

УДК 616.831

ДИСЦИРКУЛЯТОРНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ: ГЕТЕРОГЕННОСТЬ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА, СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

Д. В. Кандыба

ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова Минздрава России», Россия

DISCIRCULATORY ENCEPHALOPATHY: HETEROGENEITY OF THE DEVELOPMENT OF CHRONIC BRAIN ISCHEMIA, MODERN APPROACHES TO THERAPY

D. V. Kandyba

North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Russia

© Д. В. Кандыба, 2012 г.

Дисциркуляторная энцефалопатия является наиболее распространенным видом хронических сосудисто-мозговых заболеваний и представляет собой медленно прогрессирующую недостаточность мозгового кровообращения, приводящую к лакунарным инфарктам и лейкоареозу, диффузным атрофическим изменениям мозга с нарушением его функций. Современная концепция гетерогенности сосудисто-мозговой недостаточности дополняется новыми фактами и расширяет наши представления о патогенезе хронической ишемии мозга. Лечение хронической ишемии мозга и сосудистой деменции является одним из самых дискуссионных разделов современной сосудистой неврологии. Улучшение эффективности лечения дисциркуляторной энцефалопатии возможно при сочетании этиопатогенетического принципа в терапии и использовании лекарственных препаратов, эффективность которых подтверждена в рандомизированных контролируемых исследованиях.

Ключевые слова: дисциркуляторная энцефалопатия, хроническая ишемия мозга, гетерогенность ишемии мозга, эффективное лечение.

Discirculatory encephalopathy is the most common type of chronic cerebrovascular diseases and represents slowly progressing insufficiency of brain blood circulation, leading to lacunar infarction and leukoaraiosis, diffuse signs of brain atrophy with infringement of its functions. The modern concept of the heterogeneity cerebrovascular insufficiency is complemented by new facts and expands our understanding about pathogenesis chronic brain ischemia. Treatment of chronic brain ischemia and vascular dementia is one of the most controversial sections modern vascular neurology. Improvement of the efficiency discirculatory encephalopathy treatment possible with the combination of etiopathogenetic principle in the treatment and use of drugs, whose effectiveness has been confirmed in randomized controlled trials.

Keywords: discirculatory encephalopathy, chronic brain ischemia, the heterogeneity of brain ischemia, effective treatment.

Термин «дисциркуляторная энцефалопатия» предложен Г. А. Максудовым и В. М. Коганом в 1958 г. [1]. В 1975 г. дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) подробно описана в фундаментальном отечественном руководстве по сосудистым заболеваниям нервной системы под редакцией Е. В. Шмидта, где включена в рубрику «Медленно прогрессирующие нарушения кровоснабжения мозга» [2]. До принятия Международной классификации болезней (МКБ) отечественные неврологи использовали классификацию сосудистых поражений головного и спинного мозга 1985 г., в которой ДЭ представлена в рубрике «Прогрессирующие нарушения кровоснабжения мозга» и подразделяется на 4 типа: атеросклеротическая, гипертоническая, венозная

и другая или неуточненная [3]. Согласно классификации Е. В. Шмидта, хронические нарушения мозгового кровообращения включают: начальные проявления недостаточности кровоснабжения головного мозга, ДЭ, хроническую субдуральную гематому [3]. В МКБ-10 термин «ДЭ» не упоминается. В рубрике «Цереброваскулярные болезни» приведены заболевания, близкие к ДЭ по клинико-патогенетическим характеристикам: I67,2 — церебральный атеросклероз, I67,3 — прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия (болезнь Бинсвангера), I67,4 — гипертензивная энцефалопатия, I67,8 — ишемия мозга (хроническая). Заболеваемость ДЭ в нашей стране неизвестна. Термин «цереброваскулярная болезнь», пришедший к нам из-за рубежа (от англ-

лийского cerebrovascular disease) не совсем удачен, так как в отечественной неврологической школе принято именовать заболевания в патогенетической последовательности. Более логичен термин «сосудисто-мозговые заболевания», подчеркивающий первичную роль патологии сосудов и нарушения гемодинамики, что в дальнейшем приводит к острой или хронической ишемии головного мозга.

С точки зрения современных неврологических концепций инсульт и ДЭ могут быть охарактеризованы как два основных клинических синдрома острого и хронического сосудистого поражения головного мозга, являющихся исходом различных по характеру патологических состояний системы кровообращения. Раскрытие патогенетической гетерогенности (неоднородности непосредственных причин и патогенетических механизмов развития острой церебральной ишемии) ишемического инсульта стало одним из основных достижений последних десятилетий в ангионеврологии. В 90-х годах прошлого века под руководством Н. В. Верещагина создано учение о патогенетических подтипах ишемического инсульта, которые различаются по этиопатогенезу, клинической картине, характеру и темпам восстановления, лечебной тактике [4]. По мере накопления наших знаний о закономерностях функционирования мозгового кровообращения в норме и при патологии, роли кардиальных, гемостатических, эндотелиальных и иммунологических факторов в поддержании адекватной церебральной гемодинамики число таких патогенетических подтипов будет возрастать. Институт (сейчас Научный центр) неврологии РАМН под руководством З. А. Суслиной, продолжая учение Н. В. Верещагина о гетерогенности церебральной ишемии, выделяет следующие основные патогенетические подтипы ишемического инсульта: атеротромботический — 34%, в том числе тромбоз мозговых сосудов (21%), артерио-артериальная эмболия (13%); кардиоэмболический — 22%; гемодинамический — 15%; лакунарный — 22%; инсульт по типу гемореологической микроокклюзии — 7% (в процентах отражена частота встречаемости различных инсультов в неврологических отделениях Института неврологии РАМН) [5].

