

Шмонин А.А.^{1,2}, Краснов В.С.¹, Шмонина И.А.^{1,2}, Мельникова Е.В.¹

¹ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

¹197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8; ²197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Современная терапия хронического нарушения мозгового кровообращения

Хроническое нарушение мозгового кровообращения (ХНМК) – синдром поражения головного мозга, вызванный сосудистыми факторами. ХНМК проявляется когнитивными нарушениями (КН), аффективными (эмоциональными) расстройствами и очаговыми синдромами. Лечение ХНМК требует комплексного подхода. Комплексная эффективная терапия ХНМК включает вторичную профилактику инсульта и КН; лечение КН; лечение депрессии и других аффективных расстройств; нейропротективную терапию. Базисная терапия ХНМК включает в себя модификацию факторов риска, антигипертензивную, гиполипидемическую и антитромботическую терапию. На стадии сосудистой и смешанной деменции с симптоматической целью применяются ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы (галантамин, ривастигмин, донепезил) и обратимый блокатор NMDA-рецепторов мемантин. Отсутствуют однозначные рекомендации по терапии сосудистых недементных (легких и умеренных) КН. Обоснованным является использование препаратов, исходя из нейрохимических механизмов, лежащих в основе развития сосудистых КН. При подборе психотропных средств нужно учитывать причины и клинические проявления дефицита нейромедиаторов. В качестве основных средств используются антидепрессанты. При синдромах сложной структуры, например при сочетании депрессии с выраженной тревогой, дополнительно применяются нейролептики и транквилизаторы. Назначение нейропротекторов может быть эффективным как при острых нарушениях мозгового кровообращения, так и при ХНМК. Эти препараты наиболее эффективны во время действия повреждающего фактора, т. е. нейропротекторы следует назначать в ситуации риска и для уменьшения повреждения. Одним из наиболее исследованных препаратов группы нейропротекторов является цитиколин.

Ключевые слова: хроническое нарушение мозгового кровообращения; аффективные (эмоциональные) расстройства; патогенез; вторичная профилактика; нейропротективная терапия.

Контакты: Алексей Андреевич Шмонин; langendorff@gmail.com

Для ссылки: Шмонин АА, Краснов ВС, Шмонина ИА, Мельникова ЕВ. Современная терапия хронического нарушения мозгового кровообращения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;(1):99–106.

Current therapy for chronic cerebrovascular attack

Shmonin A.A.^{1,2}, Krasnov V.S.¹, Shmonina I.A.^{1,2}, Melnikova E.V.¹

¹Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia;

²V.A. Almazov Federal Heart, Blood, and Endocrinology Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia

¹6-8, Lev Tolstoy St., Saint Petersburg 197022;

²2, Akkuratov St., Saint Petersburg 197341

Chronic cerebrovascular attack (CCVA) is a brain lesion caused by vascular factors. CCVA appears as cognitive impairments (CIs), affective (emotional) disorders and focal syndromes. Treatment for CCVA requires a comprehensive approach. Effective combination therapy for CCVA involves secondary prevention of stroke and CIs; treatment of CIs; treatment of depression and other affective disorders; and neuroprotective therapy. Basic therapy for CCVA includes modification of risk factors, antihypertensive, hypolipidemic, and anti-thrombotic therapies. Central acetylcholinesterase inhibitors (galantamine, rivastigmine, donepezil) and a reversible NMDA receptor blocker (memantine) are symptomatically used at a stage of vascular and mixed dementia. There are no unique guidelines for the therapy of mild and moderate vascular non-dementia-related CIs. Drug use, based on the neurochemical mechanisms underlying the development of vascular CIs, is substantiated. When choosing psychotropic agents, it is necessary to take into account the causes and clinical manifestations of neuromediator deficiency. Antidepressants are used as essential drugs. Neuroleptics and tranquilizers are additionally administered in complex-pattern syndromes, such as depression with marked anxiety. Prescription of neuroprotectors may be effective in treating both stroke and CCVA. These medicaments are most effective when a damaging factor acts, i.e. neuroprotectors should be given in a risk situation and to reduce damage. Citicoline is one of the most test drugs in a group of neuroprotectors.

Key words: chronic cerebrovascular attack; affective (emotional) disorders; pathogenesis; secondary prevention; neuroprotective therapy.

Contact: Aleksey Andreevich Shmonin; langendorff@gmail.com

For reference: Shmonin AA, Krasnov VS, Shmonina IA, Melnikova EV. Current therapy for chronic cerebrovascular attack. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;(1):99–106.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-1-99-106>

Хроническое нарушение мозгового кровообращения (ХНМК) — синдром хронического прогрессирующего поражения головного мозга сосудистой этиологии, который развивается в результате повторных острых нарушений мозгового кровообращения (клинически явных или бессимптомных) и/или хронической гипоперфузии головного мозга.

В России большинство специалистов рассматривают ХНМК как целостное состояние без выделения отдельных клинических синдромов. Данное представление формирует и целостный подход к подбору терапии. Для обозначения ХНМК используют различные диагнозы [1]: «медленно прогрессирующая недостаточность мозгового кровообращения», «дисциркуляторная энцефалопатия», «цереброваскулярная недостаточность», «хроническая мозговая дисфункция сосудистой этиологии», «хроническая ишемия мозга» и др. В Европе и Северной Америке принято связывать определенные симптомы с факторами риска и выделять особенности повреждающего действия сосудистого фактора на мозговые функции. Так появились термины «умеренное сосудистое когнитивное нарушение — КН» (vascular mild cognitive impairment), «постинсультная депрессия» (post stroke depression), «КН при стенозе сонных артерий» (cognitive impairment in patient with carotid stenosis) и др. С клинической точки зрения оба подхода правильные. Обобщение мирового опыта и отечественных традиций повысит эффективность терапии. В группу ХНМК следует отнести всех пациентов, имеющих поражение головного мозга вследствие действия сосудистых факторов риска. Это группа больных с неоднородными причинами ХНМК: пациенты с артериальной гипертензией (АГ), мерцательной аритмией, хронической сердечной недостаточностью (ХСН), стенозами брахиоцефальных артерий, пациенты, перенесшие ишемический инсульт (ИИ) или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) либо кровоизлияние, больные с метаболическими нарушениями и множественными «немными» инсультами.

