

НЕВРОЛОГИЯ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

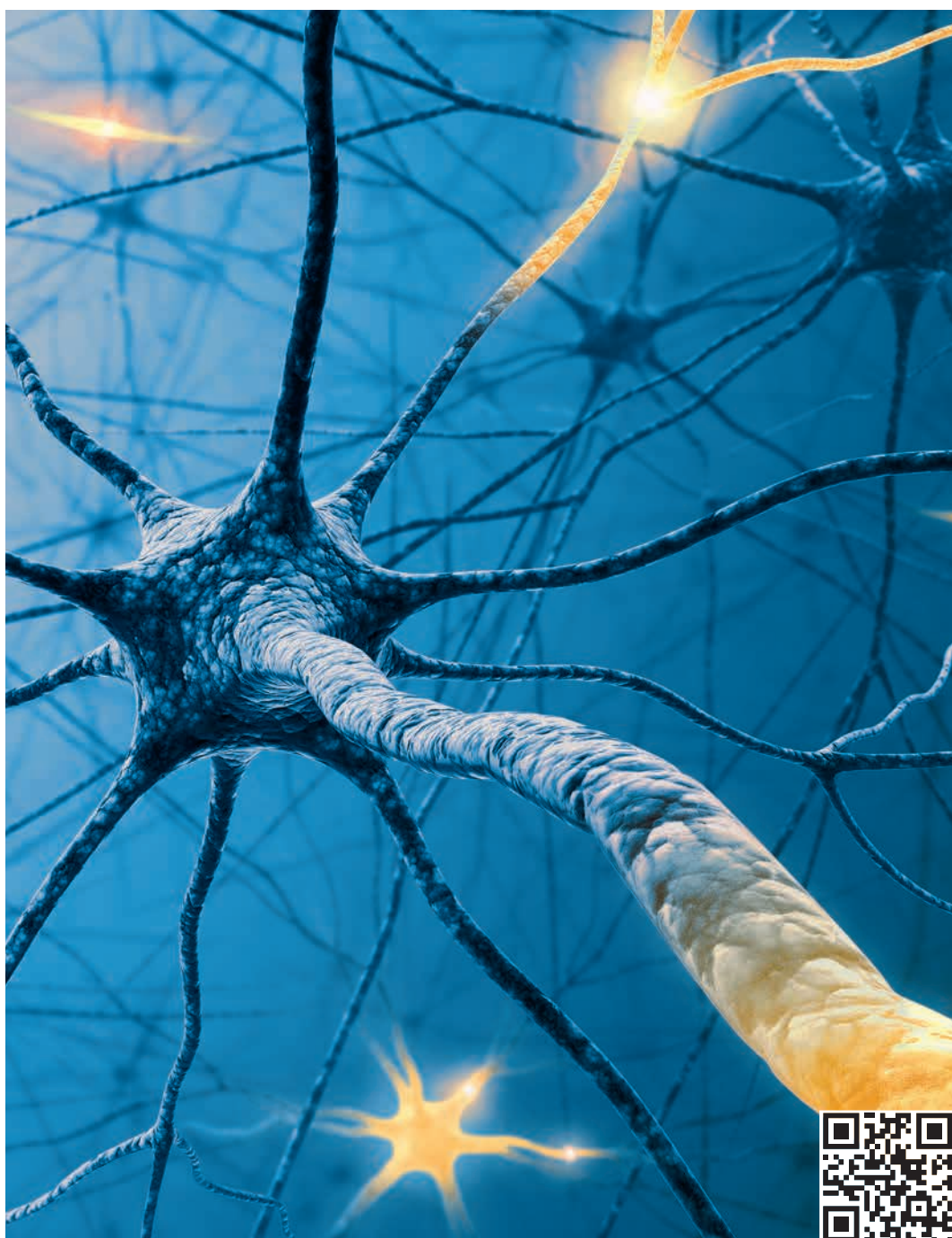
О роли нарушений обмена серотонина в изменении психоэмоционального статуса при развитии нарушений равновесия и обострений атопического дерматита

ОБЗОРЫ

Пути поражения мозгового вещества, приводящие к развитию когнитивных нарушений, у пациентов с ожирением

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

Проблема выбора оптимального диагностического инструмента при редких генетических заболеваниях (нейрональный цероидный липофусциноз 6-го типа и некототическая глициновая энцефалопатия)



Бупирон таблетки 10 мг № 60

СПИТОМИН®

Анксиолитик с антидепрессивным действием



Действие бупирона развивается постепенно. Терапевтический эффект начинает проявляться между 7-м и 14-м днями терапии, а максимальный эффект достигается только примерно через 4 недели после начала лечения.

Схема приема Спитомина¹

День приема	Суточная доза	Утро	...	Вечер
1-2 день	15 мг	●		●
3-4 день	20 мг	●		●
5-6 день	25 мг	●		●
7-8 день	30 мг	●	●	●
...	Максимальная 60 мг	●	●	●

Бупирон обычно хорошо переносится. Побочные эффекты, если они наблюдаются, обычно возникают в начале курса лечения и при дальнейшем приеме препарата исчезают. В некоторых случаях необходимо снижение дозы.



1. Инструкция по медицинскому применению ЛП Спитомин (таблетки), РУ П N013159/01

Инструкция ЛП Спитомин (таблетки)



Грандаксин®

Таблетки 50 мг №20 и №60

ТОФИЗОПАМ

АНКСИОЛИТИК И ВЕГЕТОКОРРЕКТОР БЕЗ СЕДАЦИИ И МИОРЕЛАКСАЦИИ¹

Показан для лечения¹:
тревожных, вегетативных, психосоматических расстройств, сопровождающихся эмоциональным напряжением, апатией, усталостью и подавленным настроением

- ▶ не обладает седативным, снотворным, миорелаксирующим и противосудорожным действием
- ▶ не оказывает неблагоприятного действия на память, психомоторную и когнитивную функции
- ▶ не вызывает развитие физической или психической зависимости при длительном применении



Инструкция ЛП Грандаксин (таблетки)



РУ: ЛП-№(000172)-(РГ-РУ)
1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Грандаксин

2 000001 34 18 03_27.04.2023 Реклама

Организация, принимающая претензии потребителей: ООО «ЭГИС-РУС», 121552, г. Москва, ул. Ярцевская, д.19, блок В, этаж 13 Тел.: (495) 363-39-66, e-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

PMJ

№ 3, 2023

Учредитель

ООО «Русский Медицинский Журнал»

Издатель и редакция

ООО «Медицина-Информ»

Адрес: 1117628, г. Москва, ул. Ратная, д. 8

Телефон: (495) 545-09-80, факс: (499) 267-31-55

Электронная почта: postmaster@doctormedia.ru

URL: <http://www.rmj.ru>**главный редактор**

А.Д. Каприн

шеф-редактор

Ж.Г. Оганезова

медицинские редакторы

М.В. Челюканова

Л.С. Ладенкова

редактор-корректор

Т.В. Дека

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

М.М. Андрианова

Ю.Д. Путятова

дизайн

Д.Б. Баранов

Ю.М. Тарабрина

отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

**техническая поддержка
и версия в Интернет**

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электроставская, д. 20, стр. 3

Тираж 50 000 экз. Заказ № 329936

Распространяется по подписке (индекс 57972)

Зарегистрировано Федеральной службой по надзору
в сфере связи, информационных технологий и массовых
коммуникаций (Роскомнадзором)Свидетельство о регистрации средства
массовой информации

ПИ №ФС77-73421 от 03 августа 2018 года

Журнал является научным изданием для врачей,
в связи с чем на него не распространяются требования
Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ
«О защите детей от информации,
причиняющей вред их здоровью и развитию»За содержание рекламных материалов редакция
ответственности не несетОпубликованные статьи не возвращаются
и являются собственностью редакции**Правила оформления статей**, представляемых
к публикации в «PMJ», указаны на сайте
<https://www.rmj.ru>Мнение редакции не всегда совпадает
с мнениями авторовПолная или частичная перепечатка материалов без
письменного разрешения редакции не допускается

Цена свободная

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных
изданий ВАК и включен в РИНЦ

Импакт-фактор РИНЦ 2020 – 0,426

▲ – на правах рекламы

Дата выхода в свет

28.04.2023

Главный редактор номера — д.м.н. П.Р. Камчатнов

Содержание

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**Сравнительный анализ показателей
нейропсихологического статуса
и содержания серотонина в сыворотке
крови у пациентов с расстройствами
равновесия***И.И. Бородулина, Ю.В. Каракулова,
А.М. Еловигов*

4

**Особенности психоэмоционального
статуса у больных атопическим
дерматитом***Д.А. Мухачева, К.И. Разнатовский,
А.В. Соболев*

10

ОБЗОРЫ

Пентоксифиллин при сосудистой патологии*А.В. Чупин, Н.В. Пизова,
Д.А. Коршунов*

15

**Пациент с ожирением:
фокус на когнитивное здоровье***Е.В. Екушева, Ф.Х. Дзгоева,
К.П. Тужигов*

21

**Хондрогард® (хондроитина сульфат)
в терапии пациентов с остеоартритом
и коморбидными заболеваниями***О.А. Шавловская, О.А. Громова,
И.Д. Романов, И.А. Бокова*

26

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

**Рефлекторные асистолические синкопе
(клиническая лекция)***А.С. Котов, К.В. Фирсов*

31

**Клинический опыт ведения пациентов
с тревожным расстройством***П.В. Аронов, Г.Н. Бельская,
И.А. Никифоров*

35

**Нейрональный цероидный
липофусциноз 6-го типа:
клиническое наблюдение***Л.М. Щугарева, О.В. Потешкина,
Е.Л. Думов*

39

**Редкое метаболическое заболевание —
некетотическая глициновая энцефалопатия
у новорожденного ребенка***Н.Х. Габитова, И.Н. Черезова,
Н.Р. Валеева*

45

СОБЫТИЯ

**Симпозиум «Коморбидный пациент
на приеме у невролога.
Вопросы и решения»**

49

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Каприн А.Д., академик РАН, д.м.н., профессор

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Бабанов С.А., д.м.н., профессор, зав. каф. профессиональных болезней и клинической фармакологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара

Гладышев Д.В., д.м.н., зам. глав. врача по хирургии СПб ГБУЗ «Городская больница №40», Санкт-Петербург

Древаль А.В., д.м.н., профессор, зав. каф. эндокринологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Дутов В.В., д.м.н., профессор, зав. каф. урологии ФУВ, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Ефремов Е.А., д.м.н., зав. отделом андрологии и репродукции человека НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

Заплатников А.Л., д.м.н., профессор, зав. каф. неонатологии, кафедра педиатрии, проректор по учебной работе, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

Иванов С.А., д.м.н., профессор, директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск

Карпов А.М., д.м.н., профессор, зав. каф. психотерапии и наркологии КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань

Карпов Ю.А., д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва

Кириенко А.И., академик РАН, д.м.н., профессор, кафедра факультетской хирургии №1 ЛФ ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Куташов В.А., д.м.н., профессор, зав. каф. психиатрии и неврологии ИДПО ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж

Лещенко И.В., д.м.н., профессор, кафедра физиотерапии и пульмонологии ФПК и ПП ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург

Логутова Л.С., д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ГБУЗ МО МОНИИАГ, Москва

Максимов М.Л., д.м.н., профессор, декан факультета профилактической медицины и организации здравоохранения ФГБОУ ВО РМАНПО Минздрава России, Москва

Маркова Т.П., д.м.н., профессор, кафедра клинической иммунологии и аллергологии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

Минушкин О.Н., д.м.н., профессор, зав. каф. гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «ЦГМА», Москва

Олисова О.Ю., д.м.н., профессор, зав. каф. кожных болезней, ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Пирадов М.А., академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

Свистушкин В.М., д.м.н., профессор, зав. каф. болезней уха, горла и носа ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Чичасова Н.В., д.м.н., профессор, кафедра ревматологии ИПО, ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Чурюкина Э.В., к.м.н., доцент, начальник отдела аллергических и аутоиммунных заболеваний ФГБОУ ВО РостГМУ, Ростов-на-Дону

Яковлев С.В., д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии №2 ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Аведисова А.С., д.м.н., профессор, руководитель отдела терапии психических и поведенческих расстройств ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва

Анциферов М.Б., д.м.н., профессор каф. эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, Москва

Арутюнов Г.П., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, общей физиотерапии и лучевой диагностики ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Барбараш О.Л., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ НИИ КПССЗ, Кемерово

Бельская Г.Н., д.м.н., профессор, зав. каф. неврологии ФПИДПО ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск

Галимова Е.С., д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа

Геппе Н.А., д.м.н., профессор, зав. каф. детских болезней ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Игнатова Г.Л., д.м.н., профессор, зав. каф. терапии ФПИДПО ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск

Колобухина Л.В., д.м.н., профессор, руководитель лаборатории респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарственных средств Института вирусологии им. Д.И. Иванова ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи», Москва

Козлов Р.С., д.м.н., профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Смоленск

Кривобородов Г.Г., д.м.н., профессор, кафедра урологии и андрологии ЛФ ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Парфенов А.И., д.м.н., профессор, руководитель отдела патологии кишечника ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ, Москва

Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, зам. директора по научной и координационной работе ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» Минздрава России, Санкт-Петербург

Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, Москва

Строкова Т.В., д.м.н., профессор РАН, зав. отделением педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии Клиники ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Москва

Туровский А.Б., д.м.н., заместитель главного врача по медицинской части ГКБ им. В.В. Вересаева ДЗМ, Москва

Фриго Н.В., д.м.н., заместитель директора по научной работе ГБУЗ «МНПЦДК ДЗМ», Москва

Хасанов Р.Ш., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор Приволжского филиала ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Казань

Шляпников С.А., д.м.н., профессор, руководитель Городского центра тяжелого сепсиса ГБУ ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург

Шостаков Н.А., д.м.н., профессор каф. факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова, ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Уважаемые коллеги!

По сложившейся традиции в очередном номере нашего журнала рассматриваются различные проблемы неврологии, психиатрии и смежных дисциплин.

Открывает номер статья, посвященная изучению патогенеза расстройств равновесия, в частности роли нарушений обмена серотонина (И.И. Бородулина и соавт.). Результаты оригинального исследования позволяют предполагать существование ряда общих механизмов развития эмоциональных расстройств и нарушений равновесия. Роль серотонина показана в работе по проблеме изучения психоэмоционального статуса у больных атопическим дерматитом (Д.А. Мухачева и соавт.): установлена связь психоэмоциональных нарушений с обострением кожного процесса и уровнем серотонина в сыворотке крови, определение концентрации которого может иметь диагностическое и прогностическое значение.

Ведение пациентов с цереброваскулярными заболеваниями всегда требует от врача-клинициста особо тщательного подхода к терапии, так как и клинический опыт, и результаты большого числа клинических исследований указывают на то, что у этих пациентов нередко поражены сосуды и других сосудистых бассейнов. Это определяет важность использования эффективных и безопасных препаратов, способных улучшить течение патологического процесса на системном уровне. Одному из таких препаратов, пентоксифиллину, посвящена работа А.В. Чупина и соавт., в которой проанализирован зарубежный и отечественный опыт его применения в повседневной практике.

Одной из важных характеристик современного общества является высокая коморбидная отягощенность. В связи с этим с каждым годом все активнее ведется изучение особенностей течения различных заболеваний в зависимости от сопутствующей патологии. Одно из направлений — связь ожирения и когнитивных нарушений — рассматривается в статье Е.В. Екушевой и соавт. Результаты анализа механизмов формирования избыточной массы тела позволили авторам определить основные пути поражения мозгового вещества, приводящие к когнитивным нарушениям. Полученные данные могут быть положены в основу поиска лекарственных препаратов для лечения таких пациентов. Другой аспект, связанный с лечением коморбидных пациентов, — влияние фармакотерапии, назначаемой по поводу одного заболевания, на течение сопутствующих. Детальному анализу фармакологических и клинических эффектов хондроитина сульфата у пациентов с остеоартритом и коморбидными заболеваниями посвящена статья О.А. Шавловской и соавт. Полезной для клинициста будет лекция, посвященная рефлекторным асистолическим синкопе (А.С. Котов, К.В. Фирсов). Авторами рассматриваются основные патогенетические механизмы данного состояния, приводится современная классификация обморочных состояний, особое внимание уделено дифференциальной диагностике с другими, сходными по клиническим проявлениям состояниями.

Несомненный интерес вызывают публикации, посвященные проблемам неврологии детского возраста. В представленных работах продемонстрированы современные возможности точной диагностики крайне редко встречающихся заболеваний. Показана возможность проведения патогенетической терапии с учетом правильно установленного диагноза. Несомненно, что значимость правильной диагностики генетически детерминированных заболеваний будет неуклонно возрастать вследствие появления новых лекарственных препаратов для лечения пациентов с редкими заболеваниями. Л.М. Шугаревой и соавт. представлено клиническое наблюдение нейронального цероидного липофуциноза 6-го типа. В статье подробно обсуждается проблема выбора оптимальных диагностических инструментов — селективных панелей (наборы для молекулярно-генетической диагностики группы заболеваний) и полноэкзомного секвенирования. В статье Н.Х. Габитовой и соавт. представлено описание другого редкого метаболического заболевания — некотической глициновой энцефалопатия у новорожденного. Своевременная диагностика данного состояния может обеспечить правильный выбор лечебной тактики и значительное улучшение прогноза течения заболевания.

На страницах номера размещены материалы симпозиума «Коморбидный пациент на приеме у невролога. Вопросы и решения», в рамках которого обсуждалась проблема применения нейрометаболических препаратов у пациентов с хроническими поражениями центральной нервной системы. Высказанные участниками симпозиума положения позволяют глубже раскрыть механизмы действия ряда лекарственных препаратов, более точно определить точку их приложения и понять, кто из пациентов получит максимальную пользу от применения этих лекарственных средств. Надеемся, что представленные материалы окажутся интересными для читателей и полезными в повседневной врачебной деятельности.

Поздравляем всех с Днем Победы! Желаем здоровья, успехов, радости.



Сравнительный анализ показателей нейропсихологического статуса и содержания серотонина в сыворотке крови у пациентов с расстройствами равновесия

И.И. Бородулина^{1,2}, д.м.н. Ю.В. Каракулова¹, д.м.н. А.М. Еловиков¹

¹ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, Пермь

²ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница», Пермь

РЕЗЮМЕ

Введение: головокружение — один из самых распространенных симптомов в медицинской практике. Дискутируется вопрос о взаимодействии между вестибулярными и психологическими механизмами головокружений. Тревожно-депрессивные расстройства широко представлены в клинике нарушений равновесия.

Цель исследования: изучить особенности психоэмоциональной сферы и уровень серотонина в периферической крови у пациентов с различными нарушениями равновесия (системным и несистемным головокружением).

Материал и методы: в исследование включены 62 пациента: 47 — с периферической системной вестибулопатией (вертиго) и 15 — с жалобами на ощущение неустойчивости (несистемным головокружением). Группу контроля составили 15 здоровых лиц. Оценку психоэмоционального статуса и качества жизни проводили с использованием госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS), шкалы-опросника CES-D, теста Спилбергера — Ханина, опросника для выявления признаков изменений вегетативной нервной системы (ВНС), вестибулярного опросника качества жизни (VRBQ). Для дополнительной оценки состояния психоэмоциональной сферы исследовали содержание серотонина в сыворотке крови.

Результаты исследования: по шкале HADS у пациентов с вертиго выявлены признаки субклинически выраженной тревоги, признаки депрессии отсутствовали. У пациентов с неустойчивостью были признаки как клинически выраженной тревоги, так и депрессии. По шкале CES-D у пациентов с вертиго признаки депрессии не выявлены, а неустойчивость сопровождалась легкой депрессией. Тестирование тревожности показало умеренный уровень реактивной и личностной тревожности при вертиго, высокий уровень как личностной, так и реактивной тревожности у пациентов с неустойчивостью. Признаки изменений ВНС были в обеих группах. Показатели уровня серотонина в сыворотке крови пациентов достоверно отличались как от показателей группы контроля, так и между группами пациентов, оказавшись наиболее низкими в группе пациентов с несистемным головокружением.

Заключение: пациенты с нарушением равновесия испытывают симптомы тревоги и депрессии. Наиболее выражены тревожно-депрессивные расстройства у пациентов с несистемным головокружением. У пациентов с системным и несистемным головокружением снижен уровень серотонина в крови, что в ряде случаев коррелирует с расстройствами психоэмоциональной сферы.

Ключевые слова: психоэмоциональный статус, тревога, депрессия, нарушения равновесия, головокружение, серотонин.

Для цитирования: Бородулина И.И., Каракулова Ю.В., Еловиков А.М. Сравнительный анализ показателей нейропсихологического статуса и содержания серотонина в сыворотке крови у пациентов с расстройствами равновесия. *PMЖ.* 2023;3:4–9.

ABSTRACT

Comparative analysis of indicators of neuropsychological status and serotonin content in blood serum in patients with balance disorders

I.I. Borodulina^{1,2}, Yu.V. Karakulova¹, A.M. Elovikov¹

¹Academician E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm

²Perm Regional Clinical Hospital, Perm

Background: dizziness is one of the most common symptoms in medical practice. The article discusses the issue of association between vestibular and psychological mechanisms of dizziness, where anxiety and depressive disorders are widely represented in the clinic of balance disorders.

Aim: to study the patterns of the psycho-emotional state and the peripheral serotonin content in patients with various balance disorders (systemic and non-systemic dizziness).

