24. Mease P.J., Russel I.J., Arnold L.M. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of pregabalin in the treatment of patients with fibromyalgia. J Rheum 2008;35:3.
25. Crofford L.J., Mease P.J., Simpson S.L. et al. Fibromyalgia relapse evaluation and efficacy for durability of meaningful relief (FREEDOM): a 6 month double-blind, placebo-controlled trial with pregabalin. Pain 2008;136:419–31.
26. Turk D.C., Okifuji A., Simklair J.D. et al. Interdisciplinary treatment for fibromyalgia syndrome: Clinical and statistical significance. Arthr Rheum 1998;41:186–95.
27. Cathey M.A., Wolfe F., Kleimheksel S.M. et al. Functional ability and work status in patient with fibromyalgia. Arthr Rheum 1998;41:85–98.
28. Ревматические болезни. Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука, М.: Медицина, 1997; 519 с.
29. Harding S.M. Sleep in fibromyalgia patients: subjective and objective findings. AM J Med Sci 1998;315(6):367–76.
30. Leavitt F., Katz R.S., Golden H.E. et al. Comparison of pain properties in fibromyalgia patients and rheumatoid arthritis patients. Arthr Rheum 1986;29(6):775–81.
31. Roizenblatt S., Moldofsky H., Benedito-Silva A.A. et al. Alpha sleep characteristics in fibromyalgia. Arthr Rheum 2001;44:222–30.
32. Weir P.T., Harlan G.A., Nkoy F.L. et al. The incidence of fibromyalgia and its associated comorbidities. J Clin Rheum 2006;12:124–8.

Особенности цереброваскулярной патологии при системной красной волчанке

Д.Л. Файзулина[1], В.В. Шпрах[1], А.Н. Калягин[2]

[1]Иркутская государственная академия последипломного образования, [2]Иркутский государственный медицинский университет

Обсуждаются вопросы цереброваскулярной патологии у больных системной красной волчанкой. Предлагается методика ведения данной категории больных.

Ключевые слова: *системная красная волчанка, цереброваскулярная патология, актовегин.*
Контакты*: Алексей Николаевич Калягин* ***akalagin@mail.ru***

The specific features of cerebrovascular disease in systemic lupus erythematosus

D.L. Faizulina[1], V.V. Shprakh[1], A.N. Kalyagin[2]

[1]Irkutsk State Academy of Postgraduate Education, [2]Irkutsk State Medical University

The paper discusses the problems of cerebrovascular disease in patients with systemic lupus erythematosus. It proposes a procedure for managing this category of patients.

Key words: *systemic lupus erythematosus, cerebrovascular disease, actovegin.*
Contact: *Alexey Nikolayevich Kalyagin* ***akalagin@mail.ru***

Сосудистые заболевания мозга — важнейшая проблема современной медицины. Несмотря на многообразие этиологии и патогенеза цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), основными факторами риска их развития являются артериальная гипертензия (АГ) и атеросклероз, а также сочетание этих состояний, которым уделяется много внимания современными исследователями. К не менее значимым факторам риска относят различные клинические формы васкулопатий и васкулитов, которые значительно менее изучены. Церебральные васкулопатии и васкулиты (преимущественно артериопатии и артерииты) подразделяют на инфекционные и неинфекционные. В качестве причин инфекционных поражений сосудов известны сифилис, малярия, риккетсиоз, туберкулез, аспергиллез, опоясывающий герпес, трихиноз, мансониевый шистосомоз, клещевой боррелиоз. К неинфекционным заболеваниям, которые также могут вызывать сосудистую патологию головного мозга, относятся: системная красная волчанка (СКВ), узелковый полиартериит, височный артериит, неспецифический аортоартериит, болезнь Бехчета, гранулематоз Вегенера, ревматоидный артрит, синдром Шегрена, саркоидоз [1].

Актуальность неинфекционных поражений сосудов, на фоне которых развиваются ЦВЗ, обусловлена увеличением частоты заболеваний, их вызывающих (в основном аутоиммунных), ранней инвалидизацией, а также тем, что страдают преимущественно лица молодого трудоспособного возраста (чаще женщины). Одной из наиболее ярких и часто встречающихся нозологических форм, при которых ЦВЗ развиваются преимущественно на фоне артериальной васкулопатии и в значительно меньшей степени в результате васкулита, является СКВ.

СКВ — системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, патогенетически связанное с нарушениями иммунорегуляции, являющимися причиной гиперпродукции широкого спектра органонеспецифических аутоантител к различным компонентам ядра и иммунных комплексов, вызывающих иммуновоспалительное повреждение тканей и нарушения функции внутренних органов [2]. СКВ может рассматриваться как самая приемлемая модель для изучения данных причин ЦВЗ.

Одним из главных проявлений поражения ЦНС при СКВ является сосудистая патология, которая делится на артериальную и венозную. По данным отечественных авто-

ров, доля нарушений артериального кровообращения при СКВ составляет 90%, а венозного — 10% [3], а по сообщениям зарубежных исследователей, частота церебральных венозных тромбозов при СКВ составляет в целом 1,5%.

Причины ЦВЗ при СКВ. Патоморфология (церебральных сосудов и вещества мозга) и патогенез

Причины ЦВЗ при СКВ сложны, многообразны и недостаточно изучены. Важным является понимание патоморфологии церебральных сосудов и изменения вещества мозга на фоне СКВ.