Современные представления о патогенезе цереброваскулярных заболеваний раскрывают ряд особенностей метаболизма нервной ткани на фоне факторов риска и в условиях измененной перфузии. Это определяет тактику ведения пациентов и влияет на выбор лекарственной терапии.

Во-первых, в качестве пусковых факторов ХНМК выступают повышение артериального давления (АД), кардиогенные или артериальные эмболии, гипоперфузия, связанная с поражением мелких (микроангиопатия, гиалиноз) или крупных (атеросклероз, фибромышечная дисплазия, патологическая извитость) сосудов. Также причиной прогрессирования нарушения мозгового кровообращения может быть резкое снижение АД, например при агрессивной антигипертензивной терапии.

Во-вторых, процессы поражения головного мозга имеют два вектора развития. С одной стороны, повреждение может быть вызвано острым или хроническим нарушением перфузии мозга, с другой — сосудистое поражение приводит к активизации дегенеративных процессов в головном мозге. В основе дегенерации лежат процессы программированной клеточной гибели — апоптоза, причем такой апоптоз является патологическим: повреждаются не только страдающие от недостаточной перфузии нейроны, но и здоровые нервные клетки. Часто дегенерация является причиной КН. Дегенеративные процессы не всегда развиваются в момент нарушения мозгового кровообращения или сразу после него. В ряде

случаев дегенерация может быть отсроченной и проявляется через месяц после воздействия пускового фактора. Причина таких феноменов остается неясной.

Вовлеченность ишемии головного мозга в активизацию дегенеративных процессов играет большую роль у пациентов с предрасположенностью к таким распространенным заболеваниям, как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона. Очень часто прогрессирование сосудистых нарушений и нарушение перфузии головного мозга становятся пусковым фактором для манифестации данных заболеваний.

В-третьих, нарушение мозгового кровообращения сопровождается макроскопическими изменениями мозговой ткани. Проявлением такого поражения может быть клинически явный инсульт или ТИА либо «немой» инсульт. Магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяет определить у таких больных изменения в мозге, однако основным методом является клиническая оценка имеющихся нарушений. При МРТ у пациентов с ХНМК можно выявить следующие синдромы, знание которых позволяет объективизировать часть неврологических нарушений:

- многоочаговое поражение головного мозга — последствия множественных лакунарных инфарктов в глубинных отделах мозга;
- диффузное поражение белого вещества головного мозга (лейкоэнцефалопатия, лейкоареоз);
- заместительная гидроцефалия — расширение пространства Вирхова—Робена, увеличение размеров желудочков мозга, субарахноидального пространства;
- атрофия гиппокампа;
- инсульт в стратегических зонах;
- множественные микрогеморрагии.

В-четвертых, современные данные фундаментальных исследований раскрывают ранее неизвестные особенности патогенеза поражения головного мозга при ХНМК. Головной мозг обладает высоким потенциалом к регенерации и компенсации.

Факторы, определяющие вероятность повреждения мозга [2–4]:

- длительность ишемии — кратковременная ишемия с ранним спонтанным восстановлением кровотока способствует развитию ТИА или «немного» инсульта, а не собственно инсульта;
- активность механизмов компенсации — многие неврологические расстройства легко компенсируются за счет сохраненных функций;
- активность механизмов ауторегуляции мозгового кровотока позволяет быстро восстановить перфузию за счет открытия коллатерального кровотока;
- нейропротективный фенотип — многие патологические состояния могут способствовать активации эндогенных защитных механизмов (например, сахарный диабет — СД — является примером метаболического прекодиционирования), что может повышать устойчивость ткани головного мозга к ишемии [3].

Таким образом, особенности метаболизма ткани головного мозга позволяют компенсировать многие, в том числе тяжелые, нарушения перфузии головного мозга у пациентов с длительным анамнезом сосудистых факторов риска. КН и очаговые симптомы не всегда коррелируют с выраженностью морфологического поражения головного мозга. Наличие множественных факторов риска необязательно

приводит к выраженному повреждению головного мозга. Большое значение в развитии повреждения играют механизмы эндогенной защиты нервной ткани, часть из которых носит врожденный, а часть — приобретенный характер [3, 4].

Клинические проявления ХНМК

Как было отмечено, ХНМК — это синдром поражения головного мозга у пациентов с разнообразными сердечно-сосудистыми расстройствами, объединенными общими особенностями кровотока и дегенеративных процессов. Это позволяет выделить у таких больных три группы симптомов: синдром КН; аффективные (эмоциональные) расстройства; очаговые неврологические нарушения (последствия перенесенных клинически явных или «немых» инсультов). Такое разделение имеет большое значение для ведения пациентов.

Аффективные (эмоциональные) расстройства

Развитие эмоциональных расстройств связано с гибелью моноаминергических нейронов головного мозга, в которых в качестве основных нейромедиаторов выступают серотонин, норадреналин и дофамин. Высказывается мнение, что их дефицит или дисбаланс в ЦНС приводит к появлению эмоциональных нарушений [5].

Клинические проявления аффективных расстройств, связанных с дефицитом серотонина, дофамина и норадреналина [5]:

- симптомы, связанные с дефицитом серотонина: тревога, приступы паники, тахикардия, потливость, тахипноэ, сухость слизистых оболочек, нарушение пищеварения, боль;
- симптомы, связанные с дефицитом дофамина: ангедония, нарушение пищеварения, нарушение плавности и содержательности мышления;
- симптомы, связанные с дефицитом норадреналина: утомляемость, нарушение внимания, трудности концентрации, замедление мыслительных процессов, двигательная заторможенность, боль.

Врач может группировать жалобы пациента в зависимости от принадлежности к группе симптомов дефицита моноаминов и на основании этого подбирать лекарственную терапию. Таким образом, многие препараты, относящиеся к группе нейропротекторов, влияют на моноаминовые системы и в некоторых ситуациях способны воздействовать на эмоциональную сферу. Однако исследований на эту тему мало.