Patients and Methods: 62 patients were included in the study. 47 patients with peripheral systemic vestibulopathy (vertigo) and 15 patients with complaints of feeling lightheaded (non-systemic dizziness). The control group consisted of 15 healthy patients. Psycho-emotional state and life quality were assessed using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), the CES-D questionnaire scale, the Spielberger-Hanin test, a questionnaire for detecting change indicators in the autonomic nervous system (ANS), and the Vestibular Rehabilitation Benefits Questionnaire (VRBQ). For an additional assessment of the psycho-emotional state, the serotonin content in the blood serum was studied.

Results: according to the HADS, patients with vertigo had signs of subclinical anxiety and no signs of depression. Patients with instability had signs of both clinical anxiety and depression. According to the CES-D, no signs of depression were detected in patients with vertigo, and instability was accompanied by mild depression. Testing of the reactive and personal anxiety levels showed a moderate reactive and personal anxiety in vertigo, and a high level of both personal and reactive anxiety in patients with instability. There were signs of changes in the ANS in both groups. Serotonin content in the blood serum of patients significantly differed versus the control group and between groups of patients, being the lowest in the group with non-systemic vertigo.

Conclusion: patients with a balance disorder had signs of anxiety and depression. Anxiety and depressive disorders are most significant in patients with non-systemic dizziness. In patients with systemic and non-systemic dizziness, the serotonin content in the blood is reduced, which in some cases correlates with disorders of the psycho-emotional sphere.

Keywords: psycho-emotional state, anxiety, depression, balance disorders, dizziness, serotonin.

For citation: Borodulina I.I., Karakulova Yu.V., Elovikov A.M. Comparative analysis of indicators of neuropsychological status and serotonin content in blood serum in patients with balance disorders. *RMJ*. 2023;3:4–9.

ВВЕДЕНИЕ

Головокружение — один из наиболее частых симптомов, встречающихся в медицинской практике. Согласно данным литературы в мире около 5% населения страдает головокружениями различного генеза [1, 2], число пациентов с головокружением увеличивается ежегодно. Головокружение нередко приводит к изменению привычного образа жизни и значительному ухудшению ее качества, социальной дезадаптации, утрате трудоспособности, может стать причиной травм [3].

Головокружение — это комплекс психоэмоциональных и вегетативных реакций на нарушение пространственной ориентации организма и неправильное осознание положения собственного тела или иллюзия движения [4].

За верную интерпретацию положения и перемещения тела в пространстве ответственна статокинетическая система, которая представляет собой интегральную структуру, включающую вестибулярную, слуховую и зрительную функциональные системы, а также проприоцептивную систему, рецепторы которой, оценивая взаиморасположение сегментов человеческого тела и его координированное передвижение в пространстве, информируют корковые отделы чувствительности. Вестибулярная система, в свою очередь, объединяет вестибулярный аппарат (воспринимающую часть), вестибулярную порцию преддверно-улиткового нерва, комплекс вестибулярных ядер ствола мозга, зоны коры головного мозга в височной и теменной долях.

Вестибулярный аппарат представляет собой скопление нейроэпителиальных (волосковых) клеток — вестибулярных рецепторов, находящихся в преддверии и полукружных каналах лабиринта и воспринимающих изменения скорости движения головы, перемещения тела в пространстве [5]. Вестибулярный аппарат связан с мозжечком, ретикулярной формацией, вегетативной нервной системой (ВНС), органами-эффекторами.

С учетом разнообразия составляющих статокинетической системы и функциональных связей между ними существует несколько подходов к терминологии расстройств равновесия. Согласно одному из них головокружение рассматривают как синоним нарушения равновесия. В зависимости от того, поражение каких структур лежит в основе его развития, различают системные (вращательное, истинное, вестибулярное) и несистемные (предобморочные состояния, чувство неустойчивости, потеря чувства опоры) головокружения [6]. В соответствии с уровнем поражения вестибулярной системы системное головокружение подразделяют на центральное и периферическое.

Согласно другому подходу любое расстройство равновесия (как нарушение одной из составных частей статокинетической системы) можно разделить на головокружение (ощущение вращения, иллюзия движения) и неустойчивость (любые другие ощущения, отличные от ощущения вращения и иллюзии движения) [5]. Таким образом, второй подход к терминологии априори рассматривает понятие

«головокружение» как признак патологии исключительно вестибулярной системы на любом ее уровне.

Для классификации расстройств равновесия в настоящее время Обществом Барани предложена Международная классификация вестибулярных расстройств (The International Classification of Vestibular Disorders, ICVD) [7]:

Уровень I: клинические симптомы

- ♦ вращательное головокружение (вертиго);
- ♦ невращательное головокружение;
- ♦ нистагм;
- ♦ выпадение (дефицит) вестибуло-окулярного рефлекса;

- ♦ осциллопия;

- ♦ реакция отклонения глаз;

- ♦ другие.

Уровень II: синдромы

- ♦ острый вестибулярный синдром;
- ♦ эпизодический вестибулярный синдром;
- ♦ хронический вестибулярный синдром.

Уровень III: заболевания

♦ заболевания, классифицированные как первичные вестибулярные расстройства;

♦ вестибулярные симптомы заболеваний, классифицированные в других областях медицины.

Уровень IV: механизмы

- ♦ воспалительный;
- ♦ генетический;
- ♦ травматический;
- ♦ сосудистый;
- ♦ другие.

Отдельной категорией нарушений равновесия остаются функциональные расстройства, объединенные термином «персистирующее постурально-перцептивное головокружение» (ПППГ). Ранее для описания субъективной неустойчивости и головокружения использовали термины «постуральная фобическая неустойчивость» [8], «хроническое субъективное головокружение» [9]. Однако проявления постуральной фобической неустойчивости, хронического субъективного головокружения и ПППГ сходны. Взгляды на механизмы их развития совершенствуются и корректируются. ПППГ представляет собой хроническое функциональное расстройство нервной системы, характеризующееся невращательным головокружением или субъективной неустойчивостью, соответствующее критериям, предложенным Обществом Барани [10, 11]. Тревога и депрессия часто сопутствуют ПППГ, но не присутствуют в диагностических критериях. В некоторых случаях нейрорепсихологическое обследование не выявляет аффективных расстройств при ПППГ, что свидетельствует о сложных механизмах заболевания [10].

Участие нейромедиатора серотонина в патогенезе ПППГ подтверждает эффективность анксиолитиков и антидепрессантов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина для лечения пациентов. Роль моноаминов, в частности серотонина, в формировании депрессии,

пароксизмальных тревожных расстройств — подтвержденный факт [12]. Наряду с этим хороший терапевтический эффект при периферических вестибулопатиях с явными или скрытыми аффективными расстройствами показали небольшие дозы ингибиторов обратного захвата серотонина в комплексе с вестибулярной реабилитацией, что предполагает значимость нарушения обмена серотонина у пациентов с вращательным головокружением [13]. По мнению J.P. Staab et al. [14], серотонин представлен в вестибулярных ядрах и влияет на реактивность чувствительных к движению нервных путей от вестибулярных ядер через нижнюю оливу к узлам и клочкам мозжечка. Этот механизм может быть мишенью для селективных ингибиторов обратного захвата серотонина при периферическом головокружении.

Многогранность проявлений вестибулярной дисфункции обуславливают ее уникальные взаимосвязи с сенсорной (зрительная, слуховая, проприоцептивная функциональные системы), двигательной, вегетативной и психической сферами, затрудняя поиск истинной причины головокружения, приводя к сложностям в диагностике и лечении [15]. Дискутируется вопрос о взаимодействии между вестибулярными и психологическими механизмами, имеющими разнонаправленное влияние у пациентов с различными типами головокружений и способствующих формированию невротических реакций, имеющих крайне индивидуальные черты. В связи с наличием тесных связей вестибулярной системы и психоэмоциональной сферы предложено [16] рассматривать данный симптом в рамках функционально-органического континуума, допускающего множество переходных вариантов, с различным соотношением функционального и органического факторов. Особое место в этом континууме принадлежит психической травме, способствующей развитию как психической, так и отоневрологической патологии с формированием «порочного психосоматического круга». У данной группы пациентов часто развиваются вторичное функциональное расстройство походки, повышенный уровень тревоги, поведение избегания, что в дальнейшем может приводить к социальной дезадаптации и тяжелой инвалидизации [17, 18]. Помимо тревожных расстройств головокружение является довольно распространенным соматическим признаком депрессии. При этом наличие депрессии отмечено лишь у 20% больных, страдающих головокружением отоневрологической природы. В патогенезе сопряженных с головокружением тревожных расстройств не исключается наличие структурной связи лимбической и вестибулярной систем, обеспечивающей непосредственную связь тревоги и головокружения [16].

В ряде исследований [3, 15, 19] выявлены высокие показатели тревожности и признаки депрессии у пациентов с системным головокружением. Отмечено значительное снижение качества жизни при патологии как центрального, так и периферического отдела вестибулярной системы, причем в последнем случае дефицит качества жизни достигал 60% [3]. Тревожно-депрессивные расстройства в клинической картине патологии вестибулярной функции широко представлены, что вызывает растущий интерес и требует дальнейших исследований в этом направлении [19]. Изучение психоэмоционального статуса при различных типах нарушения равновесия может способствовать повышению эффективности комплексной медикаментозной терапии, направленной на коррекцию тревоги и депрессии, компла-

ентности пациентов, достижению более продолжительной ремиссии.

Цель исследования: изучить особенности психоэмоциональной сферы и уровень серотонина в периферической крови у пациентов с различными нарушениями равновесия (системным и несистемным головокружением).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на базе кафедры неврологии и медицинской генетики и кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России. Клиническая база исследования — ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница».

В исследовании сравнивали показатели пациентов с системным периферическим головокружением (вертиго) с показателями пациентов с несистемным головокружением (неустойчивостью) и группой контроля.

Критерии включения в исследование: возраст >18 лет, системное периферическое (вертиго) либо несистемное головокружение (ощущение неустойчивости) как ведущий симптом нарушений стабильности статокINETической системы (подтвержденные результатами клинического отоневрологического исследования и дополнительными инструментальными исследованиями, в частности методами нейровизуализации, аудиометрией), наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения: затруднения вербального контакта с пациентом, проведения тестирования согласно шкалам и опросникам (вследствие деменции, психического заболевания, тяжелого общесоматического или угрожающего жизни состояния, в том числе госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии); нарушение равновесия после приема лекарственных препаратов, психоактивных веществ; отказ пациента от участия в исследовании.

Исследование было проведено с соблюдением международных стандартов и биоэтических норм. Исследование одобрено локальным этическим комитетом (ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, протокол № 1 от 23.01.2019).

В исследование включено 62 пациента. Пациентов распределили в 2 группы в соответствии с типом нарушения равновесия:

- ♦ в группу с периферической системной вестибулопатией включили 47 пациентов (средний возраст 58,0 [54,0; 63,0] года, мужчин — 7);
- ♦ в группу с несистемным головокружением вошли 15 пациентов, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами основной группы (средний возраст 59,0 [53,0; 62,0] года, мужчин — 3) с жалобами на ощущение неустойчивости, хронической недостаточностью мозгового кровообращения на фоне сосудистых факторов риска (артериальная гипертензия, атеросклероз сосудов).

