

Сравнительная эффективность терапии ингаляционным оксидом азота (аппарат «Тианокс») при умеренных когнитивных нарушениях



Гришина Д.А., Старчина Ю.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

Хронические цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) и нейродегенеративные заболевания (НДЗ) являются самыми частыми причинами когнитивных нарушений (КН). Развитию деменции на протяжении нескольких лет предшествуют умеренные КН (УКН).

Цель исследования — изучение влияния терапии ингаляционным оксидом азота на когнитивные функции (КФ) пациентов с УКН вследствие ЦВЗ и НДЗ.

Материал и методы. В исследование было включено 94 пациента (25 мужчин и 69 женщин в возрасте от 50 до 76 лет, средний возраст — $65,3 \pm 8,9$ года) с УКН вследствие ЦВЗ и/или НДЗ головного мозга. Пациенты были рандомизированы на две группы: основную (терапевтическую) и контрольную. В контрольную группу были включены 22 пациента с УКН (пять мужчин и 17 женщин в возрасте от 50 до 76 лет, средний возраст — $62,3 \pm 8,5$ года), которые получали стандартную терапию (антигипертензивные, антитромботические и другие средства). В основную группу были включены 72 пациента (20 мужчин и 52 женщины в возрасте от 50 до 76 лет, средний возраст — $66,2 \pm 8,0$ года), которые дополнительно 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 и 6 мес после окончания лечения были проведены нейропсихологическое тестирование, оценка эмоционального состояния и качества сна.

Результаты. В основной группе через 3 и 6 мес получено значимое ($p < 0,05$) улучшение КФ по Монреальской когнитивной шкале, Батарею тестов для оценки лобной дисфункции, тесту повторения цифр в прямом и обратном порядке, тесту символьно-цифрового кодирования, Мюнстербергскому тесту, тесту на литеральные ассоциации, а также отсроченному свободному воспроизведению в тесте «12 слов». Также было отмечено значимое ($p < 0,05$) уменьшение проявлений тревоги и депрессии по Госпитальной шкале тревоги и депрессии, Шкале депрессии Бека, Шкале тревожности Спилбергера и улучшение качества сна по Индексу тяжести инсомнии. Отмечены хорошая переносимость терапии, отсутствие серьезных нежелательных явлений. В контрольной группе не наблюдалось существенного улучшения КФ, эмоционального состояния и сна.

Заключение. Короткий курс (7–10 сеансов) терапии ингаляционным оксидом азота улучшает КФ и эмоциональное состояние пациентов с УКН на фоне ЦВЗ и НДЗ. Необходимы дальнейшие исследования терапии ингаляционным оксидом азота у пациентов с УКН в многоцентровом рандомизированном исследовании с имитацией метода.

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

Контакты: Динара Александровна Гришина; dstepkina@mail.ru

Для ссылки: Гришина ДА, Старчина ЮА, Соколов ЕА, Парфенов ВА. Сравнительная эффективность терапии ингаляционным оксидом азота (аппарат «Тианокс») при умеренных когнитивных нарушениях. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(6):53–60. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-6-53-60

Comparative efficacy of inhaled nitric oxide therapy (Tianox device) in mild cognitive impairment

Grishina D.A., Starchina Yu.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*

Chronic cerebrovascular diseases (CVD) and neurodegenerative diseases (NDD) are the most common causes of cognitive impairment (CI). The development of dementia is preceded by mild CI (MCI) over several years.

Objective: to investigate the effect of inhaled nitric oxide therapy on cognitive function (CF) in patients with MCI due to CVD and NDD.

Material and methods. The study included 94 patients (25 men and 69 women aged 50 to 76 years, mean age 65.3 ± 8.9 years) with MCI due to CVD and/or NDD of the brain. The patients were randomized into two groups: the main group (therapy) and the control group. The control group comprised 22 patients with MCI (5 men and 17 women aged 50 to 76 years, mean age 62.3 ± 8.5 years) who received standard therapy (antihypertensive, antithrombotic and other agents). The main group comprised 72 patients (20 men and 52 women aged 50 to 76 years, mean

age 66.2±8.0 years) who additionally inhaled a nitric oxide-enriched air mixture for 30 minutes daily using the Tianox device. Each patient had from 7 to 10 inhalation sessions (the first trial session lasted 20 minutes, the following sessions 30 minutes). Neuropsychological tests, emotional state and sleep quality were examined at the beginning and 3 and 6 months after the end of treatment.