Хронические формы сосудисто-мозговых заболеваний, и в частности ДЭ, несмотря на значительную распространенность в амбулаторной практике, в современных публикациях находятся в тени изучения различных типов инсультов. Современная парадигма гетерогенности церебральной ишемии при инсульте в полной мере применима к оценке полиморфной клинической картины ДЭ, определению дифференцированной лечебной тактики с учетом патогенетических вариантов хронической ишемии головного мозга. Начиная с классических трудов Е. В. Шмидта и Н. В. Верещагина и до настоящего времени в большинстве публикаций различают 4 основных патогенетических типа ДЭ: атеросклеротиче-

скую, гипертоническую, венозную, смешанную (при сочетании нескольких этиологических факторов) [2, 3, 6]. Некоторые авторы выделяют следующие основные варианты ДЭ: 1) гипертоническая (субкортикальная артериосклеротическая энцефалопатия и гипертоническая мультиинфарктная энцефалопатия); 2) атеросклеротическая; 3) хроническая сосудистая вертебрально-базилярная недостаточность; 4) смешанные формы [1, 7]. Отдельные публикации посвящены различным дополнительным факторам, нередко имеющим самостоятельное патогенетическое значение, приводящим к развитию хронической ишемии головного мозга: ангиоспазм, повторный микротромбоз, микроэмболия, микрогеморрагия, антифосфолипидный синдром, сахарный диабет, гипергомоцистеинемия, васкулит, транзиторная брадиаритмия, гемостатическая активация, гемореологические нарушения, эндотелиальная дисфункция [6, 8, 9]. До сих пор нет общепризнанной классификации патогенетических вариантов ДЭ. К единому мнению основные отечественные неврологические школы пришли только по двум проблемам — этиологии ДЭ и характеристике выраженности патологического процесса. В зависимости от этиологии выделяют следующие виды ДЭ: гипертоническая, атеросклеротическая, венозная и смешанная. Выделяют три стадии патологического процесса ДЭ: I — умеренно выраженная, II — выраженная, III — резко выраженная, в зависимости от клинических проявлений и структурных изменений вещества головного мозга [1, 6].

Артериальная гипертония в настоящее время признана пандемией, определяющей структуру заболеваемости в большинстве стран мира, в том числе в Российской Федерации. По данным обследования репрезентативной выборки, стандартизованная по возрасту распространенность артериальной гипертонии в России составляет среди мужчин 39,2%, а среди женщин — 41,1% [10]. В России на долю сердечно-сосудистых заболеваний приходится 56,5% всех смертельных исходов, при этом абсолютные показатели смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в настоящее время в нашей стране в 5–6 раз больше, чем в странах Запада [11]. Среди всех факторов риска, приводящих к появлению хронической ишемии мозга и сосудистой деменции, артериальная гипертензия занимает в нашей стране лидирующие позиции [12].

Основной нозологической формой гипертонической энцефалопатии является субкортикальная артериосклеротическая энцефалопатия (САЭ), которую в 1894 г. описал швейцарский невролог Отто Бинсвангер. Заболевание характеризуется прогрессирующим сосудистым поражением белого вещества головного мозга, приводящим к деменции.

К основным этиологическим факторам развития САЭ относят следующие: артериальную гипертонию (в 95–98% случаев), амилоидную ангиопатию, цере-

бральную аутосомно-доминантную ангиопатию с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL) [1, 13].

В работах, посвященных гипертонической энцефалопатии, указаны следующие основные факторы риска развития и прогрессирования САЭ, приводящей к развитию деменции: 1) особенности нарушения суточного ритма артериального давления — недостаточное ночное снижение АД по сравнению с дневным (менее чем на 10% при нормальном снижении на 10–22%), повышение ночного АД, резкое снижение ночного АД более чем на 22%; 2) повышение уровня гематокрита более 45%; повышение уровня фибриногена, агрегации тромбоцитов и эритроцитов, вязкости крови; 3) характерная нейровизуализационная картина в виде распространенного перивентрикулярного лейкоареоза (в переводе с греческого «лейко» — leukos — «белый», «ареоз» — araios — «разрежение») в сочетании с лакунарными инфарктами [1, 13–15]. Большинство авторов признает, что в основе патологии белого вещества (миелинизированные проводящие пути) головного мозга при САЭ лежит атеросклероз артериол и мелких артерий с диаметром менее 150 мкм, который выражается в гипертрофии меди, гиалинозе, резком утолщении сосудистой стенки с сужением просвета артерии [7]. Некоторые исследователи отмечают, что выраженность лейкоареоза — независимый предиктор развития деменции у пациентов с сосудисто-мозговыми заболеваниями [16, 17]. По данным Н. Н. Яхно с соавт., выраженность лейкоареоза определяет снижение когнитивных функций, особенно нейродинамического и регуляторного характера, когда его площадь превышает 10 см² на уровне боковых желудочков, с преимущественным поражением лобных долей [18]. Основу клинических проявлений САЭ составляют: 1) снижение памяти с последующим постепенным или ступенчатным увеличением когнитивных расстройств, переходящих в сосудистую «подкорковую» деменцию; 2) прогрессирующее нарастание нарушений ходьбы, преимущественно по «лобному» типу с частыми падениями; 3) очаговые неврологические синдромы (пирамидный, экстрапирамидный, псевдобульбарный); 4) нарушение функции тазовых органов с нарушением контроля за мочеиспусканием, а затем и дефекацией; 5) эмоционально-волевые нарушения и расстройства сна [7, 13].

Второй нозологической формой гипертонической ДЭ является мультиинфарктная гипертоническая энцефалопатия (МГЭ), для которой характерно: острое или ступенчатое развитие неврологических симптомов и когнитивного дефицита, нейровизуализационные (выявленные при МРТ/КТ) признаки множества постинсультных лакунарных кист (1–15 мм в диаметре) в сочетании с умеренной заместительной гидроцефалией и легкой выраженностью

лейкоареоза [1, 14]. По данным литературы, в большинстве случаев гипертонические лакунарные инфаркты протекают бессимптомно; в частности, при МРТ-исследовании обнаруживается в 10 раз больше «немых» лакунарных инфарктов, чем инфарктов с клиническими проявлениями инсульта. Увеличение количества «немых» лакунарных инфарктов головного мозга является предиктором развития когнитивных нарушений — в частности, риск развития сосудистой деменции растет в 2 раза [19]. В основе клинической картины МГЭ представлены следующие основные синдромы: когнитивные нарушения, которые редко достигают уровня деменции, нарушения речи, очаговые неврологические синдромы (двигательный монопарез, псевдобульбарный, экстрапирамидный, пирамидный, мозжечковый), нарушения ходьбы [14].