Контрольную группу исследования составили 15 здоровых лиц (средний возраст 58,0 [50,0; 62,0] года, мужчин — 5), сопоставимых по полу и возрасту с пациентами предыдущих групп.

Всем пациентам проводили клиническое отоневрологическое обследование с оценкой статической и динамической координации движений (поза Ромберга, пальце-носовая проба, проба на адиадохкинез), походки (по прямой,

фланговой), нистагма (его направление, плоскость, амплитуда, степень, частота), вестибуло-окулярного рефлекса (его сохранность или выпадение — тест Хальмаги), функции слухового анализатора (акуметрия, камертональное исследование слуха, аудиометрия), результатов позиционных проб Дикса — Холлпайка, Пагини — МакКлюра. Нистагменные реакции исследовали с использованием очков Frenzel. Калорическую пробу для оценки функционального состояния лабиринта проводили путем водной калоризации с использованием воды 30 °С и 44 °С. Для исключения центральных и иных причин головокружения всем пациентам были выполнены компьютерная или магнитно-резонансная томография головного мозга, ультразвуковая доплерография сосудов шеи, рентгенография шейного отдела позвоночника. Все пациенты были осмотрены неврологом. При сборе анамнеза заболевания важно было определить продолжительность приступа головокружения, частоту приступов, наличие предшествующих факторов, а также других симптомов (снижение слуха, шум в ушах, тошнота, рвота).

Психосоциальный статус и качество жизни пациентов оценивали с использованием следующих шкал и опросников:

- ♦ госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale);
- ♦ шкала-опросник CES-D (Center for Epidemiological Studies Depression Scale);
- ♦ тест ситуативной и личностной тревожности Спилбергера — Ханина;
- ♦ опросник для выявления признаков вегетативных изменений Вейна.

В случае системного головокружения для оценки качества жизни использовали вестибулярный опросник VRBQ (Vestibular Rehabilitation Benefit Questionnaire). Первая часть вестибулярного опросника детализировала головокружение, вторая оценивала изменившиеся интегральные показатели качества жизни (физический и эмоциональный дискомфорт в связи с головокружением). Вестибулярный опросник VRBQ используют для определения процентного показателя нарушения качества жизни, связанного со здоровьем при вертиго [17]. Показатель >0 подразумевает наличие симптомов заболевания, потерю функции или снижение качества жизни, связанного со здоровьем при развитии головокружения. Опросник VRBQ более чувствителен к изменениям у данной группы пациентов, чем опросники DHI (Dizziness Handicap Inventory), VSS (Vertigo Symptom Scale) и SF-36 (Social Functioning) [20, 21].

Количество серотонина в сыворотке периферической крови определяли методом иммуноферментного анализа. Концентрацию серотонина рассчитывали путем экстраполяции полученных данных на калибровочный график, построенный по результатам анализа с серией стандартов, и выражали в нг/мл¹.

Математическую обработку количественных статистических параметров осуществляли с использованием программного пакета Statistica 10,0 (Statsoft, США) в соответствии с рекомендациями по обработке результатов медико-биологических исследований. Для статистической обработки данных с учетом особенностей выборок

использовали непараметрические критерии: показатели медианы (Me) и квартили [Q1; Q3]. Значимость различий между количественными показателями вычисляли по ранговому критерию для сравнения независимых выборок — критерию Манна — Уитни (U). Различия признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для оценки наличия и силы связи между двумя показателями рассчитывали коэффициент корреляции r . Корреляция отсутствовала при $r < 0,3$. При $r > 0,3$, но $< 0,7$ корреляцию считали умеренной, при $r > 0,7$ — сильной. Отрицательные значения r соответствовали обратной зависимости.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среди пациентов основной группы ($n=47$) с периферической системной вестибулопатией нозологические формы были распределены следующим образом: 35 (74,5%) — пациенты с кратковременным эпизодом головокружения (отолитиаз, сопровождающийся доброкачественным пароксизмальным позиционным головокружением (ДППГ)), 12 (25,5%) — пациенты с длительным эпизодом головокружения, в том числе с вестибулярным нейронитом — 6, с хронической ремиттирующей лабиринтопатией (ХРЛ) — 6 (включая болезнь Меньера ($n=4$), кохлео-вестибулярный синдром, не соответствующий критериям болезни Меньера и центральному головокружению ($n=2$)). Среди пациентов преобладали женщины — 85% ($n=40$), мужчин было 15% ($n=7$).

Диагноз ДППГ (код МКБ-10 Н81.1) устанавливали при получении типичного позиционного нистагма и системного позиционного головокружения в пробе Дикса — Холлпайка для выявления отолитиаза заднего и переднего полукружных каналов и roll-тесте (проба Пагини — МакКлюра) для выявления поражения горизонтального полукружного канала [22, 23]. Спонтанный нистагм отсутствовал во всех случаях, клинически значимых нарушений статического и динамического равновесия не отмечено, вестибуло-окулярный рефлекс сохранен у всех пациентов, признаки центральных причин головокружения отсутствовали. Среди пациентов с ДППГ преобладало поражение заднего полукружного канала ($n=16$), поражение горизонтального полукружного канала было отмечено у 11 человек, у 8 человек — двухканальное поражение (задний и горизонтальный полукружные каналы).

Диагноз болезни Меньера устанавливали согласно диагностическим критериям, предложенным Обществом Барани [24]. Достоверная болезнь Меньера (код МКБ-10 Н81.0) встретилась в 4 случаях, вероятная болезнь Меньера (в нашем исследовании — кохлео-вестибулярный синдром, не соответствующий критериям болезни Меньера, центральному и периферическому головокружению) — в 2 случаях (при этом использовали код МКБ-10 Н81.3 — другие периферические головокружения как основной диагноз). По данным калорических проб, используемых для определения функционального состояния лабиринта, при ХРЛ у трети пациентов была норморефлексия (нормофункция) лабиринта, у трети — гипорефлексия и у трети — гиперрефлексия. У 7 пациентов был снижен слух (тугоухость 1–3-й степени).

¹ Инструкция к набору реагентов для определения серотонина в биологических жидкостях (Serotonin Research ELISA). Serotonin Research ELISA, Labor Diagnostika Nord GmbH & Co. KG, Germany: IBL International GMBH, 2010. (Электронный ресурс.) URL: studylib.ru/doc/2383153/serotonin-v-biologicheskikh-zhidkostyah-ifa--serotonin-research (дата обращения: 05.03.2023).

Диагноз вестибулярного нейронита (код МКБ-10 Н81.2) был установлен на основании клинической картины заболевания и результатов отоневрологического обследования, а также при исключении центральных причин вертиго. Наиболее чувствительный тест в острую стадию заболевания — положительный тест поворота головы (тест Хальмаги), свидетельствующий о выпадении вестибуло-окулярно-го рефлекса со стороны поражения [25, 26].

По данным тестирования согласно шкале HADS у пациентов с вертиго выявлены признаки субклинически выраженной тревоги, а признаки депрессии отсутствовали во всех случаях (см. таблицу). У пациентов с несистемным головокружением были признаки клинически выраженной тревоги и клинически выраженной депрессии. Полученные различия групп больных статистически значимы ($p < 0,05$).

По данным, полученным при тестировании по шкале-опроснику CES-D, у пациентов с периферическим системным головокружением признаки депрессии не были выявлены (см. таблицу). Выраженность депрессивных расстройств у пациентов с неустойчивостью по данной шкале соответствовала легкой депрессии.

Оценка уровня реактивной и личностной тревожности (тест Спилбергера — Ханина) выявила умеренный уровень реактивной и личностной тревожности у пациентов с системным периферическим головокружением, существенно превышающий показатели здоровых лиц. У пациентов с неустойчивостью уровень как личностной, так и реактивной тревожности оказался еще выше. Однако статистически значимых различий в показателях уровня тревожности среди групп пациентов не выявлено: $U = 219,5$; $p = 0,68$ при сравнении показателей реактивной тревожности и $U = 184,5$; $p = 0,43$ при сравнении показателей личностной тревожности.

Признаки изменений ВНС были во всех группах. Наиболее выраженные изменения показателей состояния ВНС были у пациентов с системным головокружением по сравнению с показателями пациентов с несистемным головокружением и здоровыми. Наиболее часто отмечены снижение трудоспособности, быстрая утомляемость, трудность засыпания, чувство усталости при пробуждении утром.

Качество жизни пациентов с системным головокружением ухудшилось на 53,2 [42,6; 73,0] % по сравнению с контролем. Вклад самого головокружения (вертиго) в снижение качества жизни составил 66,7 [55,6; 72,3] %, в развитие

симптомов тревоги (эмоциональный дискомфорт) — 33,4 [22,2; 50,0] %.

Уровень серотонина в сыворотке периферической крови составил: у пациентов с системным головокружением — 150,6 [143,4; 156,3] нг/мл, с несистемным головокружением (неустойчивостью) — 122,9 [106,9; 128,1] нг/мл, в группе контроля — 210,6 [199,6; 254,2] нг/мл. Полученные различия статистически значимы в отношении групп системного и несистемного головокружения, а также в отношении здоровых лиц ($p < 0,05$). Выявлена статистически значимая обратная зависимость между уровнем серотонина и показателем личностной тревожности при несистемном головокружении ($r = -0,71$; $p = 0,003$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Головокружение — одна из наиболее часто встречающихся жалоб пациентов в амбулаторно-поликлинической и общеклинической практике. Пациенты, испытывающие различные нарушения равновесия, склонны к эмоционально-аффективным расстройствам, в большинстве случаев тревожного спектра [3, 27]. В свою очередь, пациенты с периферическим системным и несистемным головокружением испытывают симптомы тревоги и депрессии. Полученные в нашем исследовании результаты свидетельствуют, что наиболее выраженные проявления тревоги отмечены у пациентов с несистемным головокружением (неустойчивостью). В данном случае причиной избыточной тревожности, вероятно, выступают структурные изменения мозгового вещества с дисфункцией нейротрансмиттерных трактов.

Пациенты с системным головокружением отмечали снижение качества жизни более чем наполовину (дефицит 53,2%), при этом наибольший вклад в снижение качества жизни оказывало непосредственно вертиго (66,7%).

Достоверных различий по опроснику депрессии CES-D, тесту Спилбергера — Ханина, опроснику Вейна у пациентов с системным периферическим головокружением по сравнению с пациентами с несистемным головокружением выявлено не было. Однако у пациентов с несистемным головокружением (неустойчивость вследствие хронической недостаточности мозгового кровообращения) отмечены признаки депрессии.