Results. In the main group, after 3 and 6 months, a significant ($p<0.05$) improvement in CF was found according the Montreal Cognitive Assessment (MoCA-test), Frontal Assessment Battery, the Digit Forward and Backward Span Test, the Digit Symbol Substitution Test, the Munsterberg Test, the Literal Association Test and the 12-word Delayed Free Recall Test. A significant ($p<0.05$) decrease in anxiety and depression according to the Hospital Anxiety and Depression Scale, the Beck Depression Inventory and the Spielberger Anxiety Scale as well as an improvement in sleep quality according to the Insomnia Severity Index were also observed. The therapy was well tolerated, and no serious adverse events occurred. No significant improvement in CF, emotional state or sleep was observed in the control group.

Conclusion. Brief therapy (7–10 sessions) with inhaled nitric oxide improves the CF and emotional state of patients with MCI on a background of CVD and NDD. Further studies on inhaled nitric oxide therapy in patients with MCI in a multicenter randomized trial with sham treatment are needed.

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

Contact: Dinara Aleksandrovna Grishina; dstepkina@mail.ru

For reference: Grishina DA, Starchina YuA, Sokolov EA, Parfenov VA. Comparative efficacy of inhaled nitric oxide therapy (Tianox device) in mild cognitive impairment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(6):53–60. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-6-53-60

В ближайшие 30 лет ожидается увеличение числа больных с деменцией вдвое — с 50 до 152 млн человек к 2050 г. [1]. Хронические цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) и нейродегенеративные заболевания (НДЗ) являются самыми частыми причинами когнитивных нарушений (КН) [2, 3]. Результаты клинко-морфологических сопоставлений свидетельствуют о частом сочетании ЦВЗ с НДЗ; у пациентов с сосудистыми КН почти в $\frac{2}{3}$ случаев обнаруживаются морфологические проявления НДЗ, а у $\frac{1}{3}$ пациентов с НДЗ выявляется значимое сосудистое поражение головного мозга [4]. Развитию деменции на протяжении нескольких лет предшествуют умеренные КН (УКН), не приводящие к утрате независимости в повседневной жизни [5, 6]. Распространенность УКН увеличивается с возрастом и составляет от 6,7% в возрасте 60–64 года до 25,2% в возрасте 80–84 года [5]. По данным специализированного амбулаторного приема для пациентов с КН Клиники нервных болезней Сеченовского Университета, сосудистые УКН были выявлены у 63% пациентов, УКН, связанные с продромальным периодом болезни Альцгеймера, — у 12,6% пациентов и у 22,9% были выявлены смешанные УКН (сосудисто-нейродегенеративные) [6]. Частота перехода УКН в деменцию составляет до 15% случаев в течение года и до 50–70% за 5 лет наблюдения [7]. В то же время состояние ряда пациентов с УКН может оставаться стабильным (14–40%), а в отдельных случаях возможно возвращение к нормальным показателям когнитивных функций (КФ) [7–9]. В настоящее время не существует эффективной лекарственной терапии, способной замедлить прогрессирование КН, вызванных ЦВЗ или НДЗ. Перспективным представляется поиск новых направлений профилактики деменции у пациентов с УКН [10].

Ишемическое и реперфузионное поражение головного мозга, вызванное ишемическим инсультом (ИИ) или хроническим ЦВЗ, сопровождается повышением образования свободных радикалов и снижением содержания оксида азота (NO) [11, 12]. Применение оксида азота может оказать защитное действие на основе подавления процессов оксидативного стресса, эндотелиальной адгезии лейкоцитов, высвобождения цитокинов и процессов апоптоза [13, 14].

Использование оксида азота, способного обеспечить гемодинамическую стабильность, реперфузию и нейропротективное действие, обсуждается в качестве потенциальной терапии ЦВЗ и ИИ [15]. Нейропротективное действие оксида азота показано в экспериментальных моделях ИИ, субарахноидального кровоизлияния [16, 17]. Ингаляционное применение оксида азота в начальной стадии ишемии уменьшает объем инфаркта и улучшает функциональное состояние, вызывая расширение артериол и венул в области ишемической полутени [18].

В нескольких исследованиях проводилась оценка эффективности оксида азота при ИИ на основе применения накожного пластыря с тринитратом глицерина, используемого в качестве его донатора [19–21]. В исследовании ENOS 4011 пациентов в остром периоде ИИ (48 ч) были рандомизированы на две группы, из которых в первой использовали накожный пластырь с 5 мг тринитрата глицерина, а во второй его не применяли [20]. 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, отмечено улучшение функционального состояния и снижение частоты смертельных исходов [22]. В другом исследовании изучалась эффективность применения накожного пластыря (5 мг тринитрата глицерина) в догоспитальном периоде у 41 пациента. В группе пациентов, применявших накожный пластырь с тринитратом глицерина, не было получено значимого улучшения функционального состояния [19]. В последующем исследовании, в которое были рандомизированы 1149 пациентов в острейшем периоде (первые 4 ч) ИИ, также не было отмечено значимого улучшения восстановления в группе пациентов, применявших пластырь с тринитратом глицерина, в сравнении с плацебо [21]. Следует отметить, что во всех исследованиях не было зарегистрировано существенных нежелательных явлений, что указывает на безопасность применения оксида азота в остром периоде ИИ.