Атеросклеротическая ДЭ представляет собой комплекс диффузных и очаговых изменений головного мозга ишемического характера, обусловленных атеросклерозом церебральных и экстракраниальных артерий. К взаимосвязанным процессам при атеросклеротической ангиоэнцефалопатии относятся: формирование атеросклеротических бляшек с деструктивными и репаративными изменениями в них, характерный для атеросклероза стеноз (атеростеноз), закрытие просвета артерии бляшкой (атерооблитерация), эмболия материалом распавшейся бляшки (атероэмболия), тромбоз в области бляшки и за ее пределами, вторичные структурные изменения сосудов, связанные с гемодинамическими нарушениями [2, 4].

Клинические проявления атеросклеротической ДЭ зависят от следующих факторов: степень и темп формирования стеноза артерии, структура атеросклеротической бляшки (гипоэхогенная, нестабильная, осложненная), атеросклеротическое поражение определенного бассейна (каротидный, вертебрально-базиллярный), наличие эшелонированных экстра-интракраниальных «тандемных» стенозов, состояние коллатерального кровообращения, устойчивость паренхимы мозга к гипоксии, состояние общей гемодинамики. Морфологическую основу атеросклеротической ДЭ составляют: гранулярная атрофия коры головного мозга с мелкими поверхностными инфарктами, множественные атеросклеротические лакунарные подкорковые или корково-подкорковые инфаркты, расширение субарахноидальных пространств и желудочков мозга [18]. По данным литературы, основу клинических проявлений атеросклеротической ДЭ составляют следующие синдромы: 1) прогрессирующее снижение когнитивных функций, редко достигающее степени деменции («корковая» сосудистая деменция); 2) расстройства высших корковых функций (речь, чтение, письмо, гнозис, праксис); 3) очаговые неврологические синдромы, зависящие от локализации инфарк-

тов мозга (монопарез, моноанестезия, атаксия, вестибулопатия, нарушение функции черепных нервов); 4) эмоционально-волевые расстройства [1, 20].

При диагностике в процессе амбулаторного ведения пациентов с клиническими проявлениями хронической сосудисто-мозговой ишемии широко распространена вертебрально-базиллярная недостаточность (ВБН), именуемая часто как «ДЭ, преимущественно в вертебрально-базиллярном бассейне (ВББ)». Нередко поводом для данного диагноза являются жалобы пациента на головокружение, шум в ушах, шаткость и нарушение координации, а также выявленные с помощью ультразвуковой доплерографии изменения гемодинамики в ВББ.

Недостаточная осведомленность врачей амбулаторного звена в вопросах определения нозологической принадлежности вестибулярного синдрома приводит к гипердиагностике ВБН, что в конечном итоге выражается в необоснованном назначении вазоактивных и ноотропных средств. Термин «головокружение», которым обозначают ощущения мнимого перемещения предметов или собственного тела в пространстве, или искажение гравитационной ориентации, нередко имеет неоправданно расширенное применение [21]. В США головокружения составляют 3,3–4% причин обращения за неотложной медицинской помощью. Среди основных причин головокружений, заставивших 9472 больных обратиться за неотложной помощью, в 32,9% случаев были заболевания внутреннего уха, в 21,1% — сердечно-сосудистые, в 11,2% — неврологические (включая 4% цереброваскулярных), в 11% — метаболические, в 7,2% — психические расстройства [22]. Среди наиболее частых причин вестибулярного синдрома, не связанного с ВБН, в литературе описаны следующие заболевания: лабиринтит, неврит кохлеовестибулярного (VIII) черепного нерва, доброкачественное позиционное пароксизмальное головокружение, болезнь Меньера, мигренозное головокружение (вестибулярная мигрень), ортостатическая артериальная гипотензия, астенический синдром, невротические расстройства (депрессивные, тревожностные, соматоформные), метаболические расстройства (анемия, гипергликемия, электролитный дисбаланс) [21, 23].

В современных социальных условиях, для которых характерно увеличение психоэмоциональных и информационных нагрузок, все большее распространение приобретают невротические и психосоматические заболевания. На фоне низкой доступности психотерапевтической помощи функциональные расстройства центральной нервной системы приводят к вегетативным дисфункциям, в частности к церебральным вегетативным пароксизмам (диэнцефальные кризы), имитирующим ВБН или вестибулопатию. Диэнцефальные кризы часто являются поводом для гипердиагностики сосудисто-мозгового

заболевания, что приводит к ошибочной тактике использования вазоактивных и ноотропных препаратов, ухудшающих состояние больных с невротическими и вегетативными расстройствами.

Ультразвуковые методы исследования мозгового кровообращения (доплерография, дуплексное сканирование) становятся более доступными и все чаще применяются при обследовании пациентов с клиническими проявлениями сосудисто-мозговой недостаточности. Заключение специалистов ультразвуковой диагностики изобилуют признаками экстравазального спондилогенного воздействия (сдавления) на позвоночные артерии в сегментах V_{II} и V_{III}, что зачастую служит поводом для диагностики спондилогенного синдрома позвоночной артерии (спондилогенная ВБН, заднешейный симпатический синдром Барре—Льеу). Большое количество научных работ, посвященных спондилогенным церебральным расстройствам, и часто встречающийся ультразвуковой феномен экстравазального воздействия на позвоночные артерии в конечном итоге приводят к неоправданной гипердиагностике цервикогенных церебральных синдромов, низкой эффективности лечения вестибулярного синдрома, снижению дифференциально-диагностической активности врачей амбулаторного звена. До сих пор широко распространена ошибочная тактика ведения пациентов с синдромом ВБН, вестибулопатией, мигренью, в лечении которых преобладают методики вертеброневрологической реабилитации (массаж и мануальная терапия на шейно-воротниковой области, остеопатия, ношение воротника Шанца) вместо индивидуально подобранной терапии основного неспондилогенного заболевания. В связи с недостатком данных о специфичности симптомов и признаков синдрома Барре—Льеу, основанных на принципах доказательной медицины, в современной англоязычной литературе часто высказывается мнение о недоказанности его существования, равно как и синдрома шейного головокружения [21, 24, 25].