Таким образом, за всеми жалобами, эмоциональными расстройствами и диагнозами скрываются [6]: синдром снижения активности в ЦНС ГАМК-нейронов, серотониновых нейронов, дофаминовых нейронов; синдром повышения активности в ЦНС и вегетативной нервной системе: гистаминовых нейронов, глутаматных нейронов, норадреналиновых нейронов, субстанции Р.

Поражение моноаминергических нейронов приводит к формированию различных групп синдромов: депрессии, тревоги, астении, апатии, «снижения порога восприятия от интеро- и экстерорецепторов» и др. «Снижение порога восприятия от интеро- и экстерорецепторов» в сочетании с соматическими заболеваниями и возрастными особенностями пациента способствует формированию следующих синдромов и жалоб: полимиалгический синдром, онемение в конечностях, ощущение сердцебиения, нехватки воздуха, шум в голове, «мушки перед глазами», синдром раздраженной кишки и др.

Аффективные расстройства у пациентов с цереброваскулярными нарушениями отличаются от таковых у пациентов с нормальным мозговым кровотоком:

- выраженность депрессии, как правило, не достигает степени большого депрессивного эпизода по критериям DSM-IV;
- депрессия часто сочетается с тревогой;
- в ранних стадиях заболевания эмоциональные расстройства скрываются под «маской» ипохондрии и соматических симптомов (нарушение сна, аппетита, головная боль и др.);
- ведущими симптомами являются ангедония и психомоторная заторможенность;
- отмечается большое количество когнитивных жалоб (снижение концентрации внимания, замедленность мышления);
- тяжесть депрессивных симптомов при ХНМК зависит от стадии заболевания и выраженности неврологических нарушений;
- при нейровизуализации выявляется повреждение прежде всего субкортикальных отделов лобных долей. Наличие и тяжесть симптомов депрессии зависят от выраженности очаговых изменений белого вещества лобных долей головного мозга и нейровизуализационных признаков ишемического повреждения базальных ганглиев;
- наблюдается парадоксальный ответ на препараты;
- отмечается высокий ответ на плацебо;
- характерна высокая частота нежелательных эффектов антидепрессантов (рекомендуется использовать их малые дозы и препараты селективного действия с благоприятным профилем переносимости);
- наблюдается мимикрия под соматические заболевания.

Депрессия требует обязательного лечения, так как не только влияет на качество жизни больных с ХНМК, но и является фактором риска инсульта. Депрессия может приводить к снижению когнитивных функций и затрудняет общение с пациентом. Длительно существующая депрессия вызывает дегенеративные процессы в виде ухудшения метаболизма и структурных изменений в головном мозге [7–11].

На фоне длительной депрессии и когнитивного дефицита может наблюдаться нарушение способности осознавать свои ощущения и формулировать жалобы: коэнестезия (чувство неопределенного тотального физического неблагополучия) и алекситимия (неспособность пациента формулировать свои жалобы), что является неблагоприятным прогностическим признаком.

Депрессия при ХНМК тесно связана с КН. Больные осознают нарастающие интеллектуальные и двигательные нарушения. Это вносит существенный вклад в формирование депрессивных расстройств (при условии отсутствия выраженного снижения критики в ранних стадиях заболевания). Аффективные расстройства и КН могут быть результатом нарушения функций лобных отделов головного мозга. Так, в норме связи дорсолатеральной лобной коры и стриарного комплекса участвуют в формировании положительного эмоционального подкрепления при достижении цели деятельности. В результате феномена разобщения при хронической ишемии мозга возникает недостаточность положительного подкрепления, что является предпосылкой для развития депрессии [12–18].

Эмоциональное состояние больных также может ухудшаться вследствие терапии соматотропными препаратами. Известны случаи лекарственно-индуцированной тревоги и депрессии. Некоторые соматотропные препараты способствуют развитию тревожных и депрессивных расстройств у пациентов с ХНМК: антихолинергические средства, бета-адреноблокаторы, сердечные гликозиды, бронходилататоры (сальбутамол, теофиллин), нестероидные противовоспалительные препараты и др.

Особенности КН

Наиболее часто встречающимся синдромом при ХНМК является нарушение когнитивных (познавательных) функций. В группе сосудистых КН выделяют: 1) умеренные КН; 2) сосудистую деменцию; 3) смешанный (сосудисто-дегенеративный) тип – сочетание КН альцгеймеровского типа с цереброваскулярным заболеванием [19].

Актуальность проблемы диагностики и лечения КН не вызывает сомнений, особое значение она приобретает для врачей, которым в повседневной клинической практике приходится встречаться с гетерогенной группой пациентов с сердечно-сосудистой патологией и нарушением познавательных функций. Доказаны более высокие частота госпитализаций, инвалидизации и смертность у пациентов с КН по сравнению с больными без этих нарушений [12–15, 20]. Это во многом объясняется снижением сотрудничества у данной группы пациентов и нарушением способности адекватно оценивать симптомы основного заболевания [21]. КН нередко предшествуют развитию других неврологических расстройств, таких как нарушение походки, пирамидные и экстрапирамидные двигательные расстройства, мозжечковые расстройства [14]. Считается, что сосудистые КН являются предиктором развития инсульта и сосудистой деменции [22, 23]. Таким образом, ранняя диагностика, профилактика и эффективная терапия КН – важный аспект ведения пациентов с ХНМК.

Разнообразные заболевания сердечно-сосудистой системы, которые приводят к острым нарушениям мозгового кровообращения или хронической ишемии головного мозга, являются причинами сосудистых КН. Самыми важными из них являются гипертоническая болезнь, атеросклероз церебральных артерий, заболевания сердца, СД. Более редкими причинами могут быть васкулит, наследственная патология (например, синдром CADASIL), сенильная амилоидная ангиопатия [17]. Представления о патогенезе КН при ХНМК постоянно совершенствуются, однако неизменным на протяжении десятилетий остается мнение, что в основе их развития лежит длительный патологический процесс, приводящий к значимому нарушению кровоснабжения головного мозга [16, 17, 22–24]. Клинико-патогенетические варианты сосудистых КН, описанные В.В. Захаровым и Н.Н. Яхно [18], позволяют четко понять механизм их развития и выбрать необходимое в каждом клиническом случае направление диагностики и лечения.