Оксид азота может быть использован в клинической практике как в виде накожного пластыря с тринитратом глицерина, так и ингаляционно [23]. Имеется положитель-

ный опыт ингаляционного применения оксида азота при инфаркте миокарда [24]. Однако не было получено значимого преимущества ингаляционного применения оксида азота при инфаркте миокарда в сравнении с плацебо в многоцентровом рандомизированном исследовании [25].

Применение оксида азота при ЦВЗ имеет достаточные патогенетические обоснования [26]. В течение более чем 25 лет ингаляции оксидом азота с помощью аппарата «Тианокс» (АИТ-NO-01, регистрационное удостоверение Росздравнадзора № 2020/10977), способного синтезировать оксид азота из окружающего воздуха, получали пациенты с различной патологией (заболевания легких и сердца, диабетическая полиневропатия), также они применялись в спортивной медицине. Были отмечены положительный эффект и хорошая переносимость данного метода [27]. В наших предыдущих публикациях был показан положительный эффект ингаляций оксида азота на КФ и эмоциональное состояние пациентов с УКН на фоне ЦВЗ и НДЗ в течение 3 мес наблюдения [28, 29].

Цель исследования — сравнительное изучение применения ингаляционного оксида азота (аппарат «Тианокс») при УКН, вызванных ЦВЗ или НДЗ головного мозга, на основании длительного (6 мес) наблюдения.

Материал и методы. В исследование было включено 94 пациента (25 мужчин и 69 женщин) в возрасте от 50 до 76 лет (средний возраст — 65,3±8,9 года) с УКН вследствие ЦВЗ и/или НДЗ головного мозга. Все пациенты находились на стационарном лечении либо амбулаторном наблюдении в Клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Сеченовского Университета с апреля 2023 г. по март 2024 г. Диагноз УКН был установлен в соответствии с диагностическими критериями Руководства по диагностике и статистическому учету психических заболеваний 5-го пересмотра (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-V). Большинство пациентов (n=72; 76,6%) имели артериальную гипертензию (АГ), почти у половины (n=45; 47,9%) была ишемическая болезнь сердца. Мерцательная аритмия была у 6 (8,3%) пациентов, сахарный диабет — у 19 (20,2%), ИИ или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) ранее перенесли 11 (11,7%) пациентов, инфаркт миокарда — один пациент (1%). Все пациенты получали антигипертензивную, гиполипидемическую терапию, пациентам с ИИ или ТИА в анамнезе проводилась антитромбоцитарная или антикоагулянтная (при кардиоэмболическом подтипе инсульта) терапия. Средний уровень образования составлял 14,5±2,3 года (от 9 до 23 лет). Всем пациентам была проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) на аппарате Magnetom Skyra Siemens с напряженностью магнитного поля 3 Тл. У 78% пациентов был выявлен лейкоареоз (по классификации Fazekas: 1-й степени — у 56%, 2-й степени — у 16%, 3-й степени — у 6% пациентов). Оценка атрофии гиппокампа (по классификации Medial Temporal Atrophy, используемой для визуальной оценки медиальной височной области головного мозга для определения степени кортикальной атрофии гиппокампа) составляла: 1 балл — у 22,1%, 2 балла — у 12,6%, 3 балла — у 6,3% пациентов. У 7,4% пациентов были выявлены лакуны в глубинных областях мозга, у 5,3% — зоны кистозно-глиозной трансформации после перенесенного инсульта, у 3,2% — очаговые изменения по типу криблур, у одного пациента (1,1%) — хроническая субдуральная гематома размером 6 мм.