Отсутствие четких представлений о широком спектре патогенетических вариантов хронической церебральной ишемии, расплывчатость критериев оценки стадии ДЭ приводят к частым диагностическим и лечебным ошибкам в амбулаторной практике неврологов и семейных врачей. Оптимальны в клинической работе критерии диагностики ДЭ, описанные М. М. Одином в 2007 г. [6]:

1. Наличие жалоб и клинической картины, характерных для сосудисто-мозгового заболевания.
2. Наличие признаков поражения цереброваскулярного русла (по данным доплерографии или дуплексного сканирования):
 - а) стенозирующие (окклюзирующие) процессы;
 - б) функциональные расстройства кровообращения (асимметрия кровотока, изменения диапазона цереброваскулярной реактивности).

3. Наличие признаков морфологических изменений мозгового вещества (по данным нейровизуализации: МРТ, КТ):

а) диффузные атрофические изменения в виде расширения желудочковой системы и / или субарахноидальных пространств;

б) очаговые изменения серого и белого вещества в виде постишемических кист, лакунарных инсультов;

в) субкортикальный и перивентрикулярный лейкоареоз.

4. Наличие признаков сердечно-сосудистого заболевания и / или ангиопатии.

5. Наличие лабораторных данных об изменениях состава крови:

а) нарушение липидного обмена;

б) нарушение реологических и коагулянтных свойств крови;

в) изменения специфических показателей (гомоцистеин, LE-клетки, S-протеин и др.).

По мнению автора, диагноз ДЭ устанавливается при наличии трех и более из пяти признаков и подтверждении причинно-следственных связей. В диагнозе необходимо указать этиологию ДЭ и ее стадию [6].

Одно из важных клинических проявлений ДЭ — прогрессирующее снижение когнитивных функций с последующим развитием сосудистой деменции. В большинстве публикаций приоритет в развитии сосудистой деменции отдается следующим патологическим состояниям: 1) множественные инфаркты (ишемические очаги) головного мозга (мультиинфарктная деменция); 2) преимущественно корковое расположение очаговой ишемии мозга (корковая деменция); 3) преимущественно подкорковое расположение очаговой ишемии мозга (подкорковая деменция); 4) сочетание корковых и подкорковых инфарктов (смешанная деменция) [26]. Морфологическим субстратом сосудистой деменции также могут быть единичные лакунарные инфаркты, расположенные в зонах головного мозга, стратегических для осуществления когнитивных функций: кора медиобазальных отделов височных долей (извилины гиппокампа), угловая извилина, белое вещество лобных долей, таламус [26, 27]. Некоторые из структурных изменений мозга, выявляемых с помощью МРТ, вызывают научные дискуссии и неоднозначную трактовку их генеза, а также клинической значимости. В частности, термин «лакуна» часто используется для обозначения мелкой полости в головном мозге без четкого понимания и дифференциальных критериев ее этиопатогенеза. В основе нейровизуализационной картины «лакуны» мозга нередко лежат организованные мелкие инфаркты атеросклеротического или гипертонического генеза, последствия мелких геморрагий, расширенные периваскулярные пространства [28–30].

Противоречивы литературные данные и в оценке клинической значимости лейкоареоза. В ряде публикаций описана прямая корреляционная зависимость между степенью выраженности лейкоареоза, преимущественно в области передних рогов боковых желудочков, и степенью снижения когнитивных функций [16, 18]. В других работах показано, что лейкоареоз довольно часто выявляется у лиц пожилого и старческого возраста, у которых когнитивные нарушения и деменция отсутствуют или обнаруживаются только при углубленном нейropsychологическом обследовании [29, 31, 32]. В значительном числе научных работ установлено, что лейкоареоз различной степени выраженности обнаруживается не только при ДЭ, но и при целом ряде других заболеваний: болезнь Альцгеймера, болезнь Крейтцфельда—Якоба, амилоидная ангиопатия, лейкоэнцефалиты и их последствия, метаболическая энцефалопатия, нормотензивная гидроцефалия [29, 33, 34]. Описана классификация выраженности лейкоареоза, в которой выделяются следующие степени: 1-я степень — небольшие изменения перивентрикулярного белого вещества (не более 5 мм); 2-я степень — средние (6–10 мм); 3-я степень — большие (более 10 мм) [35]. Неоднозначные трактовки существуют также в оценке степени выраженности и клинической значимости атрофических изменений головного мозга [36].

Наиболее характерными дифференциально-диагностическими томографическими характеристиками диффузных и очаговых изменений головного мозга обладают гипертоническая и атеросклеротическая ДЭ. По данным большинства исследований, для гипертонической (особенно САЭ) ДЭ характерны следующие нейровизуализационные (МРТ/КТ) изменения головного мозга: 1) лейкоареоз — снижение плотности белого вещества, чаще вокруг передних рогов боковых желудочков; 2) небольшие постинфарктные кисты как последствия часто «немых», лакунарных инфарктов мозга в области белого вещества полушарий, подкорковых узлов, таламуса, основания Варолиева моста, субкортикальных отделов мозжечка; 3) уменьшение объема периваскулярного белого вещества (криблоры) и расширение желудочковой системы (внутренняя заместительная гидроцефалия) [7, 13]. Для атеросклеротической ДЭ характерны следующие нейровизуализационные (МРТ/КТ) изменения головного мозга: 1) заместительная (атрофическая) наружная гидроцефалия в виде расширения субарахноидальных пространств и Сильвиевых щелей, нередко асимметричная с преобладанием на стороне более выраженного атеросклероза; 2) заместительная (внутренняя) гидроцефалия с расширением желудочковой системы мозга; 3) корковые или корково-подкорковые инфаркты, чаще гомолатеральные более выраженному атеросклеротическому поражению сонных артерий; 4) под-

корковые лакунарные инфаркты, чаще связанные с артерио-артериальной или кардиальной эмболией [1].