Обсуждая причины ЦВЗ, необходимо обозначить основные виды патологических изменений в сосудах. К ним относятся: 1) васкулопатия, которая наблюдается у 65% больных с гиалинизацией сосудов, периваскулярным лимфоцитозом и эндотелиальной пролиферацией; 2) тромбозы и преимущественно васкулиты — до 15% случаев; 3) инфаркты и геморрагии, преимущественно в поверхностных слоях коры головного мозга.

При морфологических исследованиях мозга у 54% больных СКВ обнаруживали гиалиновую дегенерацию менингеальных, субкортикальных, кортикальных артериол, у 28% — периваскулярную инфильтрацию лимфоцитами, у 21% — эндотелиальную пролиферацию; истинный же васкулит наблюдался редко. Изменения в сосудах головного мозга при СКВ напоминали таковые при гипертонической энцефалопатии [4]. По данным Г.Т. Беккер [5], в стенках артериол, прекапилляров и венул выявляются следующие изменения: экссудативно-продуктивный воспалительный процесс в виде эндопанваскулита, а также крупные и мелкие очаги некрозов и геморрагий, микрогранулемы в виде розеток с периваскулярной локализацией.

При изучении патоморфологии ЦВЗ при СКВ важно понимать, что одной из основных причин данной патологии при СКВ является развитие вторичного антифосфолипидного синдрома (АФС) у 20—30% больных [3]. При морфологических исследованиях установлено, что в основе тромбозов, кардинального проявления АФС, лежит невоспалительная васкулопатия, обозначаемая также как ангиопатия или артериопатия. Признаки истинных васкулитов в виде фибриноидного некроза, инфильтрации сосудистой стенки воспалительными клетками, формирования микроаневризм отсутствуют [6—8]. Типичным является поражение небольших лептоменингеальных, корковых артерий и артериол. В них выявляются фибринные и фибринно-тромбоцитарные тромбы различной давности, нередко с явлениями реканализации; фиброзно-мышечно-клеточная гиперплазия интимы, приводящая к концентрическому сужению, а в части случаев и к окклюзии лептоменингеальных артерий; гиперплазия интимы с сопутствующим тромбозом; иногда — локальные периваскулярные лимфоцитарные инфильтраты [8—10]. Поражения крупных артерий мозга или экстракраниальных отделов сонной и позвоночной артерий при патоморфологическом исследовании в случае вторичного АФС с нарушением мозгового кровообращения (НМК) не обнаружено [10—12]. Уместно отметить, что еще до возникновения понятия «АФС» R. Johnson и E. Richardson (1968) при морфологическом исследовании 24 случаев СКВ с неврологическими проявлениями отмечали, что истинные васкулиты с воспалительной инфильтрацией сосудистой стенки встречаются чрезвычайно редко. Можно еще раз подчеркнуть, что морфологические исследования случаев НМК при СКВ с вторичным АФС указывают на то, что они обусловлены не васкулитом, а невоспалительной окклюзией артерий, характерной для АФС.

Частота ишемических НМК при СКВ составляет 2—3% [3], а при СКВ, осложненной вторичным АФС, — до 30% (ишемические инсульты или преходящие НМК) [13, 14]. Увеличение частоты цереброваскулярных нарушений при СКВ, сочетающейся с АФС, указывает на ведущее значение в генезе НМК при СКВ гиперкоагуляции, а не васкулита. Об этом свидетельствуют и разные морфологические данные, описанные выше, согласно которым наиболее частой причиной инфарктов мозга при СКВ являются невоспалительная артериопатия и окклюзия артериол и небольших по диаметру артерий фибрино-тромбоцитарными тромбами. Васкулит обнаруживают чрезвычайно редко, обычно при наличии интеркуррентных инфекций, возникающих на фоне иммуносупрессивной терапии [10, 11, 15]. Отсутствие морфологических признаков церебрального васкулита у больных СКВ с НМК свидетельствует о неправомочности применения в этих случаях весьма распространенного термина «цереброваскулит».

Невоспалительная окклюзирующая васкулопатия при СКВ приводит к развитию инфарктов мозга, которые, по данным морфологических исследований, находятся на разных стадиях организации и имеют различные, но чаще небольшие размеры. Локализация и численность инфарктов мозга вариабельны. Они могут располагаться в полушариях, мозжечке и стволе мозга, причем очень часто их обнаруживают в коре и белом веществе полушарий, что, по-видимому, является отражением преимущественного поражения артерий поверхности мозга и корковых артерий. В наблюдениях M. Hughson и соавт. [16] инфаркты мозга располагались поверхностно и имели относительно небольшой размер (1—3 см). Многие из них протекали бессимптомно [16]. О бессимптомности развития части инфарктов мозга свидетельствует и выявление при патологоанатомическом исследовании множественных ишемических очагов различной локализации и давности у больных с единичными НМК по данным анамнеза [3]. Возможно непосредственное поражение мозгового вещества антителами, доказано также отложение иммунных комплексов в хориоидальном сплетении.

К наиболее значимым причинам и механизмам развития ЦВЗ при СКВ также относится и атеросклеротическое (часто раннее) поражение сосудов, которое развивается в результате непосредственного иммунопатологического повреждения сосудов, а также приема высоких доз глюкокортикоидов (ГК). По данным проспективных исследований, примерно у 10% пациентов с СКВ имеются клинические проявления атеросклероза: стенокардия, инфаркт миокарда (ИМ), поражение мозговых или периферических артерий (табл. 1), а при аутопсии атеросклероз выявляют более чем у половины пациентов. В других исследованиях было показано, что относительный риск развития атеросклероза при СКВ составляет от 4,8 (если критерием атеросклероза считали выявление атеросклеротических бляшек в сонных артериях с помощью УЗИ) до 9,8 (если оценивали содержание кальция в коронарных артериях с помощью компьютерной томографии — КТ) [17].