Пациенты с УКН были рандомизированы на две группы: основную (терапевтическую) и контрольную. Рандомизация проводилась с использованием валидированной системы на основе генератора псевдослучайных чисел. В основную группу были включены 72 пациента (20 мужчин и 52 женщины) в возрасте от 50 до 76 лет (средний возраст — 66,2±8,0 года). Пациенты основной группы 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 — по 30 мин) с концентрацией оксида азота 45–65 см³/м³ (ppm). Исходно (визит 0), через 3 мес (визит 2) и через 6 мес после окончания лечения (визит 3) проводилось расширенное нейропсихологическое тестирование с использованием Монреальской когнитивной шкалы (Montreal Cognitive Assessment, MoCA-тест), Батарей тестов для оценки лобной дисфункции (БТЛД), теста «12 слов», теста литеральных и категориальных ассоциаций, теста символично-цифрового кодирования, теста повторения цифр, Мюнстербергского теста. Эмоциональное состояние пациентов оценивалось по Шкале депрессии Бека, Госпитальной шкале тревоги и депрессии, Шкале тревоги Спилбергера, качество сна — по индексу тяжести инсомнии. Через 1 мес после окончания терапии (визит 1) проводились тесты для оценки концентрации внимания (тест символично-цифрового кодирования, тест повторения цифр, Мюнстербергский тест — второй вариант).

В контрольную группу были включены 22 пациента с УКН (5 мужчин и 17 женщин) в возрасте от 50 до 76 лет (средний возраст — 62,3±8,5 года), которые не получали ингаляции воздушной смеси, обогащенной оксидом азота. Пациенты основной и контрольной групп были сопоставимы по возрасту, полу, уровню образования, распространенности сердечно-сосудистых заболеваний и факторов их риска, а также выраженности эмоциональных расстройств и тяжести инсомнии.

Из 94 рандомизированных пациентов с УКН все завершили исследование без значительных отклонений от протокола. В основной группе была большей доля пациентов с когнитивными жалобами, в этой же группе были значимо ниже результаты по MoCA-тесту, БТЛД, количеству слов в тесте литеральных ассоциаций и количеству цифр в тесте символично-цифрового кодирования (табл. 1).

Утолщение комплекса интима-медиа общих сонных артерий наблюдалось у 29 (40,3%) пациентов в основной группе и у 7 (31,8%) пациентов в контрольной группе, значимых различий между группами получено не было (p>0,05).

Всем пациентам основной и контрольной групп исходно (визит 0), через 3 мес (визит 2) и 6 мес (визит 3) после окончания лечения проводилось дуплексное сканирование сонных и позвоночных артерий с оценкой объемного кровотока по сонным и позвоночным артериям. Пациентам основной группы также проводился биохимический анализ крови с оценкой показателей эндотелиальной дисфункции: фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), эндотелина-1, моноцитарного хемоаттрактантного протеина 1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) и С-реактивного белка — исходно и через 1 мес после окончания лечения.

Проведение исследования утверждено локальным этическим комитетом Сеченовского Университета (протокол от 07.04.2023).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программы IBM SPSS Statistics 27. Для анализа статистической значимости различий между двумя выборками использовались непараметрические критерии Вилкоксона и Манна–Уитни. Результаты представлены в виде средних величин со стандартным отклонением ($M \pm SD$).

Результаты. Результаты проведенного исследования показали положительный эффект ингаляционной терапии оксидом азота на КФ (табл. 2). Отмечено улучшение КФ по большинству анализируемых тестов через 3 мес после курса лечения и их стабилизация через 6 мес после окончания лечения. По основным скрининговым шкалам (МоСА-тест, БТЛД) отмечалось статистически значимое ($p < 0,05$) уменьшение выраженности КН к 3-му месяцу после проведенного лечения в основной группе, которое сохранялось к 6-му месяцу наблюдения. В контрольной группе динамики показателей скрининговых шкал отмечено не было. Получена положительная динамика по показателям свободного непосредственного воспроизведения в тесте «12 слов» к 3-му месяцу наблюдения в обеих исследуемых группах (вероятнее всего, за счет улучшения концентрации внимания), которая нивелировалась к 6-му месяцу. Однако в основной группе отмечалось значимое увеличение объема свободного отсроченного воспроизведения в том же тесте, что свидетельствует о положительном влиянии лечения оксидом азота на процесс консолидации памяти.

Терапия оксидом азота способствовала улучшению внимания. В тесте повторения цифр в прямом, а также прямом и обратном порядке в основной группе наблюдалась положительная динамика через 3 мес после окончания лечения, которая сохранялась к 6-му месяцу. В тесте повторения цифр в обратном порядке статистически значимая положительная динамика отмечалась к 6-му месяцу наблюдения. В контрольной группе значимых отличий выявлено не было.

В тесте символично-цифрового кодирования статистически значимая положительная динамика в основной группе развивалась на протяжении 6 мес. В Мюнстербергском тесте в основной группе наблюдалось значимое улучшение (увеличение количества найденных слов) на протяжении всего периода наблюдения. В контрольной группе также была отмечена тенденция к улучшению к 3-му и 6-му месяцу (различия не значимы).