Лечение и профилактика хронических сосудисто-мозговых заболеваний является одним из самых дискуссионных разделов современной ангионеврологии. Целесообразно выделить следующие основные направления лечебно-профилактических мероприятий, используемых в терапии ДЭ: 1) профилактика развития и прогрессирования хронической ишемии головного мозга; 2) лечение основных синдромов ДЭ с учетом их этиопатогенеза и индивидуальных особенностей; 3) профилактика и лечение сосудистой деменции; 4) комплексная реабилитация с учетом полиморбидной сердечно-сосудистой патологии [7].

Профилактика ДЭ является составной частью общих мер по предотвращению и замедлению прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Современная стратегия первичной и вторичной профилактики инсульта всецело применима к предупреждению и лечению хронической сосудисто-мозговой недостаточности, в результате чего отсутствует четкая грань между этими двумя основными направлениями амбулаторной ангионеврологической помощи. Раннее выявление и своевременная коррекция факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта является ключевым звеном профилактики ДЭ [37]. Классические представления о значимости основных факторов риска сосудисто-мозговых заболеваний, предложенные Американской национальной ассоциацией по изучению инсульта в 1991 г., сохраняют актуальность и в настоящее время [38]. Основными направлениями профилактики острой и хронической церебральной ишемии является нормализация следующих корректируемых факторов риска: артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия и атеросклероз, заболевания сердца с высоким эмбологенным потенциалом, повышение агрегационных свойств тромбоцитов и вязкости крови. Данный раздел помощи пациентам с ДЭ может быть успешно реализован как неврологом, так и семейным врачом.

В большинстве современных отечественных и зарубежных работ, посвященных профилактике сосудисто-мозговых заболеваний, рекомендуются три основные группы препаратов: *антигипертензивные средства* (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, диуретики, блокаторы кальциевых каналов), *статины* (симвастатин, аторвастатин, розувастатин), *антиагреганты* (ацетилсалициловая кислота, клопидогрель, дипиридамо) [39, 40]. При верифицированной кардиоэмболии, эмболических лакунарных инфарктах мозга, риске кардиоэмболического инсульта многие авторы рекомендуют непрямые антикоагулянты (варфарин) [38, 40].

Высокая эффективность ангиохирургического лечения патологии экстракраниальных артерий в профилактике ишемического инсульта была успешно показана в крупных многоцентровых зарубежных исследованиях (NASCET, ESCT, ACAS, SPACE, EVA-3S, SAPHIRE, CAVATAS и др.) [20, 41, 42]. Поскольку в большинстве исследований оценивалась эффективность каротидной эндартерэктомии и стентирования в профилактике ишемического инсульта, в современных условиях абсолютно оправдано расширение спектра положительных эффектов операций на сонных и позвоночных артериях, в частности — профилактика и лечение атеросклеротической ДЭ. Реперфузионный эффект эндартерэктомии и стентирования особенно актуален у пациентов с сочетанным стенозом сонных и позвоночных артерий. Данный вид операций на экстракраниальных артериях является важным патогенетическим методом профилактики развития сосудистой деменции.

По данным А. В. Покровского, в США ежегодно выполняется около 130 тыс. каротидных эндартерэктомий, а в России — всего около 3 тыс. [43]. По данным Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева, в России ежегодно выполняется 2,5 тыс. оперативных вмешательств на экстракраниальных артериях, что составляет 17 оперативных вмешательств на 1 млн населения. Если использовать расчетный норматив минимальной потребности в таких операциях, разработанный в США (750 на 1 млн населения), в Российской Федерации необходимо выполнять 110–120 тыс. операций в год [44]. В Санкт-Петербурге и Ленинградской области ежегодно проводится 400–450 операций на экстракраниальных артериях. Учитывая, что Санкт-Петербург по возрастному составу остается одним из самых «старых» городов России, а при этом значительно прогрессирует распространенность атеросклеротического поражения периферических артерий, реальная потребность в хирургических операциях на сонных и позвоночных артериях составляет 3500–4500 операций ежегодно, то есть она удовлетворяется примерно на 10%.

Анализ современной литературы позволяет выделить следующие показания к открытым операциям (эндартерэктомия) на экстракраниальных артериях: 1) стеноз внутренней сонной артерии (неврологически симптомный, то есть острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе) более 70%; неврологически симптомный стеноз менее 70% при наличии изъязвленной (эмбологенной) атеросклеротической бляшки; неврологически асимптомный стеноз более 80%; 2) неврологически симптомные стенозы более 70% или окклюзии позвоночной артерии; 3) неврологически симптомная патологическая извитость сонных и позвоночных артерий [20, 45, 46].

Основные показания к транслюминальной каротидной баллонной ангиопластике со стентированием, описанные в крупных научных публикациях, следующие: 1) гемодинамически значимые интракраниальные стенозы артерий мозга; 2) мультифокальное атеросклеротическое поражение с необходимостью проведения одномоментных операций в нескольких местах; 3) при расположении бляшки в труднодоступных местах (сифон внутренней сонной артерии); 4) наличие тяжелой сопутствующей патологии; 5) при необходимости повторного хирургического лечения после открытой операции [41, 46].

Сложившиеся десятилетиями и ставшие классическими представления отечественных неврологов, касающиеся лечения хронических сосудисто-мозговых заболеваний, подразумевают два основных направления терапии: церебропротекция и реперфузия [5, 38, 40, 47]. Большинство вазоактивных и церебропротективных препаратов, используемых в нашей стране, неизвестны за рубежом. Эффективность, безопасность и целесообразность их применения не отвечает требованиям научно-доказательной медицины и не подтверждена результатами крупных рандомизированных контролируемых исследований.