В литературе широко обсуждается взаимосвязь головокружения и эмоциональных нарушений. Особенности психоэмоциональной сферы пациентов с несистемным го-

Таблица. Показатели тестирования по шкалам при разных типах головокружения, Ме [Q1; Q3]

Показатель	Контроль	Системное головокружение	Несистемное головокружение	p^*	p^{**}
Тревога HADS, баллы	6,00 [4,0; 7,0]	8,0 [6,0; 9,0]	12,0 [10,0; 15,0]	0,051	<0,05
Депрессия HADS, баллы	6,00 [4,0; 8,0]	5,5 [3,0; 7,0]	12,0 [7,0; 19,0]	0,529	<0,05
Депрессия CES-D, баллы	6,00 [5,0; 9,0]	13,5 [12,0; 19,0]	18,5 [16,0; 22,0]	<0,05	0,202
Реактивная тревожность, баллы	31,00 [30,0; 32,0]	45,5 [43,0; 49,0]	46,5 [39,0; 54,0]	<0,05	0,675
Личностная тревожность, баллы	33,00 [32,0; 36,0]	44,0 [41,0; 52,0]	46,5 [45,0; 53,0]	<0,05	0,426
Вопросник вегетативных проявлений, баллы	26,00 [21,0; 29,0]	37,0 [32,0; 44,0]	36,0 [26,0; 42,0]	<0,05	0,20
Серотонин, нг/мл	210,6 [199,6; 254,2]	150,6 [143,4; 156,3]	122,9 [106,9; 128,1]	<0,05	<0,05

Примечание. *сравнение группы системного головокружения и контроля, **сравнение групп системного и несистемного головокружения.

ловокружением могут свидетельствовать о вовлечении центральных механизмов в формирование данных нарушений, в том числе нейромедиаторных, что представляет интерес для дальнейшего изучения этого вопроса. В большинстве случаев авторы определяют наличие тревожно-фобических нарушений у пациентов с ПППГ. Однако и больные с ДППГ с охранительным поведением испытывают тревогу и боятся спровоцировать вертиго движением головы [3, 18, 28]. В патогенетических механизмах тревоги и депрессии немаловажное место занимает нейромедиаторный дисбаланс серотонина [12].

Часто врачу общей практики необходимо без дополнительного углубленного оториноларингологического исследования дифференцировать различные виды нарушения равновесия. В связи с этим нами была поставлена задача изучить количественное содержание серотонина в сыворотке крови у пациентов с периферическим системным головокружением и несистемным головокружением в поиске дифференцирующего критерия.

Получена достоверная разница показателей уровня серотонина в сыворотке пациентов с нарушением равновесия. Отмечено снижение уровня серотонина в периферической крови как при системном, так и при несистемном головокружении, что позволяет предположить вклад дефицита нейромедиатора в сам механизм развития вертиго. Данный факт может послужить объективным лабораторным маркером наличия расстройства равновесия. Снижение уровня серотонина в крови пациентов с несистемным головокружением коррелирует с выраженностью личностной тревожности. Важно продолжить работу для выявления закономерностей связей между уровнем серотонина, типом головокружения и состоянием психоэмоциональной сферы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с различными видами расстройств равновесия испытывают симптомы тревоги и депрессии. Наиболее выражены тревожно-депрессивные расстройства у пациентов с несистемным головокружением (неустойчивостью). У пациентов с системным и несистемным головокружением отмечено снижение уровня серотонина в периферической крови (разница показателей статистически достоверна в отношении здоровых лиц), что в ряде случаев коррелирует с расстройствами психоэмоциональной сферы. Однако снижение уровня серотонина при отсутствии корреляции с показателями психоэмоциональной сферы может свидетельствовать о его участии в патогенезе головокружения. Необходимы дальнейшие исследования в этой области.

Литература

1. Agus S., Benecke H., Thum C., Strupp M. Clinical and Demographic Features of Vertigo: Findings from the REVERT Registry. *Front Neurol.* 2013;4:48. DOI: 10.3389/fneur.2013.00048.
2. Mehar H., Bhandari P., Sachdeva K. Demographic and etiological analysis of peripheral vertigo, as a common public health problem. *Int J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2022;8(9):716–721. DOI: 10.18203/issn.2454-5929.ijohns20222162.
3. Илларионова Е.М., Отвагин И.В., Грибова Н.П. Связь качества жизни больных с системным головокружением с наличием тревожности и депрессии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2011;111(8):50–52. [Illarionova E.M., Otvagin I.V., Gribova N.P. Correlations of quality of life with anxiety and depression in patients with vertigo. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2011;111(8):50–52 (in Russ.).]
4. Самарцев И.Н., Живолупов С.А. Головокружение. Новейшая интерпретация в неврологии. М.: МЕДпресс-информ; 2019. [Samartsev I.N., Zhivolupov S.A. Vertigo. The newest interpretation in neurology. М.: MEDpress-inform; 2019 (in Russ.).]

5. Лиленко С.В., Янов Ю.К., Ситников В.П. Расстройства равновесия. Часть I. Этиопатогенез и диагностика. СПб.: Агентство медицинской информации «РИА-АМИ»; 2005 [Lilenko S.V., Yanov Yu.K., Sitnikov V.P. Balance disorders. Part I. Etiopathogenesis and diagnostics. St. Petersburg: RIA-AMI Medical Information Agency; 2005 (in Russ.).]
6. Бронштейн А., Лемперт Т. Головокружение. Пер. с англ.; под ред. В.А. Парфенова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. [Bronstein A., Lempert T. Vertigo. Trans. from Engl.; edited by V.A. Parfenov. Moscow: GEOTAR-Media; 2019 (in Russ.).]
7. Bisdorff A.R., Staab J.P., Newman-Toker D.E. Overview of the International Classification of Vestibular Disorders. *Neurol Clin.* 2015;33(3):541–550. DOI: 10.1016/j.archotol.2015.04.010.
8. Brandt T., Dieterich M. Phobischer Attacken-Schwankschwindel, ein neues Syndrom. *Munch Med Wochenschr.* 1986;128:247–250.
9. Staab J.P., Ruckenstein M.J. Expanding the differential diagnosis of chronic dizziness. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;133(2):170–176. DOI: 10.1001/archotol.133.2.170.
10. Шаповалова М.В., Замерград М.В. Персистирующее постуральное перцептивное головокружение в пожилом возрасте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2019;119(9–2):5–9. [Shapovalova M.V., Persistent postural-perceptual dizziness of the elderly. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2019;119(9–2):5–9 (in Russ.).] DOI: 10.17116/jnevro201911910925.
11. Staab J.P., Eckhardt-Henn A., Horii A. et al. Diagnostic criteria for persistent postural-perceptual dizziness (PPPD): Consensus document of the committee for the Classification of Vestibular Disorders of the Bárány Society. *J Vestib Res.* 2017;27(4):191–208. DOI: 10.3233/VES-170622.
12. Moncrieff J., Cooper R.E., Stockmann T. et al. The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence. *Mol Psychiatry.* 2022 Jul 20. (Online ahead of print). DOI: 10.1038/s41380-022-01661-0.
13. Dieterich M., Staab J.P. Functional dizziness: from phobic postural vertigo and chronic subjective dizziness to persistent postural-perceptual dizziness. *Curr Opin Neurol.* 2017;30(1):107–113. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000417.
14. Staab J.P., Ruckenstein M.J. Chronic dizziness and anxiety: effect of course of illness on treatment outcome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;131(8):675–679. DOI: 10.1001/archotol.131.8.675.
15. Илларионова Е.М., Грибова Н.П., Отвагин И.В. Клинико-психологический анализ системного (вестибулярного) и несистемного (психогенного) головокружения, оптимизация терапии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2011;3(4):41–45. [Illarionova E.M., Gribova N.P., Otvagin I.V. Clinico-psychological analysis of systematic (vestibular) and nonsystematic (psychogenic) vertigo, the rapyoptimization. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2011;3(4):41–45 (in Russ.).] DOI: 10.14412/2074-2711-2011-345.
16. Вельтищев Д.Ю. Психопатологические аспекты головокружения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2010;110(7):69–72. [Vel'tishchev D.Yu. Psychopathological aspects of dizziness. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2010;110(7):69–72 (in Russ.).]
17. Habs M., Strobl R., Grill E. et al. Primary or secondary chronic functional dizziness: does it make a difference? A DizzyReg study in 356 patients. *J Neurol.* 2020;267(Suppl 1):212–222. DOI: 10.1007/s00415-020-10150-9.
18. Кунельская Н.Л., Байбакова Е.В., Заева З.О. Психогенное головокружение. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119(10):89–93. [Baybakova E.V., Zaeova Z.O. Psychogenic vertigo. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2019;119(10):89–93 (in Russ.).] DOI: 10.17116/jnevro201911910189.
19. Илларионова Е.М., Грибова Н.П. Состояние психоэмоциональной сферы у больных с различными вариантами головокружений. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* 2014;13(3):16–17. [Illarionova E.M., Gribova N.P. Psycho-emotional sphere in patients with various types of vertigo. *Bulletin of the Smolensk State Medical Academy.* 2014;13(3):16–17 (in Russ.).]
20. Morris A.E., Lutman M.E., Yardley L. Measuring outcome from Vestibular Rehabilitation, Part I: Qualitative development of a new self-report measure. *Int J Audiol.* 2008;47(4):169–77. DOI: 10.1080/14992020701843129.
21. Morris A.E., Lutman M.E., Yardley L. Measuring outcome from vestibular rehabilitation, part II: refinement and validation of a new self-report measure. *Int J Audiol.* 2009;48(1):24–37. DOI: 10.1080/14992020802314905.
22. Bhattacharyya N., Gubbels S.P., Schwartz S.R. et al. Clinical Practice Guideline: Benign Paroxysmal Positional Vertigo (Update). *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017;156(3_suppl):S1–S47. DOI: 10.1177/0194599816689667.
23. Кунельская Н.Л., Байбакова Е.В., Чугунова М.А. и др. Доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение горизонтального полукружного канала: диагностика и лечение. *Российская оториноларингология.* 2017;1:60–67. [Kunel'skaya N.L., Baybakova E.V., Chugunova M.A. et al. Benign paroxysmal positional vertigo of horizontal semicircular canal: diagnostics and treatment. *Russian Otorhinolaryngology.* 2017;1:60–67 (in Russ.).] DOI: 10.18692/1810-4800-2017-1-60-67.
24. Lopez-Escamez J.A., Carey J., Chung W.H. et al. Classification Committee of the Barany Society; Japan Society for Equilibrium Research; European Academy of Otolology and Neurotology (EAONO); Equilibrium Committee of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery (AAO-HNS); Korean Balance Society. Diagnostic criteria for Menière's disease. *J Vestib Res.* 2015;25(1):1–7. DOI: 10.3233/VES-150549.
25. Mandalà M., Nuti D., Broman A.T., Zee D.S. Effectiveness of careful bedside examination in assessment, diagnosis, and prognosis of vestibular neuritis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;134(2):164–169. DOI: 10.1001/archoto.2007.35.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Особенности психоэмоционального статуса у больных атопическим дерматитом

Д.А. Мухачева, профессор К.И. Разнатовский, профессор А.В. Соболев

ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить уровень серотонина у взрослых больных атопическим дерматитом (АтД), изучить их психоэмоциональный статус в зависимости от концентрации серотонина в сыворотке крови при обострении и ремиссии АтД.

