pressure and platelet function in acute stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2001;11(3):265–72. doi: 10.1159/000047649
39. Rashid P, Weaver C, Leonardi-Bee J, et al. The effects of transdermal glyceryl trinitrate, a nitric oxide donor, on blood pressure, cerebral and cardiac hemodynamics, and plasma nitric oxide levels in acute stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2003 May-Jun;12(3):143–51. doi: 10.1016/S1052-3057(03)00037-5
40. Willmot M, Ghadami A, Whysall B, et al. Transdermal glyceryl trinitrate lowers blood pressure and maintains cerebral blood flow in recent stroke. *Hypertension*. 2006 Jun;47(6):1209–15. doi: 10.1161/01.HYP.0000223024.02939.1e. Epub 2006 May 8.
41. Geeganage CM, Bath AJ, Bath PM. The effect of transdermal glyceryl trinitrate on 24 h ambulatory blood pressure in acute/subacute stroke. *Int J Stroke*. 2011 Aug;6(4):290–4. doi: 10.1111/j.1747-4949.2010.00566.x. Epub 2011 Jan 11.
42. Birks JS, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jun 18;6(6):CD001190. doi: 10.1002/14651858.CD001190.pub3
43. Battle CE, Abdul-Rahim AH, Shenkin SD, et al. Cholinesterase inhibitors for vascular dementia and other vascular cognitive impairments: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Feb 22;2(2):CD013306. doi: 10.1002/14651858.CD013306.pub2
44. Hafdi M, Hoevenaer-Blom MP, Richard E. Multi-domain interventions for the prevention of dementia and cognitive decline. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Nov 8;11(11):CD013572. doi: 10.1002/14651858.CD013572.pub2
45. Chang Wong E, Chang Chui H. Vascular Cognitive Impairment and Dementia. *Continuum (Minneapolis)*. 2022 Jun 1;28(3):750–80. doi: 10.1212/CON.0000000000001124
46. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, et al; Contributors. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018 Apr;14(4):535–62. doi: 10.1016/j.jalz.2018.02.018
47. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Jun 6;385(9984):2255–63. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60461-5. Epub 2015 Mar 12.
48. Komulainen P, Tuomilehto J, Savonen K, et al. Exercise, diet, and cognition in a 4-year randomized controlled trial: Dose-Responses to Exercise Training (DR's EXTRA). *Am J Clin Nutr*. 2021 Jun 1;113(6):1428–39. doi: 10.1093/ajcn/nqab018
49. Yu JT, Xu W, Tan CC, et al. Evidence-based prevention of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of 243 observational prospective studies and 153 randomised controlled trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 Nov;91(11):1201–9. doi: 10.1136/jnnp-2019-321913. Epub 2020 Jul 20.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
09.08.2023/25.11.2023/27.11.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Старчина Ю.А. <https://orcid.org/0000-0001-6624-5500>
Гришина Д.А. <https://orcid.org/0000-0003-2424-3245>
Соколов Е.А. <https://orcid.org/0009-0004-6495-4249>
Парфенов В.А. <https://orcid.org/0000-0002-1992-7960>