По данным эпидемиологических исследований, у пациентов с СКВ существенно возрастает риск развития сердечно-сосудистой патологии (табл. 2).

Таблица **1**. *Частота сердечно-сосудистых заболеваний при СКВ по данным проспективных исследований*

Исследование	Число больных			
	всего	с поражением коронарных артерий	с поражением мозговых артерий	с сердечно-сосудистыми заболеваниями
M.D. Urowitz и соавт.	81	6 (7,4)	—	—
E. Badui и соавт.	100	16 (16)	3 (3)	19 (19)
Gladman, M.D. Urowitz	507	45 (8,9)	—	—
H. Jonsson и соавт.	86	17 (19,8)	7 (8,1)	29 (33,7)
M. Petri и соавт.	229	19 (8,3)	—	—
M. Heart-Holmes и соавт.	89	5 (6)	—	13 (13,4)
C. Stahl-Hallengren и соавт.	85	12 (14,1)	9 (11)	21 (25)
Итого	1177	120/1177 (10,2)	19/275 (6,9)	82/360 (22,7)

Примечание. В скобках — процент больных.

Таблица **2**. *Риск сердечно-сосудистой патологии при СКВ по данным эпидемиологических исследований*

Исследование	Тип исследования	Число пациентов	Возраст пациентов, годы	ИМ	ОР стенокардии	ЦВЗ
H. Jonsson и соавт.	Проспективное	86		9	—	—
S. Manzi и соавт.	Проспективное	498	25—34 35—44 45—54 55—64	— 50,43 2,47 4,21	1,96 2,35 1,03 2,33	
M.M. Ward и соавт.	Проспективное	3851 2754 2137	18—44 45—64 > 65	8,5 2,8 0,7	— — —	8,7 2,5 0,7

Примечание. ОР — относительный риск.

Факторы риска ЦВЗ при СКВ

К сожалению, большинство исследований, посвященных изучению вклада отдельных факторов риска в развитие сердечно-сосудистых осложнений при СКВ, выполнено на небольшом клиническом материале, причем нередко ретроспективно. Условно выделяют стандартные и специфические (связанные с СКВ) факторы риска развития атеросклероза при СКВ (табл. 3).

По крайней мере 3 «классических» фактора риска из 4 (адинамия, гиперлипидемия, избыточная масса тела и курение) выявляют у половины больных СКВ. По данным I.N. Bruce и соавт. [18], которые наблюдали 250 пациентов с СКВ (по сравнению с 250 лицами контрольной группы), такие факторы риска, как сахарный диабет (СД) и АГ, достоверно чаще отмечены у больных СКВ. Примечательно, что, хотя среднее число факторов риска у пациентов с СКВ было выше, чем в контроле, 10-летний риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений в сравниваемых группах был одинаковым (3,2%) [17].

Структура и клинические проявления ЦВЗ при вторичном АФС у больных СКВ

Более изученными являются ЦВЗ у больных СКВ в сочетании с АФС. В структуре ЦВЗ у таких больных доля преходящих НМК, ишемических инсультов или их сочетания составляет соответственно 77; 13 и 10% [13]. Преходящие НМК развиваются не только в бассейне мозговых артерий, но и в глазничной артерии, проявляясь кратковременным исчезновением или «затуманиванием» зрения в одном глазу. Инсульты обычно происходят в бассейне средней или задней мозговых артерий, приводя к развитию двигательных, чувствительных, речевых нарушений, гемианопсии. Редким проявлением НМК является глобальная амнезия. Часто развитию НМК при СКВ предшествует головная боль [19]. Степень регресса очаговых неврологических симптомов после перенесенного инсульта зависит от локализации и размера инфаркта мозга.

Как и при первичном АФС, НМК у больных СКВ с вторичным АФС проявляют склонность к рецидивированию, особенно при отсутствии патогенетического профилактического лечения антикоагулянтами и антиагрегантами. Повторные НМК и хроническая недостаточность кровоснабжения мозга с течением времени могут приводить к деменции [14, 20]. У наблюдавшихся больных с вторичным АФС и ЦВЗ деменция развилась в 26% случаев [3].

Возникновение ЦВЗ редко совпадает с клиническими признаками обострения СКВ, но, по данным S. Levin и соавт. [20], отмечаются признаки активности заболевания.

ЦВЗ на фоне нейролюпуса, протекающее без острых НМК, характеризуется как хроническое НМК и традиционно рассматривается в качестве дисциркуляторной энцефалопатии, состоящей из трех стадий. По мере увеличения длительности патологического процесса, а также ввиду его активности и наличия у больных АГ происходит переход от пирамидной недостаточности к развернутой картине дис-

циркуляторной энцефалопатии с эпизодами НМК и без них [21].