Выделяют следующие варианты КН:

- КН вследствие единичного инфаркта мозга, развившегося в результате поражения так называемых стратегических зон (таламус, полосатые тела, гиппокамп, префронтальная лобная кора, зона теменно-височно-затылочного стыка). КН возникают остро, а затем полностью или частично регрессируют, как это происходит с очаговыми неврологическими симптомами при инсульте;

- КН вследствие повторных крупноочаговых инфарктов мозга тромботической или тромбоэмболической природы. Наблюдается чередование ступенеобразного усиления нарушений, ассоциированных с повторными инфарктами мозга, и эпизодов стабильности;

- субкортикальные сосудистые КН вследствие хронической неконтролируемой АГ, когда высокое АД приводит к изменениям в сосудах мелкого калибра с поражением прежде всего глубинных структур полушарий головного мозга и базальных ганглиев с формированием у данной группы пациентов множественных лакунарных инфарктов, зон лейкоареоза. Отмечается неуклонное прогрессирование симптомов с эпизодами их усиления;

- КН вследствие геморрагического инсульта. Выявляется картина, напоминающая таковую при повторных инфарктах мозга.

Клиническая картина сосудистых КН гетерогенна. Однако субкортикальный их вариант имеет характерные клинические проявления. Поражение глубинных отделов головного мозга приводит к разобщению лобных долей и подкорковых структур и формированию вторичной лобной дисфункции. Это прежде всего проявляется нейродинамическими расстройствами (снижение скорости переработки информации, ухудшение переключения внимания, уменьшение оперативной памяти), нарушением исполнительных функций. Снижение кратковременной памяти носит вторичный характер и обусловлено имеющимися у таких пациентов нейродинамическими расстройствами. Нередко у этих больных наблюдаются эмоционально-аффективные расстройства в виде депрессии и эмоциональной лабильности.

Клинические особенности других вариантов сосудистых КН определяются как их патогенезом, так и локализацией патологического очага. Ухудшение кратковременной памяти с признаками первичной недостаточности запоминания информации встречается при ХНМК редко. Развитие «гиппокампального» типа мнестических расстройств (отмечается значительная разница между непосредственным и отсроченным воспроизведением информации) у данной группы больных является прогностически неблагоприятным в отношении развития деменции. В этом случае в дальнейшем деменция носит смешанный (сосудисто-дегенеративный характер) [17].

Тщательное изучение когнитивных функций и их нарушений в различных группах пациентов с ХНМК позволяет выделить особенности этих расстройств в зависимости от ведущего этиологического фактора. Так, установлено, что для пациентов с систолической ХСН характерны лобно-подкорковый тип расстройств познавательных функций (КН дизрегуляторного характера) и признаки ухудшения кратковременной памяти. Расстройства лобно-подкоркового типа включают нарушения исполнительных функций и нейродинамические изменения: замедление скорости переработки информации, ухудшение переключения внимания и оперативной памяти. При этом увеличение выраженности ХСН до III функционального класса сопровождается нарастанием степени дисфункции теменно-височно-затылочной области головного мозга и зрительно-пространственными нарушениями [25].

Знание особенностей КН у пациентов с ХНМК позволяет не только определять причины их развития, но и сформулировать рекомендации при проведении школ для таких пациентов. Например, пациентов с лобно-подкорковым ти-

пом КН следует обучать алгоритмам поведения при изменении состояния здоровья, а больным с дисфункцией теменно-височно-затылочной области целесообразно многократное повторение необходимой информации, при этом визуально воспринимаемая информация должна быть максимально проста для запоминания [25].

В случае развития деменции сосудистого типа в клинической картине, кроме признаков профессиональной, бытовой, социальной дезадаптации, присутствуют грубые поведенческие нарушения — раздражительность, снижение критики, патологическое пищевое и половое поведение (гиперсексуальность, булимия).

Особенности очаговых симптомов

Очаговые симптомы — неотъемлемая часть ХНМК, они проявляются в развернутой стадии заболевания. Очаговые симптомы также являются причиной ухудшения качества жизни и могут приводить к частым падениям. К наиболее типичным очаговым симптомам относится нарушение походки (замедление, скованность, шарканье, пошатывание и трудности пространственной организации движений). Также у многих пациентов имеются легкая двусторонняя пирамидная недостаточность и лобная симптоматика. Таким образом, ранними маркерами двигательных расстройств при ХНМК являются нарушение инициации ходьбы, «застывания», патологическая асимметрия шага.

Ведущей причиной нарушения ходьбы и позы может быть амиостатический синдром. При развитии синдрома паркинсонизма целесообразно назначать препараты из группы агонистов дофаминовых рецепторов (пирибедил) и амантадинов. Использование данных противопаркинсонических средств может положительно повлиять на ходьбу пациента, а также улучшить когнитивные функции.

Современная терапия ХНМК

Невозможно создать универсальное лекарственное средство, которое могло бы воздействовать на сосудистые повреждающие факторы головного мозга, КН, аффективные расстройства и одновременно быть нейропротектором. Поэтому все качественные исследования проведены для отдельных клинических ситуаций: сосудистые КН, депрессии при инсульте, профилактика инсульта и КН и т. п. Поэтому нельзя говорить об универсальных лекарствах для лечения ХНМК.

Основным принципом терапии ХНМК является комплексный подход, поскольку необходимо не только воздействовать на симптомы и жалобы, но и препятствовать прогрессированию КН и эмоциональных расстройств за счет снижения сердечно-сосудистого риска. Второй принцип терапии ХНМК — приверженность пациентов лечению и обратная связь. Каждый пациент должен вести диалог со своим врачом и регулярно выполнять его предписания, а врач должен прислушиваться к жалобам пациента и разъяснять необходимость приема лекарств. Комплексная эффективная терапия ХНМК должна включать: вторичную профилактику инсульта и КН; лечение КН; лечение депрессии и других аффективных расстройств; нейропротективную терапию.