Наибольшее количество публикаций, подтверждающих эффективность и целесообразность использования лекарственных средств при ДЭ, в отечественной литературе посвящено следующим группам церебропротекторов: 1) пирролидоновые ноотропы (пиррацетам, ноотропил, луцетам); 2) нейротрофические препараты (церебролизин, семакс, кортексин, актовегин); 3) препараты, улучшающие холинергическую нейротрансмиссию (глиатилин, цитиколин, церетон); 4) вещества, влияющие на систему ГАМК (фенотропил, пантогам, пикамилон, фенибут); 5) антиоксиданты (мексидол, витамин Е, тиоктовая кислота, цитофлавин); 6) препараты гинкго билоба (EGb 761, танакан, мемоплант) [47–50]. Наивысшим уровнем доказательности на сегодняшний день обладают следующие средства церебропротекции: церебролизин (уровень доказательности В), цитиколин, глиатилин (уровень доказательности С) [51–56].

Достаточно известны и широко представлены в отечественных публикациях следующие вазоактивные препараты, рекомендуемые многими авторами как при острой, так и при хронической ишемии головного мозга: кавинтон, пентоксифиллин, вессел дуэ ф, циннаризин, инстенон, ницерголин, нимодипин, вазобрал [5, 57,]. Из группы вазоактивных средств наиболее эффективны при ДЭ с точки зрения доказательной медицины пентоксифиллин и кавинтон (уровень доказательности С) [57–59].

Одним из важнейших направлений в лечении ДЭ является улучшение когнитивных функций, которое реализуется на двух терапевтических этапах: лечение умеренных когнитивных расстройств (УКР

и лечение сосудистой деменции. Синдром УКР (шифр МКБ F06.7 Легкое когнитивное расстройство (англ. mild cognitive impairment) гетерогенен по происхождению и представляет собой нарушение одной или нескольких когнитивных функций, которые выходят за пределы возрастной нормы, но не достигают выраженности деменции. С точки зрения современных позиций доказательной медицины в лечении УКР могут использоваться средства, уменьшающие факторы риска хронической сосудисто-мозговой недостаточности (антигипертензивные, гиполипидемические, антиагрегантные) и некоторые церебропротективные средства (глиатилин, EGb 761) [60, 61]. Эффективность церебральных вазодилаторов, а также препаратов, используемых в лечении деменций (ингибиторы ацетилхолинэстеразы, антагонисты NMDA-рецепторов), не доказана при УКР [61]. В отдельных публикациях представлены результаты исследований, подтверждающие целесообразность применения акатинола мемантина при УКР [62].

Сосудистая деменция составляет 10–20% от всех нозологических форм деменций и описана в МКБ (F01. Сосудистая деменция) как гетерогенный по происхождению синдром, возникающий при различных сосудисто-мозговых заболеваниях, приводящих преимущественно к ишемическому диффузному и многоочаговому поражению головного мозга. С точки зрения научно-доказательной медицины в лечении сосудистой деменции рекомендуется использовать два основных направления: 1) коррекция факторов риска острой и хронической ишемии головного мозга (нормализация артериального давления, коррекция кардиальной патологии, лечение гиперхолестеринемии и гипергомоцистеинемии, назначение антиагрегантов); 2) воздействие на нейротрансмиттерные системы, участвующие в реализации когнитивных функций (ацетилхолинергическую и глутаматергическую). В крупных международных исследованиях доказана эффективность (уровень доказательности А) использования в лечении сосудистой деменции следующих основных препаратов: 1) ингибиторы ацетилхолинэстеразы — галантамин (реминил); 2) антагонисты NMDA-рецепторов — мемантин (акатинол мемантин) [50, 63, 64]. Антихолинэстеразные средства донепезил (алзепил) и ривастигмин (экселон), успешно используются при нейродегенеративных деменциях (болезнь Альцгеймера, деменция с тельцами Леви), но их эффективность при сосудистой деменции еще нуждается в изучении [65]. В лечении сосудистой, как, впрочем, и иной деменции не доказана эффективность и целесообразность использования церебральных вазодилаторов, ноотропов, антиоксидантов [66, 67].

Улучшение эффективности амбулаторной помощи пациентам с хроническими сосудисто-мозговыми заболеваниями возможно с помощью реали-

зации двух основных направлений, объединяющих отечественные и зарубежные подходы на современном этапе развития ангионеврологии: 1) принцип этиопатогенетической терапии и профилактики, учитывающий гетерогенность и индивидуальное

многообразие в развитии церебральной ишемии; 2) использование международных принципов научно-доказательной медицины в формировании лечебной тактики и назначении лекарственных препаратов.