Последовательность появления признаков СКВ и вторичного АФС у больных с НМК

К моменту развития НМК у большинства больных диагноз основного заболевания (СКВ), как правило, бывает установлен или же в анамнезе имеются указания на типичные клинические проявления СКВ, своевременно не распознанные [19, 22]. В единичных случаях НМК может быть ранним проявлением СКВ [23]. Среди 19 обследованных больных СКВ с вторичным АФС и ишемическими цереброваскулярными нарушениями у 95% заболевание дебютировало классическими признаками СКВ (артрит, серозит, эритематозное поражение кожи, лихорадка). Только у 1 (5%) больной оно началось с системных проявлений АФС (спонтанный аборт, тромбоцитопения, гемолитическая анемия), через 6 лет развились преходящие НМК, а еще через 3 года поставлен диагноз СКВ [14].

Ишемические НМК обычно возникают через несколько лет после появления классических признаков СКВ: через 1 год — 28 лет (в среднем — 10 лет) в наблюдениях Л.А. Калашниковой и соавт. [13, 14], через 4—5 лет, по данным других авторов. По мнению N. McHugh и соавт. [22], появление на коже ливедо у больных СКВ может указывать на потенциальную возможность развития ишемических НМК. Это согласуется с данными [3] о частом (79%) наличии ограниченного или распространенного ливедо у больных СКВ с вторичным АФС и НМК [19].

Основные клинические проявления АФС (периферические тромбозы, невынашивание беременности, тромбоцитопения) отмечаются у 75% больных СКВ с вторичным АФС, эти признаки обычно предшествуют цереброваскулярным нарушениям.

Механизм развития НМК при СКВ с вторичным АФС

При вторичном АФС у больных СКВ, как и при первичном АФС, в качестве основных механизмов развития НМК рассматривают тромбоз артерий мозга *in situ* и кардиогенную патологию [15]; не исключается роль артерио-артериальных эмболий. В условиях имеющейся у больных гиперкоагуляции, проявляющейся тромбозами разной локализации, основное значение, по-видимому, имеет тромбоз церебральных артерий *in situ*. Потенциальным источником эмболов могут быть небактериальный эндокардит Либмана—Сакса с тромботическими наложениями на клапанах сердца, бактериальный эндокардит вследствие вторичной инфекции, тромбы в полости левого предсердия. По данным R. Johnson и E. Richardson (1968), основанным на патоморфологическом исследовании 24 случаев СКВ, корреляция между инфарктами мозга и наличием эндокардита Либмана—Сакса отсутствует, что позволяет предположить в качестве причины инфаркта мозга тромбоз церебральных артерий *in situ*, а не их тромбоэмболию. С этим согласуются и данные Л.А. Калашниковой и соавт. [13, 14], которые обнаружили при ЭхоКГ уплотнение митрального/аортального клапанов или небольшой стеноз митрального клапана только у 30% больных СКВ с вторичным АФС и ишемическим инсультом. При этом ни у одного пациента не было найдено вегетаций, а корреляция между частотой и тяжестью острого НМК, с одной стороны, и наличием изменения клапанов сердца — с другой, отсутствовала.

Таблица **3**. *Факторы риска развития атеросклероза и «протективные» факторы при СКВ*

Стандартные факторы риска	Специфические факторы риска
АГ	Иммунные комплексы
Избыточная масса тела	Длительность заболевания
Гиперлипидемия	Активность заболевания
Возраст	Нефротический синдром
Курение	Тяжесть повреждения внутренних органов (счет SLEICCDI)
СД	Кумулятивная доза ГК
Преждевременная менопауза	«Протективные» факторы
Малоподвижный образ жизни	Лечение гидроксихлорохином
Гипергомоцистеинемия	Лечение циклофосфамидом

В отдельных случаях у больных СКВ с вторичным АФС НМК могут быть связаны с атеросклерозом, ускоренному развитию которого (в том числе и преждевременному) может способствовать прием ГК [3]. Л.А. Калашникова и соавт. [13] наблюдали пациентку, в течение 20 лет страдавшую СКВ с вторичным АФС и длительно принимавшую преднизолон. В возрасте 56 лет у нее развилось острое НМК в бассейне левой средней мозговой артерии. При ультразвуковой допплерографии в устье левой внутренней сонной артерии обнаружили атеросклеротическую бляшку, стенозирующую на 90% просвет артерии, что и было непосредственной причиной инсульта.

Описаны случаи расслаивающей гематомы стенки внутренней сонной артерии и позвоночных артерий как причина НМК при СКВ. Патогенетическая связь этой патологии с СКВ окончательно неясна [19].

Нейровизуализация при ЦВЗ у больных СКВ

Наиболее изучены нейровизуализационные данные у больных СКВ в сочетании с АФС. Очаговые изменения при КТ головного мозга находят у 85% больных с ЦВЗ и антителами к фосфолипидам (ФЛ), причем у 36% из них имелось 2 очага и более. У 15% больных очаговые изменения в мозге не определяются. В основном это больные с преходящими НМК, малыми инсультами или НМК в вертебробазилярной системе. Отсутствие очаговых изменений при КТ в этих случаях, очевидно, связано с техническими трудностями обнаружения очагов небольшого размера и очагов в стволе головного мозга [13]. Очаговые изменения головного мозга при КТ, по данным других исследователей [23], отсутствуют у 23—43% пациентов с АФС и ЦВЗ. Некоторая неоднородность данных объясняется особенностями контингента обследованных, в первую очередь долей больных

с преходящими НМК, при которых, как правило, очаговые изменения мозга при КТ отсутствуют.