Материал и методы: у 168 человек с АтД (105 (62,5%) женщин и 63 (37,5%) мужчины в возрасте от 18 до 84 лет (средний возраст $34,9 \pm 13,5$ года)), отобранных в результате скрининга, проведено психодиагностическое (показатели качества жизни, тревоги и депрессии) и клинико-лабораторное обследование в динамике (на этапе обострения и при выписке (достижение ремиссии)). Для выявления связи уровня серотонина при обострении АтД с показателем психоэмоционального статуса все пациенты в зависимости от концентрации серотонина в сыворотке крови были разделены на подгруппы: 1-я подгруппа ($n=85$) с показателями серотонина в сыворотке крови выше референсных значений; 2-я подгруппа ($n=6$) — ниже референсных значений; 3-я подгруппа ($n=77$) — в пределах референсных значений. Контрольная группа состояла из здоровых добровольцев ($n=37$, 21 (56,7%) женщина и 16 (43,2%) мужчин в возрасте от 18 до 74 лет, средний возраст $37,1 \pm 15,6$ года).

Результаты исследования: оценка результатов психодиагностического и лабораторно-клинического обследования в динамике позволила выявить снижение всех показателей по шкалам оценки психоэмоционального состояния, уровня серотонина, а также площади распространения и тяжести сыпи на этапе выписки из стационара в сравнении с первоначальными значениями — на этапе обострения. Тем не менее анализ подгрупп с разным уровнем концентрации серотонина у больных АтД продемонстрировал более высокие показатели тревожности и депрессии при снижении уровня дерматологического индекса качества жизни у пациентов 1-й подгруппы в сравнении с группой контроля и с другими подгруппами.

Заключение: в настоящем исследовании выявлен более низкий уровень психоэмоционального статуса у больных АтД на этапе обострения патологического процесса, особенно в группе с пониженным уровнем серотонина (1-я подгруппа). Полученные данные могут служить основой использования серотонина в качестве биомаркера изменений психоэмоционального состояния пациентов и степени тяжести течения АтД.

Ключевые слова: атопический дерматит, биомаркеры, нейромедиаторы, серотонин, психоэмоциональный статус, качество жизни.

Для цитирования: Мухачева Д.А., Разнатовский К.И., Соболев А.В. Особенности психоэмоционального статуса у больных атопическим дерматитом. РМЖ. 2023;3:10–14.

ABSTRACT

Patterns of the psycho-emotional state in patients with atopic dermatitis

D.A. Mukhacheva, K.I. Raznatovsky, A.V. Sobolev

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg

Aim: to assess the level of serotonin in adult patients with atopic dermatitis (AD) and to study their psycho-emotional state depending on the concentration of serum serotonin during AD exacerbation and remission.

Patients and Methods: 168 patients with AD selected as a result of screening — 105 (62.5%) female patients and 63 (37.5%) male patients aged 18 to 84 years (mean age 34.9 ± 13.5 years) underwent psychodiagnostic (indicators of life quality, anxiety and depression) and clinical laboratory examination in the follow-up (at the exacerbation stage and at discharge (achieving remission)). To detect the association of serotonin content in acute AD with the indicator of the patient's psycho-emotional state, all patients, depending on the serum serotonin content, were divided into subgroups: subgroup 1 ($n=85$) — with serum serotonin content above the reference values; subgroup 2 ($n=6$) — with serum serotonin content below the level of reference values; subgroup 3 ($n=77$) — with AD and serum serotonin content at the stage of hospitalization within the reference values. The control group consisted of healthy volunteers ($n=37$, 21 (56.7%) women and 16 (43.2%) men, aged 18 to 74 years, mean age 37.1 ± 15.6 years).

Results: evaluation of the results concerning psychodiagnostic and laboratory-clinical examination in the follow-up revealed a decrease in all indicators on the assessment scales of psycho-emotional state, serotonin content, as well as the spread area and severity of the rash at the stage of discharge versus the baseline values at the exacerbation stage. Nevertheless, the analysis of subgroups with different serotonin content in patients with AD demonstrated higher rates of anxiety and depression with a decrease in the Dermatology Life Quality Index (DLQI) in the subgroup with low serotonin content (subgroup 1) versus the control group and other subgroups.

Conclusion: the present study revealed a lower level of psycho-emotional state in patients with AD at the exacerbation stage of the pathological process, especially in the group with low serotonin levels (subgroup 1). The obtained data can serve as a basis for further use of serotonin as a biomarker of changes in the psycho-emotional state of patients and the AD severity.

Keywords: atopic dermatitis, biomarkers, neurotransmitters, serotonin, psycho-emotional state, quality of life.

For citation: Mukhacheva D.A., Raznatovsky K.I., Sobolev A.V. Patterns of the psycho-emotional state in patients with atopic dermatitis. RMJ. 2023;3:10–14.

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) — хроническое рецидивирующее воспалительное мультифакторное заболевание кожи со сложным этиопатогенезом, проявляющееся сухостью и воспалением кожи, интенсивным зудом, которое может усугубляться многими триггерными факторами, такими как аллергены, инфекции, сезонные и климатические изменения или психологический стресс [1]. АтД, оказывающий значительное влияние на качество жизни пациентов, привлекает внимание многих ученых, исследования которых направлены на изучение сложных клеточных и молекулярных механизмов и выявление новых путей лечения заболевания [2].

В настоящее время АтД является одним из самых распространенных кожных заболеваний во всем мире. Его распространенность увеличивается особенно быстро в развитых странах, где АтД поражает до 20% населения детского возраста и обнаруживается у 2,1–4,9% взрослой популяции. При этом почти половина случаев диагностируется в возрасте до 1 года, а более чем у трети пациентов заболевание сохраняется на протяжении взрослой жизни. АтД часто клинически усугубляется стрессом и тревогой; многими постулируется, что пациенты имеют особенности личности, они более склонны к тревоге [1].

На сегодняшний день выявлен ряд нейропептидов и нейротрансмиттеров, являющихся «химическим» субстратом, обеспечивающим взаимодействие кожи, нейроэндокринной и иммунной систем [2]. Идентификация биохимических биомаркеров позволяет определить риск развития заболевания, а также прогнозировать прогрессирование АтД, отслеживать его активность и клинический ответ на терапию [3]. Отмечена важная роль в патогенезе АтД системы моноаминергических нейротрансмиттеров, участвующих, помимо этого, в формировании и функционировании всех психических процессов (эмоций, мышления, восприятия и др.) [4]. Серотонин при этом считается одним из наиболее важных медиаторов, ответственных за взаимодействие кожи, нейроэндокринной и иммунной систем. Стресс и тревога могут ухудшить течение АтД через серотониновую систему. В ответ на стресс активация нейропептидных медиаторов в головном мозге, эндокринных органах и периферической нервной системе напрямую влияет на иммунные и резидентные клетки кожи. Эти предположения доказывает ряд исследований. Так, в публикации N. Lind et al. [5] показано повышение уровней стресса, истощения и тревожности при аллергической астме и АтД в сравнении с показателями у пациентов с неаллергической астмой, аллергическим ринитом и у группы контроля, при этом наблюдалась выраженная тенденция групповых различий уровня депрессии и беспокойства за свое здоровье. Таким образом, можно предположить прямое влияние пониженного уровня серотонина как на обострение основного заболевания, так и на психосоматический статус пациентов с АтД.

Согласно результатам исследования Ю.А. Попович и В.П. Федотова, при стабильном состоянии кожи наблюдалось подавление серотониновой ветви метаболизма в сыворотке крови, тогда как при обострении дерматита было более выражено подавление серотониновой ветви метаболизма и повышение содержания серотонина в тромбоцитах [6]. А.К. Jaworek et al. [7] обращают внимание на когнитивные и аффективные проблемы у пациентов с АтД, которые могут ухудшить течение кожного заболева-

ния. Содержание серотонина было значительно ниже у больных с тяжелой формой АтД, а также наблюдалась связь между содержанием серотонина и оценкой депрессии, чего не было отмечено в контрольной группе. Авторами сделан вывод, что тяжелая форма АтД, выражающаяся в усилении поражения кожи, связана с депрессией и снижением содержания серотонина в сыворотке крови. Противоположные данные были получены в исследовании A. Rasul et al. [8], которые сообщали, что пациенты с АтД имеют высокие уровни серотонина. Более того, было обнаружено, что уровни этого нейротрансмиттера положительно коррелируют с тяжестью заболевания [8]. Положительные и отрицательные корреляции были обнаружены между серотонинергическими маркерами и SCORAD, воспалением, интенсивностью зуда, чертами тревоги и оценкой депрессии.

Цель исследования: оценить уровень серотонина у взрослых больных АтД, изучить их психоэмоциональный статус в зависимости от концентрации серотонина в сыворотке крови при обострении и ремиссии АтД.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное когортное исследование, в рамках которого выполнено психодиагностическое и клинико-лабораторное обследование 168 пациентов с АтД, из них 105 (62,5%) женщин и 63 (37,5%) мужчины, в возрасте от 18 до 84 лет (средний возраст $34,9 \pm 13,5$ года), отобранных в результате скрининга. Все пациенты проходили стационарное или амбулаторное лечение на базе I дерматовенерологического отделения микологической клиники ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России с октября 2018 г. по февраль 2023 г. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. На проведение исследования было получено разрешение локального этического комитета ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России.

Была проведена оценка результатов психодиагностического и клинико-лабораторного обследования выборки пациентов с АтД в динамике наблюдения: на этапе обострения заболевания (госпитализация) и на этапе наступления ремиссии (выписка — последний день стационарного лечения).

Для оценки уровня серотонина всем обследованным проводили двукратный забор периферической крови. Использовали венозную кровь, взятую из кубитальной вены в количестве 5 мл в одно и то же время утром (09:00) натощак. За 30 мин до взятия крови пациент находился в покое. Исследование выполняли на анализаторе SHIMADZULC-20-HPLC (Япония) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Тяжесть кожных поражений оценивали с помощью индексов SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD) и Eczema Area and Severity Index (EASI).

Психоэмоциональный статус оценивали по шкалам: дерматологический индекс качества жизни (DLQI); тест-опросник депрессии (BDI); методика дифференциальной диагностики депрессивных состояний Zung (в адаптации Т.И. Балашовой); шкала тревоги Спилбергера — Ханина (STAI); госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS).

Кроме того, в исследование была включена группа контроля, состоящая из 37 здоровых добровольцев, среди них 21 (56,7%) женщина и 16 (43,2%) мужчин, в возрасте от 18 до 74 лет (средний возраст $37,1 \pm 15,6$ года).