В основной группе отмечалось улучшение по показателям речевой активности: в тесте литеральных ассоциаций наблюдалась статистически значимая положительная динамика на протяжении всех 6 мес на-

блюдения после курса ингаляций оксидом азота, в то время как в контрольной группе была отмечена тенденция к ухудшению этого показателя к 6-му месяцу наблюдения. В тесте категориальных ассоциаций также отмечалась тенденция к положительной динамике в основной группе через 3 и 6 мес наблюдения, в то время как в группе контроля показатели несколько ухудшались к 6-му месяцу (различия не значимы).

В основной группе отмечались уменьшение выраженности эмоциональных (тревога и депрессия) нарушений и улучшение качества сна через 3 мес наблюдения со стабилизацией показателей к 6-му месяцу (табл. 3). В контрольной группе наблюдалось значимое нарастание выраженности эмоциональных расстройств и нарушений сна.

Не было получено статистически значимых различий по показателям линейной скорости кровотока по сонным и позвоночным артериям через 3 и 6 мес наблюдения по сравнению с исходными данными в исследуемых группах ($p > 0,05$).

По показателям эндотелиальной дисфункции также не было получено статистически значимой динамики в основной группе через 1 мес после окончания лечения по сравнению с исходными данными ($p > 0,05$).

В период проведения ингаляций воздушной смеси, обогащенной оксидом азота, в течение 30 мин на аппарате «Тианокс» и дальнейшего наблюдения в основной группе не было отмечено клинически значимой динамики показателей жизненно важных функций (изменения артериального давления, пульса, частоты сердечных сокращений). Ингаляции переносились хорошо, пациенты отмечали положительный психологический эффект в виде ощущения расслабления, «легкости в голове». У двух пациентов из 72 наблюдалось головокружение во время первого сеанса инга-

Таблица 1. Показатели когнитивного статуса в исследуемых группах пациентов с УКН на исходном уровне, $M \pm SD$
Table 1. Indicators of cognitive status in the study groups of patients with MCI at baseline, $M \pm SD$

Показатель	Основная группа (n=72)	Контрольная группа (n=22)	p
Наличие когнитивных жалоб, %	69,4	45,5	<0,05
МоСА-тест, баллы	24,3±3,3	26,1±1,7	<0,05
БТЛД, баллы	15,9±1,6	16,7±1,0	<0,05
Тест повторения цифр, прямой и обратный порядок	10,7±2,0	11,4±2,1	>0,05
Тест символично-цифрового кодирования, количество правильных ответов	34,5±10,2	43,0±8,1	<0,05
Мюнстербергский тест, количество найденных слов	15,2±5,7	17,8±5,0	>0,05
Тест «12 слов», количество слов: непосредственное воспроизведение, свободное и с подсказкой отсроченное воспроизведение, свободное и с подсказкой	11,5±0,8	11,7±0,5	>0,05
	10,8±1,6	11,1±1,2	>0,05
Тест литеральных ассоциаций, количество слов	11,6±4,4	13,5±3,4	<0,05
Тест категориальных ассоциаций, количество слов	15,4±4,7	17,3±3,3	>0,05

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДИКИ

Таблица 2. Динамика показателей когнитивного статуса в основной и контрольной группах пациентов с УКН исходно, через 3 и 6 мес после терапии оксидом азота, $M \pm SD$

Table 2. Dynamics of cognitive status indicators in the main and control groups of patients with MCI at baseline, 3 and 6 months after nitric oxide therapy, $M \pm SD$

Показатель	Основная группа			Контрольная группа		
	до лечения	через 3 мес	через 6 мес	до лечения	через 3 мес	через 6 мес
МоСА-тест	24,3±3,3	26,0±3,5*	26,0±3,3*	26,1±1,7	26,3±1,8	26,2±2,4
БТЛД	15,9±1,6	16,8±1,4*	17,1±1,3*	16,7±1,0	17,1±1,1	17,0±0,9
Тест повторения цифр:						
прямой порядок	6,3±1,1	6,8±1,1*	6,7±1,3*	6,6±1,2	6,9±0,9	6,8±1,0
обратный порядок	4,2±1,2	4,6±1,3	4,9±1,4*	4,8±1,2	4,8±1,0	4,6±1,0
прямой и обратный порядок	10,7±2,0	11,4±2,1*	11,5±2,4*	11,4±2,1	11,7±1,7	11,5±1,5
Тест символично-цифрового кодирования, количество правильных ответов	34,5±10,2	37,5±11,6*	37,0±10,8*	43,0±8,1	43,1±7,3	43,0±7,0
Мюнстербергский тест, количество найденных слов	15,2±5,7	18,6±5,2*	19,3±5,1*	17,8±5,0	19,0±5,6	19,4±4,4
Тест литеральных ассоциаций, количество слов	11,6±4,4	13,4±5,1*	14,4±4,6*	13,5±3,4	14,4±4,4	12,9±3,8
Тест категориальных ассоциаций, количество слов	15,9±4,7	16,7±4,8	16,9±5,6	17,3±3,3	18,1±3,8	16,3±4,4
Тест «12 слов», количество слов:						
непосредственное свободное воспроизведение	7,6±1,8	8,3±2,0*	8,0±1,9	7,8±1,3	8,8±1,5*	8,1±1,3
непосредственное воспроизведение, свободное и с подсказкой	11,5±0,8	11,5±1,1	11,6±1,2	11,7±0,5	11,8±0,3	11,9±0,2
отсроченное свободное воспроизведение	6,3±2,5	7,1±2,5*	7,5±2,8*	7,3±2,0	7,9±1,9	7,9±1,7
отсроченное воспроизведение, свободное и с подсказкой	10,8±1,6	11,2±1,5*	11,2±1,9*	11,1±1,2	11,7±0,5*	11,6±0,5*