Инфаркты мозга при КТ у большинства больных с вторичным АФС и СКВ обнаруживаются в полушариях мозга, причем они располагаются чаще субкортикально, чем поверхностно. Инфаркты мозга обычно средние или небольшие, реже большие. Ряд исследователей также отмечает, что инфаркты мозга имеют преимущественно средние или небольшой размер [23, 24]. В некоторых случаях небольшие инфаркты мозга у больных с антителами к ФЛ являются случайной находкой при КТ, т. е. клинически они развиваются бессимптомно, что в целом характерно для инфарктов небольшого размера, особенно расположенных вне зон, функционально значимых для двигательных и речевых функций.

Наряду с очаговым поражением мозга иногда выявляют его диффузные изменения. Так, расширение субарахноидальных пространств полушарий мозга или боковых желудочков (обычно умеренное) обнаруживается при КТ в 5—61% случаев [11, 21]. Расширение субарахноидальных пространств с расширением желудочковой системы и базальных цистерн у больных с СКВ без явной клинической неврологической симптоматики может свидетельствовать о субклинической церебральной патологии.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) по сравнению с КТ головного мозга имеет большие разрешающие возможности для обнаружения инфарктов небольшого размера, расположенных как в коре, так и субкортикально. Иногда МРТ выявляет очаговые изменения у больных с преходящими НМК или малыми инсультами, у которых при КТ они не определяются.

Уточнить природу небольших очагов в белом веществе головного мозга у больных с АФС и ЦВЗ бывает сложно. Внешне эти нарушения могут напоминать очаги демиелинизации при рассеянном склерозе. Их происхождение нужно оценивать только с учетом клинических и лабораторных данных. При этом молодой возраст больных, быстрый регресс неврологической симптоматики или бессимптомное развитие очагов в белом веществе головного мозга не должны быть аргументом в пользу рассеянного склероза, так как эти же особенности характерны и для больных с АФС. Небольшие очаги в белом веществе головного мозга при АФС могут быть не только ишемической природы, но и обусловлены первичным, иммунологически детерминированным повреждением вещества мозга [3].

В ряде исследований при КТ, МРТ головного мозга наблюдалась следующая картина: умеренная атрофия коры головного мозга, наличие кист с наиболее частой локализацией в медиальных отделах височных долей; корреляция некоторых клинических симптомов с очаговым поражением головного мозга.

УЗИ артерий мозга, церебральная ангиография

УЗИ сонных артерий с высоким разрешением, позволяющее выявить атеросклеротические бляшки, оценить толщину комплекса интима-медиа (КИМ) и диаметр сонных артерий, является одним из наиболее чувствительных и специфичных методов раннего выявления атеросклеротического поражения сосудов и риска сердечно-сосудистых катастроф. Так, увеличение толщины КИМ общей сонной артерии на каждые 0,1 мм сопряжено с повышением риска развития ИМ на 11%. В недавнем исследовании M.J. Roman и соавт. [25], в котором участвовало 180 пациентов с СКВ и 180 лиц контрольной группы, обнаружены достоверное увеличение толщины КИМ при СКВ (0,67 мм) по сравнению с контролем (0,62 мм; $p<0,002$) и высокая частота атеросклеротических бляшек (37% — при СКВ и 16% — в контроле, $p<0,001$). При этом каких-либо различий в частоте «традиционных» факторов риска не отмечено. По данным J. Font и соавт. [8], обследовавших 60 больных СКВ и 20 больных с АФС, толщина КИМ у этих пациентов не различалась, а частота атеросклеротических бляшек при СКВ была выше, чем у больных АФС или здоровых лиц и коррелировала с индексом повреждения SLICC и длительностью заболевания. Толщина КИМ и наличие бляшек не были связаны со стандартными факторами риска, активностью болезни, лечением ГК, аминохинолиновыми препаратами, поражением почек, уровнем анти-ДНК и антител к ФЛ [9].

По данным P.G. Vlachoyinnopoulos и соавт. [26], у пациентов с СКВ и СКВ в сочетании с АФС чаще, чем у больных РА или здоровых, обнаруживают атеросклеротические бляшки в сонных и бедренных артериях ($p=0,042$ и $p=0,016$ соответственно). У пациентов с АФС и СКВ без АФС частота выявления бляшек была примерно одинаковой. Статистически значимых различий в толщине КИМ, а также наличии стандартных факторов риска и нарушений липидного обмена не выявлено. Статистический анализ показал, что наличие АФС или СКВ увеличивает риск атеросклеротического поражения сосудов в 4,35 раза, в то время как выявление антител к ФЛ или ГП 1 не связано с повышенным риском атеросклероза.

J. Romero-Diaz и соавт. [27] исследовали в динамике изменение толщины КИМ у 74 больных СКВ. Они установили, что толщина КИМ статистически значимо увеличивается через 1 год наблюдения, а через 2 года у части пациентов выявляются ранее отсутствовавшие атеросклеротические бляшки. Увеличение толщины КИМ было связано с приемом преднизолона, уровнем общего холестерина, липопротеидов низкой плотности и активностью СКВ, определенной с помощью индекса SLEDAI.

Типичной чертой НМК при АФС (в том числе при СКВ) является их связь с поражением интракраниальных артерий различного диаметра, а не экстракраниальных сосудов. Так, по данным Л.А. Калашниковой [3], ни у одного больного при УЗИ магистральных артерий головы не обнаружено окклюзий или гемодинамически значимых (>70%) стенозов экстракраниального отдела внутренних сонных либо позвоночных артерий. В отличие от этого они имелись у 17% больных молодого возраста без антител к ФЛ ($p<0,01$).