Литература

1. *Кадыков А. С., Манвелов Л. С., Шахпаронова Н. В.* Хронические сосудистые заболевания головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия). — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 221 с.
2. *Максудов Г. А.* Дисциркуляторная энцефалопатия // Сосудистые заболевания нервной системы / Под ред. Е. В. Шмидта. — М.: Медицина, 1975. — С. 501–512.
3. *Шмидт Е. В.* Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга // Ж. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. — 1985. — № 9. — С. 1281–1288.
4. *Верещагин Н. В.* Нейронауки и клиническая ангионеврология: проблемы гетерогенности ишемических поражений мозга // Вестник РАМН. — 1993. — № 7. — С. 40–42.
5. *Инсульт.* Принципы диагностики, лечения и профилактики / Под ред. Н. В. Верещагина, М. А. Пирадова, З. А. Суслиной. — М.: Интермедика, 2002. — 208 с.
6. *Одинак М. М.* Хроническая ишемия мозга: критерии постановки диагноза // Ж. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. Прил. «Инсульт»: Матер. II Российского межд. конгресса «Цереброваскулярная патология и инсульт». — 2007. — С. 69–71.
7. *Кадыков А. С., Шахпаронова Н. В.* Дисциркуляторная энцефалопатия: алгоритм диагностики и лечения у больных с артериальной гипертензией // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. — 2010. — № 3. — С. 12–17.
8. *Калашиникова Л. А.* Неврология антифосфолипидного синдрома. — М.: Медицина, 2003. — 256 с.
9. *Белова Л. А., Машин В. В., Никитин Ю. М.* с соавт. Дисфункция эндотелия и состояние структурно-функциональных уровней сосудистой системы головного мозга при гипертонической энцефалопатии // Неврологический вестник им. В. М. Бехтерева. — Казань, 2012. — Т. 44, № 1. — С. 3–9.
10. *Скворцова В. И., Боцина А. Ю., Кольцова К. В.* с соавт. Артериальная гипертония и головной мозг // Ж. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. — 2006. — № 10. — С. 68–78.
11. *Национальные рекомендации по эффективности и безопасности лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.* Москва, 2011. — <http://www.scardio.ru>. — Последнее посещение сайта 12.09.2012.
12. *Скворцова В. И., Соколов К. В., Шамалов Н. А.* Артериальная гипертония и цереброваскулярные нарушения // Ж. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. — 2006. — № 11. — С. 57–64.
13. *Caplan L. R.* Binswangers disease — revisited // Neurology. — 1995. — Vol. 45. — № 4. — P. 626–633.
14. *Машин В. В., Кадыков А. С.* Гипертоническая энцефалопатия. Клиника и патогенез. — Ульяновск: УлГУ, 2002. — 139 с.
15. *Кулов Б. Б., Калашиникова Л. А.* Суточный ритм артериального давления у больных с субкортикальной артериосклеротической энцефалопатией // Неврологический журнал. — 2003. — Т. 8, № 3. — С. 14–17.
16. *Шмырев В. И., Мартынов А. И., Гулевская Т. С.* с соавт. Поражение белого вещества головного мозга (лейкоареоз): частота, факторы риска, патогенез, клиническая значимость // Неврологический журнал. — 2000. — Т. 5, № 3. — С. 47–54.
17. *Bowler J. V.* Vascular cognitive impairment // Stroke. — 2004. — Vol. 35, № 2. — P. 368–388.
18. *Яхно Н. Н., Левин О. С., Дамулин И. В.* Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 2: когнитивные нарушения // Неврологический журнал. — 2001. — № 3. — С. 10–19.
19. *Vermeer S. E., Prince N. D., den Heijer T.* et al. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 348. — P. 1215–1222.
20. *Asymptomatic carotid artery stenosis: risk stratification and management* / Edited by I. D. Moussa, T. Rundek, J. P. Mohr. — 2007. — UK.: Informa UK Ltd. — 210 p.
21. *Богданов Э. И.* Вестибулярный синдром при нарушениях мозгового кровообращения // Неврологический журнал. — 2011. — № 3. — С. 42–53.
22. *Newman-Toker D. E., Hsieh Y. H., Camargo C. A.* et al. Spectrum of dizziness visits to US emergency departments: cross-sectional analysis from a nationally representative sample // Mayo Clin. Proc. — 2008. — Vol. 83, № 7. — P. 765–775.

23. *Hotson J. R., Baloh R. W.* Acute vestibular syndrome // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 339, № 10. — P. 680–685.
24. *Brandt T., Bronstein A. M.* Cervical vertigo // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 2001. — Vol. 71, № 1. — P. 8–12.
25. *Foster C. A., Jabbour P.* Barre—Lieou syndrome and the problem of the obsolete eponym // *J. Laryngol. Otol.* — 2007. — Vol. 121, № 7. — P. 680–683.
26. *Roman G. C.* Vascular dementia prevention: A risk factor analysis // *Cerebrovascular Diseases.* — 2005. — Vol. 20. — Suppl. 2. — P. 91–100.
27. *Катунина Е. А.* Когнитивные нарушения при хронической недостаточности мозгового кровообращения // *Неврология. Ревматология. Приложение к журналу «Consilium Medicum».* — 2011. — № 1. — С. 9–12.
28. *Bogousslavsky J., Regly F., Uske A.* Leukoencephalopathy in Patients With Ischemic Stroke // *Stroke.* — 1987. — Vol. 18, № 5. — P. 896–899.
29. *Ананьева Н. И., Трофимова Т. Н.* КТ- и МРТ-диагностика острых ишемических инсультов. — СПб.: Изд. дом СПбМАПО, 2005. — 136 с.
30. *Arboix A., Marti-Vilalta J. L.* New concepts in lacunar stroke etiology: The constellation of small-vessel arterial disease // *Cerebrovascular Diseases.* — 2004. — Vol. 17. — Suppl. 1. — P. 58–62.
31. *Smith E. E.* Leukoaraiosis and stroke // *Stroke.* — 2010. — Vol. 41. — Suppl. 10. — P. 139–143.
32. *Inzitari D., Pracucci G., Poggesi A. et al.* Changes in white matter as determinant of global functional decline in older independent outpatients: three year follow-up of LADIS (leukoaraiosis and disability) study cohort // *British Medical Journal.* — 2009. — Vol. 339 (6). — P. 2477.
33. *Brown W. R., Thore C. R.* Review: cerebral microvascular pathology in ageing and neurodegeneration // *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* — 2011. — Vol. 37(1). — P. 56–74.
34. *Park K., Yasuda N.* Association between metabolic syndrome and minimal leukoaraiosis // *Stroke.* — 2008. — Vol. 39 (5). — P. 1607–1609.
35. *Fazekas F., Kleinert R., Offenbacher H.* Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities // *Neurology.* — 1993. — Vol. 43, № 9. — P. 1683–1689.
36. *Muller M., van der Graaf Y., Algra A. et al.* Carotid atherosclerosis and progression of brain atrophy: the SMART-MR study // *Ann. Neurol.* — 2011. — Vol. 70 (2). — P. 237–244.
37. *Парфенов В. А., Вербицкая С. В.* Международные рекомендации по вторичной профилактике ишемического инсульта и их реализация в амбулаторной практике // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* — 2011. — № 1. — С. 16–21.
38. *Виленский Б. С.* Инсульт: профилактика, диагностика, лечение. — СПб.: Фолиант, 2002. — 398 с.
39. *Fisher M., Davalos A.* Emerging therapies for cerebrovascular disorders // *Stroke.* — 2004. — Vol. 35, № 2. — P. 367–369.
40. *Суслина З. А., Танащян М. М.* Антитромботическая терапия в ангионеврологии. — М.: Медкнига, 2004. — 110 с.
41. *Angioplasty and stenting of the carotid and supra-aortic trunks / Edited by M. Henry, T. Ohki, A. Polydorou et al.* — 2004. — UK.: Martin Dunitz. — 700 p.
42. *Randomized trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC (ECST). European Carotid Surgery Trialists. Collaborative Group // Lancet.* — 1998. — Vol. 351. — P. 1379–1387.
43. *Покровский А. В.* Оперативное лечение при атеросклеротическом стенозе внутренней сонной артерии как профилактика ишемического инсульта // *Ж. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. Прил. «Инсульт»:* Матер. II Российского межд. конгресса «Цереброваскулярная патология и инсульт». — 2007. — С. 32–35.
44. *Бокерия Л. А., Пирицхалаишвили З. К., Лаврентьев А. В., Спиридонов А. А.* Хирургическое лечение сосудисто-мозговой недостаточности // *Тезисы I Российского межд. конгресса: Цереброваскулярная патология и инсульт / Ж. неврол. и психиатр. имени С. С. Корсакова.* — 2003. — Вып. 9. — С. 198.
45. *Сокуренок Г. Ю.* Обоснование и оценка эффективности методов диагностики и лечения заболеваний ветвей дуги аорты: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — СПб., 2002. — 39 с.
46. *Eckstein H. H.* Evidence-based management of carotid stenosis: recommendations from international guidelines // *J. Cardiovasc. Surg.* — 2012. — Vol. 53. — Suppl. 1. — P. 1–3.
47. *Нейропротекция острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения / Под ред. А. А. Скоромца, М. М. Дьяконова.* — СПб.: Наука, 2007. — 200 с.
48. *Кунц Г., Шуманн Г.* Использование актовегина при умеренно выраженной деменции: результаты многоцентрового двойного слепого плацебоконтролируемого рандомизированного исследования // *Неврологический журнал.* — 2004. — Т. 9, № 1. — С. 40–44.