Вторичная профилактика ИИ

При ХНМК применимы принципы вторичной профилактики инсульта.

Цель вторичной профилактики — снижение риска возникновения инсульта, поражения головного мозга и прогрессирования КН. Профилактика должна быть направ-

лена на предотвращение не только инсульта, но и инфаркта миокарда, ТИА и внезапной сердечной смерти. У таких пациентов на первый план выходит проблема коморбидности и необходимости комбинировать несколько препаратов.

Вторичная профилактика является ключевым звеном в лечении ХНМК. Во-первых, она позволяет остановить или затормозить прогрессирование заболевания. Во-вторых, отсутствие вторичной профилактики препятствует эффективной терапии КН, аффективных расстройств и нейропротекции. Так, показано [26], что эффективность нейропротекции в значительной степени снижается у пациентов со стенозами и окклюзиями церебральных артерий. Это означает, что без обеспечения полноценного мозгового кровотока и метаболизма эффективность лекарственных препаратов будет низкой.

Базисная терапия ХНМК включает в себя модификацию факторов риска, антигипертензивную, гиполипидемическую и антитромботическую терапию.

Для успешного подбора базисной терапии необходимо определить основное заболевание, ставшее причиной нарушения мозгового кровообращения. Это особенно важно в начальных стадиях заболевания, когда один фактор является причиной развития поражения головного мозга. Однако в развернутой стадии заболевания один из факторов также может превалировать и являться причиной прогрессирования всех соответствующих синдромов.

Пациенту нужно объяснить, какие препараты ему назначены и каков механизм их действия. Нужно указать, что эффект некоторых препаратов невозможно почувствовать сразу, так как он проявляется в сдерживании прогрессирования депрессии и КН. Назначая антитромботическую терапию, необходимо отдельно обращать внимание пациентов на важность регулярного приема лекарств [27]. Пропуск приема препаратов может привести к неэффективности терапии и развитию нового инсульта. «Лекарственные каникулы» и пропуск приема лекарств — самостоятельный фактор риска инсульта.

Лечение КН

На стадии сосудистой и смешанной деменции с симптоматической целью успешно применяются ингибиторы центральной ацетилхолинэстеразы (галантамин, ривастигмин, донепизил) и обратимый блокатор NMDA-рецепторов мемантин [5, 7]. Отсутствуют однозначные рекомендации по терапии сосудистых недементных (легких и умеренных) КН. Предлагаются разные терапевтические подходы. С нашей точки зрения, обоснованным является использование препаратов, исходя из нейрхимических механизмов, лежащих в основе развития сосудистых КН.

Известно, что одним из наиболее важных для когнитивных процессов медиаторов является ацетилхолин. Показано, что ацетилхолинергическая недостаточность в значительной степени коррелирует с общей выраженностью КН. Роль ацетилхолина заключается в обеспечении устойчивости внимания, которое необходимо для запоминания новой информации. Таким образом, дефицит ацетилхолина, основным источником которого являются медиобазальные отделы лобных долей (их структуры проецируются в зону гиппокампа и теменно-височные области головного мозга), приводит к повышенной отвлекаемости и плохому запоминанию новой информации. Медиатор дофамин (вырабатывается в вентральной части покрышки ствола мозга, струк-

туры которого проецируются в лимбическую систему и префронтальную кору лобных долей) играет важную роль в обеспечении скорости когнитивных процессов, переключения внимания, реализации исполнительных функций. Его дефицит приводит прежде всего к нейродинамическим нарушениям и расстройствам исполнительных функций. Оба механизма развития нарушений познавательных функций реализуются при сосудистых КН.

Лечение депрессии и других аффективных расстройств

Лечение депрессии при ХНМК – серьезная проблема, которую невозможно подробно изложить в рамках данной статьи. Однако следует отметить, что при подборе психотропных средств нужно учитывать причины и клинические проявления дефицита нейромедиаторов. Подбор препаратов должен проводиться на основании оценки нейрохимического патогенеза поражения головного мозга и особенностей действия препаратов. В качестве основных средств используются антидепрессанты. При синдромах сложной структуры, например при сочетании депрессии с выраженной тревогой, дополнительно применяются нейролептики и транквилизаторы. У больных с ХНМК важно помнить о безопасности терапии. Поэтому нежелательно использовать препараты, повышающие уровень системного АД, влияющие на мочеиспускание и снижающие порог эпилептической активности. При проведении комплексной терапии необходимо учитывать проблему взаимодействия различных лекарственных средств.

Нейропротективная терапия

Несмотря на большое количество исследований, посвященных данной проблеме, в настоящее время имеется очень мало препаратов с доказанным нейропротективным действием, которые продемонстрировали эффективность в крупных исследованиях [28]. В России сложилась особая ситуация, при которой широко используются препараты, относящиеся к группе нейропротекторов, при различных клинических синдромах. Большая часть этих лекарств не исследованы по правилам качественной клинической практики (Good Clinical Practice). Многие врачи назначают по несколько нейропротекторов, хотя исследований, демонстрирующих возможность использования нескольких препаратов, нет. Очень часто эти препараты назначают в ущерб вторичной профилактике. Необоснованное и некорректное использование препаратов может привести к полипрагматии и опасно для пожилых пациентов. При взвешенном и рациональном подходе назначение нейропротекторов может быть эффективным как при острых нарушениях мозгового кровообращения, так и при ХНМК.

Особенностью действия нейропротекторов является зависимость их эффекта от перфузии мозга. Если перфузия мозга снижена, препарат может не попасть в зону ишемии и не оказать действия. Поэтому первостепенная задача лечения ХНМК – выявление причин нарушения перфузии и их устранение. Второй особенностью действия нейропротекторов является зависимость эффекта от повреждающего фактора. Эти препараты наиболее эффективны во время действия повреждающего фактора, т. е. в клинической практике следует выявлять ситуации риска и назначать нейропротекторы для уменьшения повреждения.