Окклюзии интракраниальных артерий различного диаметра (ветви или основные стволы главных мозговых артерий, редко — интракраниальный отдел внутренней сонной артерии) выявлялись при церебральной ангиографии в 58% случаев, что статистически достоверно чаще, чем у больных молодого возраста без антител к ФЛ (33%). Развитие окклюзий на уровне интра-, а не экстракраниальных артерий у больных молодого возраста с антителами к ФЛ и острым НМК отметили P. Nencini и соавт. (1992). При ангиографическом исследовании авторы обнаружили окклюзии или стенозы главных мозговых артерий либо их ветвей у 38% больных с антителами к ФЛ. В отличие от этого у больных того же возраста с НМК, но без антител к ФЛ чаще выявляли поражение экстракраниальных (76%), чем интракраниальных (26%) артерий.

Takeda NYCOMED

Nycomed: a Takeda Company

АКТОВЕГИН®

энергия жизни

Антигипоксант и антиоксидант, применяющийся в комплексной терапии неврологических, метаболических и хирургических заболеваний, а также их осложнений

- **Метаболические и сосудистые заболевания головного мозга (инсульт, черепно-мозговая травма, различные формы недостаточности мозгового кровообращения, деменция).**
- **Диабетическая полиневропатия.**
- **Периферические сосудистые, метаболические нарушения и их последствия.**
- **Заживление ран (трофические нарушения кожи, язвы, синдром диабетической стопы, пролежни, обморожения).**

Сочетается с применением наружных форм Актовегина: 20% гель, 5% крем, 5% мазь.

Краткая информация по медицинскому применению препарата Актовегин:

Регистрационные номера: ПН 14635/01 от 26.02.08; ПН 014635/01 от 19.11.10; ПН 014635/04 от 19.12.07; ПН 014635/04 от 26.11.10; ПН 14635/03 от 19.12.07; ПН 14635/03 от 11.01.10; ПН 14635/03 от 18.10.10; ПН 014635/02 от 14.03.08. **Торговое название** – Актовегин. **Активное вещество**: депротеинизированный гемодериват крови телят.

Формы выпуска: раствор для инъекций – 40 мг/мл, ампулы по 2 мл, 5 мл, 10 мл; раствор для инфузий – 4 мг/мл и 8 мг/мл в растворе натрия хлорида 0,9% 250 мл; 4 мг/мл в растворе декстрозы 250 мл. **Показания:** метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (в том числе ишемический инсульт, черепно-мозговая травма, различные формы недостаточности мозгового кровообращения, деменция); периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия (артериальная ангиопатия, трофические язвы); заживление ран (язвы различной этиологии, трофические нарушения, пролежни, ожоги, нарушения процессов заживления ран); профилактика и лечение лучевых поражений кожи и слизистых оболочек при лучевой терапии. **Противопоказания:** гиперчувствительность к препарату Актовегин или аналогичным препаратам, декомпенсированная сердечная недостаточность, отёк лёгких, олигурия, задержка жидкости в организме. С осторожностью: гиперхлоремия, гипернатриемия. Побочное действие: аллергические реакции (кожная сыпь, гиперемия кожи, гипертермия) вплоть до анафилактического шока. В связи с возможностью возникновения анафилактической реакции рекомендуется проводить тест – 2 мл до начала инъекции, инфузии. **Способ применения и дозы:** до 5 мл возможно внутримышечное введение, от 200 до 2000 мг (250–500 мл) вводят внутривенно капельно медленно (2 мл/мин). В таблетках – по 1–2 таблетки 3 раза в сутки перед едой. Дозы зависят от степени тяжести и выраженности симптомов каждого конкретного заболевания. Продолжительность лечения зависит от индивидуального назначения. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

Информация для специалистов здравоохранения.
ООО «Никомед Дистрибъюшн Сентэ»: 119048, г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1.
Телефон: +7 (495) 933 55 11, Факс: + 7 (495) 502 16 25

www.actovegin.ru
www.nycomed.ru

Дата выпуска рекламы: ноябрь 2011.

Согласно данным кооперативного исследования, проведенного в США [3], поражение интракраниальных артерий наблюдается в 39% и экстракраниальных — в 22% случаев. Более частое вовлечение в патологический процесс экстракраниальных, а не интракраниальных артерий отмечено в одной из ранних работ R. Brey и соавт., тогда как в последней публикации этих авторов указано на типичность интракраниальных тромбозов [23].

У 26—37% больных разного возраста с антителами к ФЛ (при СКВ) при церебральной ангиографии патологические изменения не выявляются [19, 23], как и у 42—54% пациентов молодого возраста с антителами к ФЛ и ЦВЗ [13, 23]. Отсутствие изменений при ангиографическом исследовании может быть обусловлено поражением интракраниальных артерий небольшого диаметра, визуализация которых при ангиографии затруднена. Другой потенциальной причиной может быть лизис тромба, наступивший до проведения ангиографии. Последняя возможность подтверждена повторными ангиографическими исследованиями: стенозы или окклюзии средней мозговой либо внутренней сонной артерии, которые обнаруживали в остром периоде инсульта, через 2—3 года не выявлялись [11, 23].