Сравниваемые группы пациентов с АтД и здоровых лиц статистически значимо не отличались по полу и возрасту.

Для статистического анализа полученных данных применяли программу Statistica 10. Проверка выборки на нормальность с помощью критерия Колмогорова — Смирнова показала нормальное распределение (параметрическое). В связи с этим данные представлены в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения. Для сравнения показателей между анализируемыми группами применяли критерий Стьюдента для независимых выборок. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка психодиагностического и лабораторно-клинического обследования выборки пациентов с АтД ($n=168$) в зависимости от стадии заболевания позволила выявить снижение в динамике всех величин по шкалам оценки психоэмоционального состояния, уровня серотонина, а также площади распространения и тяжести сыпи (см. таблицу).

Так, согласно полученным результатам оценки тяжести АтД у пациентов в фазах обострения и ремиссии установлено статистически значимое динамическое снижение показателей по шкалам SCORAD и EASI ($p < 0,001$ в обоих случаях).

Показатели ситуативной и личностной тревожности имели статистически значимое динамическое снижение с высокого уровня тревожности в фазе обострения до умеренного в ремиссию ($p < 0,001$ и $p < 0,04$ соответственно) и не отличались от таковых в группе контроля ($p = 0,54$ и $p = 0,09$ соответственно).

Дерматологический индекс качества жизни как критерий оценки эффективности лечения дерматологического заболевания показал снижение жалоб у пациентов с АтД в динамике с $16,1 \pm 6,2$ до $9,1 \pm 5,7$ балла ($p < 0,001$).

Оценка уровня депрессии у пациентов с АтД по шкале депрессии Бека показала ее снижение с легкой депрессии (субдепрессия) до полного отсутствия депрессивных симптомов. Эти данные подтверждаются и показателями по шкале Zung ($p < 0,001$).

По госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) установлено стойкое снижение уровня тревожно-депрессивного расстройства в динамике. При этом у пациентов с АтД на этапе скрининга (при обострении заболевания) наблюдали повышение концентрации серотонина в сыворотке крови — в среднем $107,8 \pm 50,1$ нг/мл при референсных значениях $36,0-82,0$ нг/мл, этот показатель достоверно превышал значения на этапе выписки — $57,9 \pm 19,06$ нг/мл ($p < 0,001$).

Таким образом, в период обострения АтД снижается качество жизни пациентов, нарушается их психоэмоциональное состояние. В этот период у больных регистрируют высокие баллы по шкале оценки тяжести АтД, более высокие показатели площади распространения и тяжести сыпи и повышенное содержание серотонина в сыворотке крови при сравнении с анализируемыми показателями на этапе ремиссии, когда они приблизились к значениям группы контроля.

Для того чтобы установить связь уровня серотонина с показателями психоэмоционального статуса при АтД, всех пациентов с АтД ($n=168$) разделили на подгруппы в зависимости от содержания серотонина в сыворотке крови:

- 1-я подгруппа ($n=77$) — с показателями серотонина в сыворотке крови на этапе госпитализации в пределах референсных значений ($36,0-82,0$ нг/мл);
- 2-я подгруппа ($n=6$) — ниже референсных значений ($< 36,0$ нг/мл);
- 3-я подгруппа ($n=85$) — выше референсных значений ($> 82,0$ нг/мл).

Средний показатель ситуативной тревожности у пациентов АтД с разным уровнем серотонина и у здоровых лиц составил $46,1 \pm 8,3$ балла (высокая тревожность) в 1-й подгруппе, $49,3 \pm 8,7$ балла (высокая тревожность) во 2-й подгруппе, $43,3 \pm 9,3$ балла (умеренная тревожность) в 3-й подгруппе.

В контрольной группе показатель уровня ситуативной тревожности составил $41 \pm 9,9$ балла (умеренная тревожность). Выявлены статистически значимые отличия уровня ситуативной тревожности между 2-й и 3-й подгруппами, а также между 2-й подгруппой и группой контроля на уровне $p < 0,001$, что четко видно на диаграмме размаха (см. рисунок, А).

Таблица. Результаты оценки анализируемых показателей у пациентов в стадии обострения и ремиссии АтД ($n=168$)

Показатель, шкала	Пациенты с АтД		Группа контроля ($n=37$) (3)	p (1:2)	p (1:3)	p (2:3)
	обострение (1)	ремиссия (2)				
Серотонин, нг/мл	$107,8 \pm 50,1$	$57,9 \pm 19,06$	$82,5 \pm 40,4$	$< 0,001$	$< 0,001$	0,322
SCORAD, баллы	$49,4 \pm 12,8$	$12,2 \pm 6,3$	-	$< 0,001$	-	-
EASI, баллы	$27,7 \pm 12,2$	$3,05 \pm 3,04$	-	$< 0,001$	-	-
Ситуативная тревожность, баллы	$45,5 \pm 8,7$	$41,4 \pm 9,7$	$41 \pm 9,9$	$< 0,001$	$< 0,001$	0,54
Личностная тревожность, баллы	$47,2 \pm 8,8$	$44,7 \pm 9,5$	$42,9 \pm 12,1$	$< 0,04$	$< 0,001$	0,09
DLQI, баллы	$16,1 \pm 6,2$	$9,1 \pm 5,7$	$2,8 \pm 8,5$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,01$
Beck DI, баллы	$11,2 \pm 7,5$	$8,2 \pm 8,8$	$5,8 \pm 7,1$	$< 0,001$	$< 0,001$	0,031
Zung srDS, баллы	$47,5 \pm 10,1$	$44,9 \pm 11,3$	$39,7 \pm 11,8$	$< 0,001$	$< 0,001$	0,04
Тревога (HADS), баллы	$8,7 \pm 3,5$	$5,4 \pm 4,4$	$5,2 \pm 3,5$	$< 0,001$	$< 0,001$	0,56
Депрессия (HADS), баллы	$5,2 \pm 3,4$	$4,1 \pm 3,9$	$2,3 \pm 2,8$	$< 0,05$	$< 0,001$	$< 0,05$

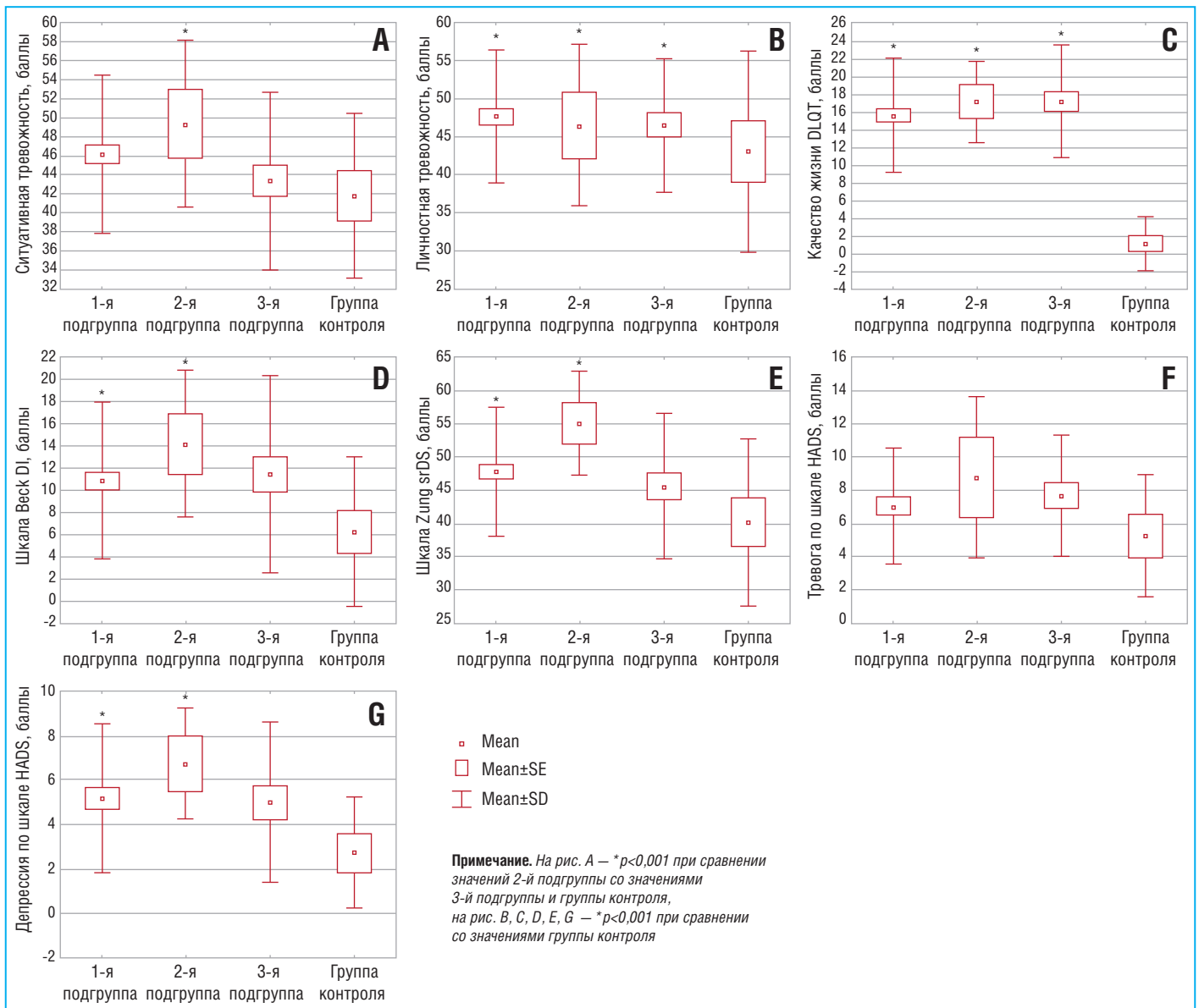


Рисунок. Диаграмма размаха показателей (баллы) в 1–3-й подгруппах и в группе контроля: А — ситуативной тревожности, В — личностной тревожности, С — «качество жизни» DLQI, D — шкалы Beck DI, Е — шкалы Zung srDS, F — тревоги по шкале HADS, G — депрессии по шкале HADS

Средний показатель личностной тревожности у пациентов с АтД с разным уровнем серотонина и у здоровых лиц составил соответственно $47,6 \pm 8,7$ балла (очень высокая тревожность) в 1-й подгруппе, $46,5 \pm 10,6$ балла (высокая тревожность) во 2-й подгруппе и $46,4 \pm 8,7$ балла (высокая тревожность) в 3-й подгруппе. В группе контроля средний уровень личностной тревожности составил $42,9 \pm 12,1$ балла (умеренная тревожность). Выявлены статистически значимые отличия в уровне личностной тревожности между каждой из подгрупп и группой контроля на уровне $p < 0,001$ (см. рисунок, В).