Одним из наиболее исследованных препаратов группы нейропротекторов является цитиколин (цераксон), участвующий в синтезе структурных фосфолипидов клеточ-

ных, в том числе и нейрональных, мембран, обеспечивая репарацию последних. Помимо этого цитиколин, как предшественник ацетилхолина, обеспечивает его синтез, повышая активность холинергической системы, а также модулирует дофамин- и глутаматергическую нейротрансмиссию [29–35]. Препарат не вмешивается в механизмы эндогенной нейропротекции [35]. Проведено множество клинических испытаний цитиколина у пациентов с ХНМК, в том числе испытания по правилам качественной клинической практики с оценкой его влияния на сосудистые КН разной степени выраженности – от легких до тяжелых.

Метаанализ 10 исследований, в которых изучали действие цитиколина на показатели памяти у 924 пожилых пациентов, показал статистически значимый суммарный эффект препарата. Метаанализ 6 исследований, выполненных по правилам GCP, в которых приведены результаты тестирования памяти у 675 пациентов с когнитивным дефицитом, связанным с ХНМК, выявил однородные результаты: статистически значимое положительное действие цитиколина на память. Состояние поведенческой сферы оценивали с помощью 5 разных шкал в 8 исследованиях, включавших 844 пациентов: установлено положительное действие цитиколина на мнестическую функцию и глобальную оценку состояния [33]. Таким образом, имеются убедительные доказательства эффективности препарата в отношении основных симптомов ХНМК у 1000 пациентов.

В недавно проведенном контролируемом исследовании цитиколин после 6 и 12 мес терапии оказался эффективным в отношении нивелирования КН (улучшение ориентации во времени, внимания и исполнительных функций) и профилактики сосудистой деменции у пациентов после впервые развившегося инсульта [31]. В исследовании IDEALE, включавшем 265 пациентов с сосудистыми умеренными КН, в котором оценивали эффекты терапии цераксоном в течение 9 мес, установлено, что цитиколин позволяет сдержать прогрессирование постинсультных КН и отсрочить развитие деменции у этой категории пациентов [34]. Показана также хорошая переносимость препарата при длительном применении, что особенно важно у пожилых пациентов с КН и сопутствующими соматическими заболеваниями.

Цитиколин – единственный препарат, который оценивается как перспективное средство в Европейских рекомендациях по лечению острого периода ишемического инсульта [28].

Для лечения ХНМК и профилактики КН целесообразно использовать цераксон в виде раствора для перорального применения по 2 мл (200 мг) 3 раза в день. Для формирования стойкого нейропротективного ответа курс терапии должен составлять не менее 1 мес. Применять препарат можно длительно, в течение нескольких месяцев. Цитиколин оказывает стимулирующее действие, поэтому предпочтительно вводить его не позже 18 ч [33]. При острых состояниях терапию следует начать как можно раньше по 0,5–1 г 2 раза в сутки внутривенно, в течение 14 дней, а затем по 0,5–1 г 2 раза в сутки внутримышечно. После этого возможен переход на пероральный прием препарата. Максимальная суточная доза не должна превышать 2 г [33].

Эффективность нейропротекции будет выше, если четко определены ее цели. Во-первых, нейропротекторы целесообразно использовать при КН для торможения их прогрессирования. В данном случае причиной КН, как ука-

зывалось выше, могут быть различные соматические факторы, например перепады АД, декомпенсация почечной недостаточности или ХСН, инфекция и др. Эти факторы могут нарушать перфузию мозга. Такой ишемический процесс может продолжаться длительно и впоследствии привести к дегенерации. Поэтому при прогрессировании КН необходимы длительные курсы нейропротективной терапии. Предпочтительнее использовать препараты в пероральной форме в течение нескольких недель или месяцев. Также обоснованно назначение в начале терапии инфузионного курса нейропротективного препарата в течение 10–20 дней с последующим длительным его пероральным приемом.

Во-вторых, использование нейропротекторов целесообразно для профилактики повреждения мозга у пациентов с ХНМК. Как показывают наши экспериментальные исследования [4, 36], нейропротекторы, назначенные в профилактическом режиме, более эффективны. Поскольку мозговое кровообращение может быть нарушено в ряде клинических ситуаций (фибриляция предсердий, пневмония, гипертонический криз, инфаркт миокарда, декомпенсация СД и др.), целесообразно профилактическое использование нейропротекторов — до появления симптомов.

В-третьих, нейропротекторы необходимо применять для профилактики инсульта у пациентов, которым предстоит операция. Хирургическое вмешательство — значимый фактор риска инсульта и послеоперационных КН [37]. Особенно это касается пациентов с ХНМК, у которых вероятность развития КН выше, чем у здоровых [37]. Высокий риск периоперационного инсульта вызван гипоперфузией, связанной с этапами хирургического вмешательства. Одним из этапов операции при каротидном атеросклерозе является окклюзия сонной артерии на несколько минут, а при стентировании и ангиопластике мозговых сосудов может возникнуть большое количество артериоартериальных атеро- и тромбоемболий. При операции на сердце с применением аппаратов искусственного кровообращения происходит снижение среднего системного АД до 60–90 мм рт. ст., при стенозе церебральных сосудов или нарушенной ауторегуля-

ции мозгового кровотока может развиваться одна из форм повреждения мозга. Таким образом, пациенты, у которых планируется операция, входят в группу риска в отношении ишемического поражения головного мозга и могут быть кандидатами для проведения нейропротективной профилактики. Использование нейропротекторов может снизить количество осложнений после операции.

В-четвертых, нейропротекторы можно использовать для профилактики инсульта у пациентов с высоким сосудистым риском, либо при наличии ТИА, либо при наличии церебрального артериального стеноза. Пока в России существует система квот, пациенты со стенозом сонных артерий будут ждать операции несколько недель. В этот период пациенту следует назначить нейропротекторы. Пациентам с ТИА и атеросклерозом может быть рекомендовано носить с собой нейропротекторы, например цераксон.

В-пятых, нейропротекторы могут быть назначены при проведении реабилитации для стимулирования репаративных процессов и скорейшего функционального восстановления.