Подходы к терапии ЦВЗ у больных СКВ

Лечение ЦВЗ при СКВ должно базироваться на следующих принципах: 1) коррекция факторов риска (активность СКВ, уровень АД, дислипидемия и др.); 2) профилактика тромботических осложнений (дезагрегантная и/или антикоагулянтная терапия); 3) нейропротекция (цитопротекция) [26].

Хотелось бы остановиться на особенностях применения нейропротекторов. Группа нейропротекторов достаточно разнообразна. Ключевыми эффектами их применения являются: 1) улучшение доставки и использования кислорода и глюкозы клетками различных систем и органов, в первую очередь клетками мозга; 2) замещение необходимых нейротрансмиттеров; 3) опосредованное улучшение реологических и вазодилатирующих параметров.

Одним из наиболее известных и широко используемых нейропротекторов является актовегин. Актовегин оказывает мультимодальное действие, связанное преимущественно с органонезависимым влиянием на метаболизм клеток. Препарат увеличивает потребление и использование кислорода, а также усиливает поступление в клетки глюкозы. Благодаря этому актовегин активирует энергетический метаболизм, усиливает окислительные процессы, сдвигая баланс в сторону окисления. При этом возрастает содержание высокоэнергетических фосфатов (например, АТФ и креатинфосфата).

Разнообразные эффекты, оказываемые актовегином на различные органы и системы, предопределяют его быстрое благоприятное воздействие на ЦНС. В недавно завершенном исследовании актовегин продемонстрировал дозозависимое защитное действие в отношении первичных нейронов у крыс (*in vitro*); результаты позволили предположить возможную роль актовегина в защите нейронов от апоптоза и снижении оксидативного стресса [28]. Учитывая, что ЦВЗ при СКВ сопровождаются выраженными нарушениями когнитивных функций, можно ожидать высокую эффективность применения актовегина у данной категории пациентов, что доказывают многочисленные исследования препарата при когнитивной недостаточности. При изучении эффективности влияния актовегина на когнитивные функции у лиц пожилого и старческого возраста было выявлено, что уже через 2 нед после начала терапии отмечалось статистически значимое улучшение памяти, внимания и мышления. Клиническое улучшение состояния когнитивных функций, по данным нейропсихологического тестирования, сопровождается нормализацией ЭЭГ и увеличением амплитуды вызванного когнитивного потенциала P300, причем даже разовое введение препарата приводило к улучшению электрофизиологических показателей функции головного мозга. В нескольких двойных слепых плацебоконтролируемых рандомизированных исследованиях оценивали действие актовегина у больных с легкой или умеренной деменцией. Подтверждено, что после перорального приема препарата в дозе 2 таблетки (400 мг) 3 раза в сутки в течение 8 нед статистически значимо возрастала скорость психических процессов [29, 30].

Для усиления эффекта актовегина предлагается сочетать его с другими нейропротекторами. Так, назначение цераксона (цитиколина натрия, ингибирующего действие фосфолипаз, восстанавливающего поврежденные клеточные мембраны и улучшающего холинергическую передачу) и актовегина было проанализировано в исследованиях отечественных авторов. Наблюдался взаимопотенцирующий эффект этих препаратов. С позиции нейрофармакологии для реализации эффектов цераксона (которые протекают на мембранах клеток и являются энергозависимыми) требуются высокоэнергетические фосфаты, которые образуются при воздействии актовегина. Исходя из этого можно сделать вывод, что такая комбинация обладает взаимодополняющим потенцирующим и защитным эффектом в отношении клеток мозга в условиях ишемии [31].

Таким образом, ЦВЗ занимают значительное место среди поражений систем и органов у больных СКВ. Для их коррекции целесообразно использовать препараты, воздействующие на факторы риска, дезагреганты и нейропротективные средства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Яхно Н.Н., Штульман Д.Р. Болезни нервной системы: Рук-во для врачей. М.: Медицина, 2001; 744.
2. Насонова В.А. Системная красная волчанка. М.: Медицина, 1972; 230 с.
3. Калашникова Л.А. Неврология антифосфолипидного синдрома. М.: Медицина, 2003; 256 с.
4. Ellis S.G., Verity M.A.M Semin. Arthr Rheum 1979; 30:238—9.
5. Беккер Г.Т. Нейролюпус. Морфологические изменения в мозге. Журн невропатол и психиатр 1980;12:1770—4.
6. Ford S., Kennedy L., Ford P.H. Clinicopathologic correlations of antiphospholipid antibodies. Arch Pathol Lab Med 1994;118:491—5.
7. Szpak G.M., Kuczynska-Zardzewialy A., Popow J. Brain vascular changes in the case of primary antiphospolipid syndrome. Folia Neuropathol 1996; 4:92—6.
8. Westerman E.M., Miles J.M., Backonja M. et al. Neuropathologic findings in multi-infarct dementia associated with anticardiolipin antibodies. Evidence of endothelial injury as the primary event. Arthr Rheum 1992;35:1038—41.
9. Coull B.M., Goodnight S.H. Antiphospholipid antibodies, prethrombotic state, and stroke. Stroke 1990;21:1370—4.
10. Futrell N., Asherson R.A., Lie J.T. Probable antiphospholipid syndrome with recanalization of occluded blood vessels