Примечание. * – $p < 0,05$ при сравнении до лечения (исходно) и через 3 и 6 мес наблюдения в исследуемых группах.

Таблица 3. Показатели эмоционального состояния и качества сна у пациентов с УКН исходно, через 3 и 6 мес после терапии оксидом азота, $M \pm SD$

Table 3. Indicators of emotional state and sleep quality in patients with MCI at baseline, 3 and 6 months after nitric oxide therapy, $M \pm SD$

Показатель	Основная группа			Контрольная группа		
	до лечения	через 3 мес	через 6 мес	до лечения	через 3 мес	через 6 мес
Шкала депрессии Бека	12,0±7,8	10,0±6,6*	9,1±5,9*	8,9±5,2	9,9±4,9	10,1±5,4
Госпитальная шкала тревоги и депрессии:						
раздел депрессия	5,8±4,2	5,0±3,9*	4,4±2,9*	4,4±2,8	5,9±2,4*	5,8±3,1*
раздел тревога	6,9±4,5	6,2±4,2*	5,8±3,6*	6,0±4,2	7,5±3,9*	7,1±4,3
Шкала тревожности Спилберга:						
личностная тревога	46,1±10,5	43,5±9,0*	42,7±8,9*	46,5±7,4	47,4±7,5	50,3±8,1*
ситуационная тревога	42,3±11,8	37,5±10,4*	36,6±8,8*	42,0±9,5	43,0±11,3	43,7±11,8
Индекс тяжести инсомнии	10,4±7,4	7,4±6,2*	7,7±6,1*	10,1±5,4	11,0±5,4	12,1±5,4*

Примечание. * – $p < 0,05$ при сравнении до лечения (исходно) и через 3 и 6 мес наблюдения в исследуемых группах.

ляций, которое было расценено как проявление гипервентиляции, не привело к прекращению ингаляций или развитию каких-либо осложнений, пациентам было дано указание дышать в обычном режиме, не форсируя глубину и частоту вдоха во время ингаляции.

Обсуждение. Результаты проведенного исследования показали эффективность применения ингаляционной терапии оксидом азота у пациентов с УКН. В основной группе пациентов было отмечено достоверное уменьшение выраженности КН. Наблюдалось статистически значимое

улучшение по основным скрининговым шкалам (МоСА-тест, БТЛД). В контрольной группе динамики показателей скрининговых шкал отмечено не было. Ингаляционная терапия оксидом азота способствовала увеличению темпа познавательной деятельности, улучшению способности к переключению при смене интеллектуальных задач. Об этом свидетельствовала значимая положительная динамика в тесте повторения цифр в прямом и обратном порядке, тесте символично-цифрового кодирования, Мюнстербергском тесте и тесте литеральных ассоциаций в ос-

новой группе пациентов. В контрольной группе значимых отличий выявлено не было. Проведенное исследование показало, что ингаляционная терапия оксидом азота способствует повышению устойчивости следа памяти к интерференции. В основной группе отмечалось значимое увеличение объема свободного отсроченного воспроизведения в тесте «12 слов».