Таким образом, ХНМК — синдром поражения головного мозга, вызванный сосудистыми факторами риска, при котором в качестве повреждения выступают как ишемическое поражение, так и дегенеративные процессы. Среди проявлений ХНМК — КН, аффективные расстройства и очаговые синдромы, которые требуют комплексного подхода при подборе профилактической, психотропной и нейропротективной терапии. Таким образом, синдром ХНМК является собирательным понятием и не может рассматриваться как отдельная нозологическая единица. Необходимы дальнейшие исследования ХНМК и выделение определенных синдромов, ассоциированных с факторами риска и клиническими проявлениями (например, КН у пациентов с гипертонической болезнью, депрессивный синдром у пациентов с мерцательной аритмией и др.). В каждой такой клинической ситуации следует изучить патогенез и подобрать эффективную терапию и методы профилактики, исходя из механизмов, лежащих в основе выявляемых нарушений. Первые шаги в этом направлении уже сделаны, как за рубежом, так и в России.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гудкова ВВ, Стаховская ЛВ. Хроническая недостаточность мозгового кровообращения. Справочник поликлинического врача. 2004;(5):47–51. [Gudkova VV, Stakhovskaya LV. Chronic insufficiency of brain blood circulation. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2004;(5):47–51. (In Russ.)].
2. Скоромец АА, Мельникова ЕВ, Чурилова ИВ, Шмонин АА. Многофакторная нейропротекция при ишемическом инсульте (клинико-экспериментальное исследование). *Врач*. 2009;(2):26–30. [Skoromet A A, Mel'nikova EV, Churilova IV, Shmonin A A. Multiple-factor neuropatrontage at an ischemic stroke (kliniko-pilot study). *Vrach*. 2009;(2):26–30. (In Russ.)].
3. Шмонин АА. Эндогенная нейропротекция при ишемии мозга: эритропоэтин пре- и посткондиционирование. Германия: LAP Lambert Academic Publishing; 2012. 164 с. [Shmonin A A. *Endogennaya neiroproteksiya pri ishemii mozga: eritropoetin pre- i postkondit-*

- sionirovanie* [Endogenous neuropatrontage at brain ischemia: eritropoetin pre- and post-conditioning]. Germany: LAP Lambert Academic Publishing; 2012. 164 p.].
4. Шмонин АА, Мельникова ЕВ, Власов ТД. Эндогенная защита при ишемическом повреждении мозга. *Медлайн-экспресс*. 2011;(1):46–51. [Shmonin A A, Mel'nikova EV, Vlasov TD. Endogenous protection at ischemic injury of a brain. *Medlain-ekspress*. 2011;(1):46–51. (In Russ.)].
5. Clark LA, Watson D. Tripartite model of anxiety and depression: psychometric evidence and taxonomic implications. *J Abnorm Psychol*. 1991 Aug;100(3):316–36. DOI: <http://dx.doi.org/10.1037/0021-843X.100.3.316>.
6. Stahl SM. Essential psychopharmacology. Neuroscientific basis and practical applications. 2nd ed. New York: Cambridge University Press; 2008. 601 p.
7. Bremner JD, Innis RB, Southwick SM, et al. Decreased benzodiazepine receptor binding in

- prefrontal cortex in combat-related posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*. 2000 Jul;157(7):1120–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.157.7.1120>.
8. Bremner JD, Narayan M, Anderson ER, et al. Hippocampal volume reduction in major depression. *Am J Psychiatry*. 2000 Jan;157(1):115–8.
9. Hamidi M, Drevets WC, Price JL. Glial reduction in amygdala in major depressive disorder is due to oligodendrocytes. *Biol Psychiatry*. 2004 Mar 15;55(6):563–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2003.11.006>.
10. Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Wei J, et al. Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol Psychiatry*. 1999 May 1;45(9):1085–98. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3223\(99\)00041-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3223(99)00041-4).
11. Shelne YI. Neuroimaging studies of mood disorder effects on the brain. *Biol Psychiatry*.