mimicking proliferative vasculopathy. Clin Exp Rheumatol 1994;12:230—1.
11. Hughson M.D., McCarty G.A., Brumback R.A. Spectrum of vascular pathology affecting patientse with the antiphospholipid syndrome. Human Pathol 1995;26:716—24.
12. Leach I.H., Lennox G., Jaspan T. et al. Antiphospholipid antibodies syndrome presenting with complex partial seizures and transient ischemic attacks due to widespread small cerebral arterial thrombosis. Neuropatholog Applied Neurobiolog 1989;15:579—84.
13. Калашникова Л.А., Насонов Е.Л., Александрова Е.Н. и др. Антитела к фосфолипидам и ишемические нарушения мозгового кровообращения в молодом возрасте. Журн невропатол и психиатр 1997;6:59—65.
14. Калашникова Л.А., Насонов Е.Л., Кошелева Н.М. и др. Сосудистые головные боли и антитела к фосфолипидам. В кн.: Патофизиология и фармакология боли (экспериментальные и клинические аспекты): Тез. докл. I конференции Российской ассоциации по изучению боли (19—21 окт. 1993 г.). М., 1993; 84.
15. Devinsky O., Petito C., Alonso D. Clinical and neuropathological findings in systemic lupus erythematosus; the role of vasculitis, heat emboli and thrombotic purpura. Ann Neurol 1988;23:380—4.
16. Hughson M.D., McCarty G.A., Sholer C. et al. Thrombotic cerebral arteriopathy in patients with antiphospholipid syndrome. Modern Pathology 1993;6:544—63.
17. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. М.: Литтерра, 2004; 440.
18. Bruce I.N., Gladman D.D., Urowitz M.B. Premature atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. Rheum Dis Clin North Amer 2000;26:257—78.
19. Levine S., Deegan M.J., Futrell N. et al. Cerebrovascular and neurological disease associated with antiphospholipid antibodies: 48 cases. Neurology 1990;40:1181—9.
20. Asherson R.A., Derksen R.H.W.M., Harris E.N. et al. Chorea systemic lupus erythematosus and «lupus-like» disease: association with anti phospholipid antibodies. Sem Arthr Rheum 1987;16:253—9.
21. Спирин Н.Н. Нейромоторный аппарат, вегетативная нервная система и неспецифические структуры головного мозга при системных васкулитах: Дисс. ... докт. мед. наук. Ярославль, 1994; 280 с.
22. McHugh N.J., Maymo J., Skinner R.P. et al. Anticardiolipin antibodies, livedo reticularis and major cerebrovascular and renal disease in systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 1988;47:110—5.
23. Brey R., Hart R., Sherman D. et al. Antiphospholipid antibodies in cerebral ischemia in young people. Neurology 1990;40:1190—6.
24. Briley D.P., Coull B.M., Goodnight S.N. Neurological disease associated with antiphospholipid antibodies. Ann Neurol 1989;25:221—7.
25. Roman M.J., Shanker B.-A., Davis A. et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. N Engl J Med 2003;349:2399—406.
26. Vlachoyinnopoulos P.G., Kanellopoulos P.G., Ioannidis J.P.A. et al. Atherosclerosis in premenopausal women with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus. Rheumatology 2003;42:645—51.
27. Romero-Diaz J., Barragan-Campos H., Romero C. et al. Atherosclerotic vascular disease in systemic lupus erythematosus. Yearly progression of the carotid intima-media thickness in the inception cohort. ACR/ARHP Annual Scientific Meeting, October 24—28, 2003; 896 (abst).
28. Buchmayer F et al. Wien Med Wochenschr 2011;161:80—8.
29. Строков И.А., Афонина Ж.А., Строков К.И. и др. Актовегин в лечении заболеваний нервной системы. РМЖ 2008;12:1665—70.
30. Михайлова Н.М. Актовегин в коррекции когнитивных расстройств у пожилых пациентов. РМЖ 2011;15:966—9.
31. Шамалов Н.А., Стаховская Л.В., Шетова И.М. и др. Исследование безопасности и эффективности комбинированной терапии цитиколином и актовегином больных в остром периоде ишемического инсульта. Журн неврол и психиатр 2010;9(2):13—7.

Возможные причины неэффективности генно-инженерных биологических препаратов при ревматоидном артрите и пути ее предотвращения

Н.В. Чичасова

Кафедра ревматологии ФППОВ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) заняли прочное место в лечении ревматоидного артрита (РА). Отбор больных для такого лечения проводится в соответствии с международными и отечественными рекомендациями. Вопрос о присоединении ГИБП к терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) ставится после неадекватного ответа на терапию двумя базисными препаратами, одним из которых должен быть метотрексат. Назначение ингибиторов ФНО α в качестве первого лечебного средства показано только при высокой активности РА. Четких предикторов эффективности ГИБП мало. Отмечено, что в соответствии с принципами программы «Treatment to Target» лечение РА проводится под контролем количественных показателей, оцениваемых у больных с высокой/умеренной активностью ежемесячно, при отсутствии ремиссии (или альтернативной цели – низкой активности) через 3 мес решается вопрос о коррекции терапии. В рутинной практике при появлении эффекта ГИБП, который у многих больных наблюдается в первые недели лечения, нередко начинают отменять симптоматические препараты, а подчас и снижать дозу или отменять БПВП, что может привести к нарастанию симптомов артрита и ошибочно интерпретируется как недостаточная эффективность или отсутствие эффекта ГИБП.

Существуют объективные причины возможной неэффективности ГИБП. Достоверным предиктором ответа на ингибиторы ФНО α является исходная экспрессия ФНО α клетками синовиальной оболочки. Важно также учитывать характер предшеству-