Ингаляционная терапия оксидом азота приводила к уменьшению выраженности эмоциональных нарушений и улучшению качества сна. Депрессия и тревога являются наиболее частыми нейropsychиатрическими симптомами у пациентов с УКН [30]. В качестве возможной причины снижения КФ у пациентов с УКН рассматриваются также эмоциональные нарушения [31, 32]. Эмоциональные расстройства могут быть как следствием дегенеративного процесса в головном мозге, так и реакцией на воспринимаемое пациентом с УКН когнитивное снижение [30]. Можно предположить, что положительное влияние ингаляционной терапии оксидом азота на эмоциональное состояние пациентов с УКН способствовало улучшению КФ. Кроме того, наблюдаемое после курса терапии улучшение КФ могло быть в определенной степени связано с эффектом «научения» при выполнении пациентами тестов при повторных обследованиях, оптимальным контролем сосудистых факторов риска после курса стационарного лечения (подбор антигипертензивной, гиполипидемической и антитромботической терапии). В то же время эффект от контроля сосудистых факторов риска обычно реализуется более медленно и позволяет преимущественно замедлить прогрессирование УКН при более длительном периоде наблюдения.

Влияние ингаляционного оксида азота на КФ и эмоциональное состояние пациентов с УКН различного генеза (сосудистого, нейродегенеративного) изучено впервые. Ранее изучалось применение оксида азота в форме пластыря с глицерилтринитратом или ингаляционным методом в основном при острых состояниях (острый период ИИ, инфаркта миокарда, модель субарахноидального кровоизлияния) [18–22, 24–27].

Ингаляционная терапия оксидом азота в нашем исследовании показала хороший уровень безопасности и переносимости. Было зафиксировано два нежелательных явления, которые были расценены как проявление гипервентиляции и не привели к прекращению ингаляций или развитию каких-либо осложнений. Это соответствует профилю безопасности оксида азота, отмеченному в других исследованиях [18–22, 24–27].

Учитывая результаты нейropsychологического обследования (нарушения внимания и управляющих функций) и данные МРТ головного мозга (лейкоареоз и постинсультные изменения), большую часть в нашем исследовании составили пациенты с сосудистыми УКН. У меньшего числа пациентов при нейropsychологическом обследовании были выявлены первичные нарушения запоминания в тесте «12 слов», а на МРТ головного мозга обнаруживались признаки атрофии височных отделов головного мозга. Эта группа пациентов была отнесена к амнестическому типу УКН. У многих пациентов также наблюдалось сочетание признаков атрофии головного мозга и церебральной микроангиопатии по данным МРТ, что согласуется с имеющимися данными о преобладании в структуре

УКН смешанных типов, включающих как ЦВЗ, так и НДЗ [5, 6]. В настоящее время для точной диагностики НДЗ используются биологические маркеры болезни Альцгеймера, позволяющие поставить диагноз на стадии УКН [33, 34]. Для альцгеймеровского патологического процесса характерно 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 [33]. В нашей стране доступно только исследование цереброспинальной жидкости на наличие биологических маркеров болезни Альцгеймера, однако в наблюдаемой нами группе пациентов это исследование было выполнено лишь небольшой части из них, поэтому не включено в настоящий анализ.

Ограничениями настоящего исследования являются проведение его в одном клиническом центре, небольшое число пациентов в группе контроля, разница в возрасте между основной группой и группой контроля (не достигающая статистической значимости), разница в исходных показателях некоторых нейropsychологических тестов в основной группе и группе контроля, отсутствие имитации ингаляции в группе контроля.

В целом, ведение пациентов с УКН основано на не лекарственных методах (отказ от курения и злоупотребления алкоголем, регулярная физическая и умственная активность, средиземноморская диета), коррекции сосудистых факторов риска (по показаниям антигипертензивные, гиполипидемические, антитромботические препараты) [10, 35–37]. Короткие (в течение 7 дней) курсы ингаляций оксида азота (1–2 раза в год) могут быть дополнением к этой основной терапии, направленной при УКН на профилактику деменции. Полученные данные совпадают с ранее опубликованными результатами кардиологического исследования, посвященного оценке эффективности и безопасности применения оксида азота из атмосферного воздуха в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств [27]. У пациентов с прекапиллярной легочной гипертензией в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств терапия оксидом азота, синтезированным из атмосферного воздуха, позволяет значимо снизить среднее давление в легочной артерии и не сопровождается нежелательными явлениями [27].

Необходимы дальнейшие исследования терапии ингаляционным оксидом азота у пациентов с УКН в многоцентровом рандомизированном исследовании с имитацией метода.