- 2003 Aug 1;54(3):338–52.
doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3223\(03\)00347-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00347-0).
12. Дамулин ИВ. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция. Под ред. Н.Н. Яхно. Москва; 2002. 85 с. [Damulin IV. *Bolezn' Al'tsgeimera i sosudistaya dementsiya* [Alzheimer's disease and vascular dementia]. Yakhno NN, editor. Moscow; 2002. 85 p.].
13. Дамулин ИВ. Легкие когнитивные нарушения сосудистого генеза. Методическое пособие. Москва; 2006. 39 с. [Damulin IV. *Legkie kognitivnye narusheniya sosudistogo geneza. Metodicheskoe posobie* [Easy cognitive violations of vascular genesis. Methodical grant]. Moscow; 2006. 39 p.].
14. Дамулин ИВ, Парфенов ВА, Скоромец АА, Яхно НН. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге. В кн.: Болезни нервной системы. Руководство для врачей. Под ред. Н.Н. Яхно, Д.Р. Штульмана. Москва: Медицина; 2005. С. 231–302. [Damulin IV, Parfenov VA, Skoromets AA, Yakhno NN. Blood circulation violations in a head and spinal cord. In: *Bolezni nervnoi sistemy. Rukovodstvo dlya vrachei* [Diseases of nervous system. The guide for doctors]. Yakhno NN, Shtul'man DR, editors. Moscow: Meditsina; 2005. P. 231–302].
15. Захаров ВВ. Нарушения когнитивных функций как медико-социальная проблема. Доктор.Ру. 2006;5(30):5. [Zakharov VV. Violations of cognitive functions as medico-social problem. *Doktor.Ru*. 2006;5(30):5. (In Russ.)].
16. Захаров ВВ, Громова ДО. Клиника, диагностика и лечение артериальной недостаточности головного мозга. Русский медицинский журнал. 2013;21(10):499–503. [Zakharov VV, Gromova DO. Clinic, diagnostics and treatment of arterial insufficiency of a brain. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2013;21(10):499–503. (In Russ.)].
17. Захаров ВВ, Локшина АБ. Когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии. Русский медицинский журнал. 2009;17(20):1325–9. [Zakharov VV, Lokshina AB. Cognitive violations at dist-sirkulyatorny encephalopathy. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2009;17(20):1325–9. (In Russ.)].
18. Захаров ВВ, Яхно НН. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте. Методическое пособие для врачей. Москва; 2005. 71 с. [Zakharov VV, Yakhno NN. *Kognitivnye rasstroistva v pozhilom i staryeskom vozraste. Metodicheskoe posobie dlya vrachei* [Cognitive frustration at advanced and senile age. Methodical grant for doctors]. Moscow; 2005. 71 p.].
19. Roman GC, Sachdev P, Royall DR, et al. Vascular cognitive disorder: a new diagnostic category updating vascular cognitive impairment and vascular dementia. *J Neurol Sci*. 2004;226(1–2):81–7. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2004.09.016>.
20. Turkkan A, Alkan T, Goren B, et al. Citicoline and postconditioning provides neuroprotection in a rat model of ischemic spinal cord injury. *Acta Neurochir (Wien)*. 2010 Jun; 152(6):1033–42. doi: 10.1007/s00701-010-0598-5.
21. Athilingam P, King KB. Heart and brain matters in heart failure: a literature review. *J N Y State Nurses Assoc*. 2007;38(2):13–9.
22. Hachinski V. Vascular dementia: radical re-definition. In: *Vascular dementia: etiology, pathogenesis and clinical aspects*. Carlson LA, Gottfries SG, Winblad B, editors. Basel etc: S. Karger; 1994. P. 2–4.
23. Hachinski VC, Lassen NA, Marshall Y. Multi-infarct dementia: a cause of mental deterioration in the elderly. *Lancet*. 1974;2(7874):207–10. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(74\)91496-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(74)91496-2).
24. Одинак ММ, Емелин АЮ, Коваленко ПА и др. Нарушение когнитивных функций при сосудистых поражениях головного мозга в практике военного невролога. Военно-медицинский журнал. 2009;330(4):32–40. [Odinak MM, Emelin AYU, Kovalenko PA, et al. Violation of cognitive functions at vascular damages of a brain in practice of the military neurologist. *Voенно-медицинский журнал*. 2009;330(4):32–40. (In Russ.)].
25. Краснов ВС. Когнитивные функции и мозговой кровотока у пациентов с систолической хронической сердечной недостаточностью. Дисс. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург; 2012. [Krasnov VS. *Kognitivnye funktsii i mozgovoii krovotok u patsientov s sistolicheskoi khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'yu* [Cognitive function and cerebral blood flow in patients with systolic congestive heart failure]. Diss. cand. med. nauk (Med. Sci.). St-Petersburg; 2012.].
26. Мельникова ЕВ, Шмонин АА. Нейропротекция при ишемии головного мозга. Фарматека. 2012;9(242):36–42. [Mel'nikova EV, Shmonin AA. Neuroprotection at brain ischemia. *Farmateka*. 2012;9(242):36–42. (In Russ.)].
27. Lip GY, Bongiorno MG, Dobreanu D, et al.; Scientific Initiative Committee, European Heart Rhythm Association. Novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: results of the European Heart Rhythm Association survey. *Europace*. 2013 Oct;15(10):1526–32. doi: 10.1093/europace/eut292.
28. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25(5):457–507. doi: <http://dx.doi.org/10.1159/000131083>.
29. Парфенов ВА, Фатеева ТГ, Косивцова ОВ. Клинический опыт применения цераксона при ишемическом инсульте. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010;(3):67–70. [Parfenov VA, Fateyeva TG, Kosivtsova OV. Clinical experience with ceraxon used in ischemic stroke. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2010;(3):67–70. (In Russ.)]. doi: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2010-104>.
30. Парфенов ВА. Цитиколин в лечении инсульта и сосудистых когнитивных нарушений. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2009;(3–4):69–74. [Parfenov VA. Citicolin in the treatment of stroke and vascular cognitive disorders. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2009;(3–4):69–74. (In Russ.)]. doi: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2009-59>.
31. Alvarez-Sabin J, Ortega G, Jacas C, et al. Long-term treatment with citicoline may improve poststroke vascular cognitive impairment. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35(2):146–54. doi: 10.1159/000346602.
32. Babb SM, Wald LL, Cohen BM, et al. Chronic citicoline increases phosphodiesterases in the brains of healthy older subjects: an in vivo phosphorus magnetic resonance spectroscopy study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2002;161(3):248–54. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-002-1045-y>. Epub 2002 Mar 22.
33. Secades JJ. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2010 update. *Rev Neurol*. 2011;52(2):1–62.
34. Cotroneo AM, Castagna A, Putignano S, et al. Effectiveness and safety of citicoline in mild vascular cognitive impairment: the IDE-ALE study. *Clin Interv Aging*. 2013;(8):131–7.
35. Turkkan A, Alkan T, Goren B, et al. Citicoline and postconditioning provides neuroprotection in a rat model of ischemic spinal cord injury. *Acta Neurochir (Wien)*. 2010 Jun;152(6):1033–42. DOI: 10.1007/s00701-010-0598-5.
36. Шмонин АА, Мельникова ЕВ, Чурилова ИВ, Власов ТД. Экспериментальное исследование нейропротективных свойств альфа-липоевой кислоты и супероксиддисмутазы при ишемии мозга у крыс. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2011;97(1):65–71. [Shmonin AA, Melnikova EV, Churilova IV, Vlasov TD. Neuroprotective effects of lipoic acid and superoxide dismutase in the rat model of cerebral ischemia. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2011;97(1):65–71. (In Russ.)].
37. Шнайдер НА. Неврологические осложнения общей анестезии. 2-е издание. Москва: Медика; 2009. 280 с. [Shneider NA. *Nevrologicheskie oslozhneniya obshchei anesteziiz* [Neurologic complications of the general anesthesia]. 2nd ed. Moscow: Medika; 2009. 280 p.].

Исследование не имело спонсорской поддержки. 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.