49. Суслина Э. А., Румянцева С. А., Федин А. И. с соавт. Клиническая эффективность цитофлавина при дисциркуляторной энцефалопатии — хронической ишемии мозга (результаты многоцентрового рандомизированного исследования) // Вестник СПб ГМА им. И. И. Мечникова. — 2005. — № 3. — С. 7–14.
50. Маркин С. П. Современный подход к диагностике и лечению хронической ишемии мозга // Русский медицинский журнал. — 2010. — Т. 18, № 6. — С. 1–7.
51. Guekht A. B., Moessler H., Novak P. H., Gusev E. I. Cerebrolysin in vascular dementia: improvement of clinical outcome in a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. — 2011. — Vol. 20 (4). — P. 310–318.
52. Alvarez-Sabin J., Roman G. C. Citicoline in vascular cognitive impairment and vascular dementia after stroke // Stroke. — 2012. — Vol. 43. — P. 295–296.
53. Одинак М. М., Вознюк И. А., Пирадов М. А. с соавт. Многоцентровое (пилотное) исследование эффективности глиатилина при остром ишемическом инсульте // Клиническая неврология. — 2010. — Т. 4, № 1. — С. 20–27.
54. Panisset M., Gauthier S., Moessler H., Windisch M. Cerebrolysin study group. cerebrolysin in Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with a neurotrophic agent // J. Neural. Transm. — 2002. — Vol. 109. — P. 1089–1104.
55. Скворцова В. И., Стаховская Л. В., Губский Л. В. с соавт. Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование безопасности и эффективности церебролизина для лечения острого ишемического инсульта // Ж. неврол. и психиатр. им. С. С Корсакова. Приложение «Инсульт». — 2004. — № 11. — С. 51–55.
56. Ladurner G., Kalvach P., Moessler H. and the cerebrolysin study group. Neuroprotective treatment with cerebrolysin in patient with acute stroke: a randomised controlled trial // J. Neural Transm. — 2005. — Vol. 112. — P. 415–428.
57. Сорокоумов В. А. Как диагностировать и лечить хроническую недостаточность мозгового кровообращения. — СПб.: Человек, 2000. — 80 с.
58. Kemeny V., Molnar S., Andrejkovics M. et al. Acute and chronic effects of vinpocetine on cerebral hemodynamics and neuropsychological performance in multi-infarct patients // J. Clin. Pharmacol. — 2005. — Vol. 45 (9). — P. 1048–1054.
59. Black R. S., Barclay L. L., Nolan K. A. et al. Pentoxifylline in cerebrovascular dementia // J. Am. Geriatr. Soc. — 1992. — Vol. 40 (3). — P. 237–244.
60. Staessen J. A., Thijs L., Richart T. et al. Placebo-controlled trials of blood pressure-lowering therapies for primary prevention of dementia // Hypertension. — 2011. — Vol. 57 (1). — P. 6–7.
61. Захаров В. В. Умеренные когнитивные нарушения как мультидисциплинарная проблема // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. — 2010. — № 2. — С. 5–10.
62. Яхно Н. Н., Преображенская И. С., Захаров В. В., Мхитарян Э. А. Эффективность акатинола мемантина у пациентов с недементными когнитивными расстройствами. Результаты многоцентрового клинического наблюдения // Неврологический журнал. — 2010. — № 2. — С. 52–58.
63. Small G. W. Vascular dementia: galantamine (Reminyl) as an emerging therapeutic option // Acta Neurol. Scand. — 2002. — Vol. 106. — Suppl. 178. — P. 4–5.
64. Wong C. L., Bansback N., Lee P. E., Anis A. H. Cost-effectiveness: cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia // Can. J. Neurol. Sci. — 2009. — Vol. 36 (6). — P. 735–739.
65. Roman G. C., Salloway S., Black S. E. et al. Randomized, placebo-controlled, clinical trial of donepezil in vascular dementia: differential effects by hippocampal size // Stroke. — 2010. — Vol. 41 (6). — P. 1213–1221.
66. Bowler J. V. Vascular cognitive impairment // Stroke. — 2004. — Vol. 35, № 2. — P. 386–388.
67. DeKosky S. T., Williamson J. D., Fitzpatrick A. L. et al. Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial // J. American Medical Association. — 2008. — Vol. 300 (19). — P. 2253–2262.

Автор:

Кандыба Дмитрий Викторович — д. м. н., профессор кафедры семейной медицины ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Минздрава России».

Адрес для контакта: kandiba_d@mail.ru.