Заключение. Таким образом, результаты нашего исследования показали положительный эффект терапии ингаляционным оксидом азота (аппарат «Тианокс») на КФ и эмоциональный статус пациентов с УКН. Полученный положительный опыт применения ингаляционного оксида азота указывает на возможность его использования в клинической практике в комплексной терапии УКН. Для оценки влияния терапии оксидом азота на замедление прогрессирования КН необходимо проведение более длительных исследований в нескольких клинических центрах с оценкой эффективности повторных курсов ингаляционной терапии (7–10 сеансов каждые 6 мес).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health*. 2022 Feb;7(2):e105-e125. doi: 10.1016/S2468-2667(21)00249-8. Epub 2022 Jan 6.
- 2023 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2023 Apr;19(4):1598-695. doi: 10.1002/alz.13016. Epub 2023 Mar 14.
- Парфенов ВА, Гришина ДА, Тюрина АЮ. Болезнь Альцгеймера: диагностика и лечение, ошибки при ведении пациентов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(2):95-100. doi: 10.14412/2074-2711-2024-2-95-100 [Parfenov VA, Grishina DA, Tyurina AYU. Alzheimer's disease: diagnosis and treatment, errors in patient management. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(2):95-100. doi: 10.14412/2074-2711-2024-2-95-100 (In Russ.)].
- 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.
- 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.
- Локшина АБ, Захаров ВВ, Гришина ДА и др. Гетерогенность синдрома умеренных когнитивных нарушений (анализ работы специализированного амбулаторного приема). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(3):34-41. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-34-41 [Lokshina AB, Zakharov VV, Grishina DA, et al. Heterogeneity of the mild cognitive impairment syndrome (specialized outpatient service data analysis). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(3):34-41. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-34-41 (In Russ.)].
- 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
- 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.000000000000051. Epub 2022 Feb 4.
- 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
- 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
- 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
- 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
- Phillips L, Toledo AH, Lopez-Neblina 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
- 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
- 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
- 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/STROKEA-HA.110.600569. Epub 2010 Dec 30.
- 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
- 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.
- 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/STROKEA-HA.113.001301. Epub 2013 Sep 3.
- 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.
- 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.
- 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/STROKEA-HA.115.009647. Epub 2015 Oct 13.
- 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.
- Ingleessis 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
- Janssens SP, Bogaert J, Zalewski J, et al; NOMI investigators. Nitric oxide for inhalation in ST-elevation myocardial infarction (NOMI): a multicentre, double-blind, randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2018 Aug 1;39(29):2717-25. doi: 10.1093/eurheartj/ehy232
- 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 = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(10):131-5. doi: 10.17116/jnevro2017117101131-135 (In Russ.)].
- 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.)].

28. Парфенов ВА, Старчина ЮА, Гринюк ВВ. Ведение пациентов с умеренными когнитивными нарушениями: возможности применения оксида азота. *Медицинский совет*. 2023;17(10):50-4. doi: 10.21518/ms2023-208 [Parfenov VA, Starchina YuA, Grinyuk VV. Management of patients with mild cognitive impairment: the possibility of using nitric oxide. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(10):50-4. doi: 10.21518/ms2023-208 (In Russ.)].
29. 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 [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 (In Russ.)].
30. Martin E, Velayudhan L. Neuropsychiatric Symptoms in Mild Cognitive Impairment: A Literature Review. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2020;49(2):146-55. doi: 10.1159/000507078. Epub 2020 Apr 14.
31. Ismail Z, Elbayoumi H, Fischer CE, et al. Prevalence of Depression in Patients With Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2017 Jan 1;74(1):58-67. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2016.3162
32. Palmer K, Di Iulio F, Varsi AE, et al. Neuropsychiatric predictors of progression from amnesic-mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: the role of depression and apathy. *J Alzheimers Dis*. 2010;20(1):175-83. doi: 10.3233/JAD-2010-1352
33. 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
34. Шевцова КВ, Рожков ДО, Гришина ДА и др. Биологические маркеры болезни Альцгеймера в цереброспинальной жидкости: клинико-лабораторные сопоставления. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2024;16(3):96-102. doi: 10.14412/2074-2711-2024-3-96-102 [Shevtsova KV, Rozhkov DO, Grishina DA, et al. Biological markers of Alzheimer's disease in cerebrospinal fluid: clinical and laboratory comparisons. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(3):96-102. doi: 10.14412/2074-2711-2024-3-96-102 (In Russ.)].
35. Chang Wong E, Chang Chui H. Vascular Cognitive Impairment and Dementia. *Continuum (Minneap Minn)*. 2022 Jun 1;28(3):750-80. doi: 10.1212/CON.0000000000001124
36. 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
37. 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

11.08.2024/05.11.2024/06.11.2024

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.

Гришина Д.А. <https://orcid.org/0000-0003-2424-3245>

Старчина Ю.А. <https://orcid.org/0000-0001-6624-5500>

Соколов Е.А. <https://orcid.org/0009-0004-6495-4249>

Парфенов В.А. <https://orcid.org/0000-0002-1992-7960>