Средний показатель DLQI у пациентов с АтД с разным уровнем серотонина составил $15,6 \pm 6,3$, $17,1 \pm 4,5$ и $17,1 \pm 6,3$ балла (очень сильное влияние заболевания на жизнь пациента) соответственно в 1–3-й подгруппах (см. рисунок, С). Статистически значимые отличия показателей DLQI между подгруппами пациентов с АтД не выявлены. При этом выявлены статистически значимые отличия показателей DLQI каждой подгруппы по сравнению с группой контроля на уровне $p < 0,001$.

Средний показатель депрессии у пациентов с АтД с разным уровнем серотонина и у здоровых лиц по шкале Beck DI составил $10,8 \pm 7,0$ балла (легкая депрессия, астено-субдепрессивная симптоматика, невротический уровень) в 1-й подгруппе, $14,1 \pm 6,6$ балла (легкая депрессия, астено-субдепрессивная симптоматика, невротический уровень) во 2-й подгруппе и $11,4 \pm 8,8$ балла (отсутствие депрессивных симптомов) в 3-й подгруппе (см. рисунок, D). В группе контроля уровень депрессии составил $5,8 \pm 7,1$ балла (отсутствие депрессивных симптомов). Были выявлены статистически значимые отличия в уровне депрессии между подгруппами 1 и 2 на этапе госпитализации и группой контроля на уровне $p < 0,001$.

Вариативность выраженности депрессии у пациентов с АтД с разным уровнем серотонина и у здоровых лиц по шкале Zung srDS составила $47,8 \pm 9,7$ балла (состояние без депрессии) в 1-й подгруппе, $55,0 \pm 7,74$ балла (легкая депрессия, астено-субдепрессивная симптоматика, невротический уровень) во 2-й подгруппе и $45,5 \pm 10,9$ балла

(состояние без депрессии) в 3-й подгруппе (см. рисунок, Е). В группе контроля показатель выраженности депрессии составил $39,7 \pm 11,8$ балла (состояние без депрессии). Выявлены статистически значимые отличия в уровне депрессивных состояний между 1-й и 2-й подгруппами и группой контроля на уровне $p < 0,001$ с преобладанием показателя во 2-й подгруппе.

Вариативность показателей тревоги и депрессии по шкале HADS составила $9,3 \pm 3,4$ балла для тревожности и $5,1 \pm 3,3$ балла для депрессии (субклинически выраженная тревога и отсутствие значимо выраженных симптомов депрессии) в 1-й подгруппе, $6,8 \pm 3,4$ и $6,75 \pm 2,5$ балла соответственно во 2-й подгруппе, $7,6 \pm 3,6$ и $5 \pm 3,5$ балла соответственно (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии) в 3-й подгруппе (см. рисунок, F, G). В группе контроля эти показатели составили $5,2 \pm 3,5$ балла для тревожности и $2,3 \pm 2,8$ балла для депрессии (отсутствие значимо выраженных симптомов тревоги и депрессии). Выявлены статистически значимые отличия в уровне депрессивных состояний между 1-й и 2-й подгруппами и группой контроля на уровне $p < 0,001$.

Результаты проведенного исследования показали снижение дерматологического индекса качества жизни при повышении уровня тревожности и депрессии у 1-й подгруппы пациентов, а также более высокие показатели тревожности и депрессии у пациентов с АтД независимо от концентрации серотонина в сравнении с группой контроля ($p < 0,001$).

Полученные в исследовании данные согласуются с результатами проведенных ранее исследований [6–10], согласно которым содержание серотонина было значительно ниже у больных с тяжелой формой АтД, а также наблюдалась связь между низким содержанием серотонина и повышенными показателями уровня депрессии. Взаимосвязь между АтД и депрессивными симптомами можно предположить на уровне рассмотрения самого заболевания АтД как отягчающего фактора для депрессивных больных или наоборот. В нейротрансмиссии есть способы, при которых воспалительные молекулы могут влиять на содержание моноаминов, играющих роль в развитии депрессивных симптомов. Цитокины интерлейкин 1β и фактор некроза опухолей могут увеличивать рецепцию серотонина в синаптических щелях, что снижает его доступность и вызывает депрессивное поведение. С этой точки зрения возможна цикличность, двунаправленная причинность, при которой постоянная положительная обратная связь порождает ухудшение обоих факторов.

Планируется продолжить изучение роли нейротрансмиттеров в патогенезе и комплексной терапии АтД на ос-

нове учета маркеров тяжести течения заболевания и психоэмоционального состояния пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка психоэмоционального статуса у больных АтД в зависимости от концентрации в сыворотке крови серотонина показала снижение дерматологического индекса качества жизни при повышении уровня тревожности и депрессии, при наличии зависимости ухудшения показателей психоэмоционального статуса от снижения уровня серотонина. При этом более легкое течение заболевания было обусловлено наличием более высокой концентрации серотонина и протекало на фоне хорошего психоэмоционального самочувствия пациентов, тогда как тяжелое течение, наоборот, было выявлено при низкой концентрации серотонина и обуславливало развитие тревожно-депрессивного состояния у пациентов с АтД. Полученные данные могут служить основой дальнейшего использования серотонина в качестве биомаркера изменений психоэмоционального состояния пациентов и степени тяжести течения АтД.

Литература

1. Musters A.H., Mashayekhi S., Harvey J. Phototherapy for atopic eczema. Cochrane Database Syst Rev. 2021;10(10):CD013870. DOI: 10.1002/14651858.CD013870.pub2.
2. Ilves L., Ottas A., Kaldvee B. Metabolomic Analysis of Skin Biopsies from Patients with Atopic Dermatitis Reveals Hallmarks of Inflammation, Disrupted Barrier Function and Oxidative Stress. Acta Derm Venereol. 2021;101(2):adv00407. DOI: 10.2340/00015555-3766.
3. Kim K. Neuroimmunological mechanism of pruritus in atopic dermatitis focused on the role of serotonin. Biomol Ther (Seoul). 2012;20(6):506–512. DOI: 10.4062/biomolther.2012.20.6.506.
4. Потеев Н., Данилин И., Корсунская И. и др. Психосоматические аспекты атопического дерматита. Врач. 2018;29(2):18–21. [Potekaev N., Danilin I., Korsunskaya I. et al. Psychosomatic aspects of atopic dermatitis. Vrach. 2018;29(2):18–21 (in Russ.)].
5. Lind N., Nordin M., Palmquist E., Nordin S. Psychological distress in asthma and allergy: the Västerbotten Environmental Health Study. Psychol Health Med. 2014;19(3):316–23. DOI: 10.1080/13548506.2013.806814.
6. Wei H.T., Lan W.H., Hsu J.W. Risk of major depression and bipolar disorder in adolescents with atopic diseases: a nationwide longitudinal study in Taiwan. J Affect Disord. 2016;203:221–226. DOI: 10.1016/j.jad.2016.06.012.
7. Leung D.Y., Gutman-Yassky E. Deciphering the complexities of atopic dermatitis: a paradigm shift in treatment approaches. J Allergy Clin Immunol. 2014;134(4):769–779. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.008.
8. Rausl A., Nordlind K., Wahlgren C.F. Itchy and vascular reactions caused by serotonin in patients with atopic dermatitis and in healthy people. Acta Derm Venereol. 2013;93:277–280. DOI: 10.2340/00015555-1473.
9. Jaworek A.K., Jaworek M., Makara-Studzinska M. et al. Depression and Serum Content of Serotonin in Adult Patients with Atopic Dermatitis. Adv Exp Med Biol. 2020;1271:83–88. DOI: 10.1007/5584_2019_470.
10. Slattery M.J., Essex M.J., Paletz E.M. et al. Depression, anxiety, and dermatologic quality of life in adolescents with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2011;128(3):668–671. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.05.003.

Пентоксифиллин при сосудистой патологии

Д.м.н. А.В. Чупин¹, профессор Н.В. Пизова², Д.А. Коршунов¹

¹ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва

²ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, Ярославль

РЕЗЮМЕ

Атеросклероз как системное заболевание поражает крупные и средние артерии и становится причиной ишемической болезни сердца, инсультов и заболеваний периферических артерий (ЗПА). При этом проблема ЗПА недостаточно изучена и недооценена по сравнению с другими атеросклеротическими заболеваниями. Частота выявления у одного пациента ЗПА и цереброваскулярных заболеваний довольно высока, так как атеросклеротические заболевания имеют сходные факторы риска, что обуславливает единый подход к ведению пациентов с использованием нефармакологических и фармакологических мер. Лекарственная терапия включает применение различных групп препаратов, среди которых пентоксифиллин, давно зарекомендовавший себя как эффективный, безопасный препарат с хорошей переносимостью. В статье описаны основные эффекты препарата (сосудорасширяющий, антитромботический, эндотелиопротективный, иммуномодулирующий и др.), позволяющие использовать его у пациентов с мультилокусным атеросклеротическим поражением сосудов. Представлены результаты клинических исследований, демонстрирующие эффективность пентоксифиллина в лечении пациентов с перемежающейся хромотой, критической ишемией нижней конечности, ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью различной этиологии, хронической и острой цереброваскулярной недостаточностью.

Ключевые слова: атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания, заболевания периферических артерий, перемежающаяся хромота, пентоксифиллин.

Для цитирования: Чупин А.В., Пизова Н.В., Коршунов Д.А. Пентоксифиллин при сосудистой патологии. РМЖ. 2023;3:15–20.

ABSTRACT

Pentoxifylline in vascular pathology

A.V. Chupin¹, N.V. Pizova², D.A. Korshunov¹

¹A.V. Vishnevsky Institute of Surgery, Moscow

²Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl

Atherosclerosis as a systemic disease affects large and medium arteries and becomes the cause of coronary heart disease, strokes and peripheral artery diseases (POAs). At the same time, the problem of POA is insufficiently studied and underestimated versus other atherosclerotic diseases. The detection frequency of POA and cerebrovascular diseases in one patient is quite high, since atherosclerotic diseases have similar risk factors, which determines a unified approach to patient management using non-pharmacological and pharmacological measures. Drug therapy includes the use of various drug groups, including pentoxifylline, which has long proven to be an effective, safe drug with good tolerability. The article describes the main drug effects (vasodilating, antithrombotic, endothelioprotective, immunomodulatory, etc.), allowing its use in patients with multilocus atherosclerotic vascular disease. The article also presents the clinical study results demonstrating the pentoxifylline efficacy in the treatment of patients with intermittent claudication, critical limb ischemia, coronary heart disease, cardiac failure of various etiologies, chronic and acute cerebrovascular insufficiency.

Keywords: atherosclerosis, cardiovascular diseases, peripheral artery diseases, intermittent claudication, pentoxifylline.

For citation: Chupin A.V., Pizova N.V., Korshunov D.A. Pentoxifylline in vascular pathology. RMJ. 2023;3:15–20.

ВВЕДЕНИЕ

Атеросклероз — это процесс образования бляшек в сосудистой интиме, который идентифицируется как хроническое сосудистое воспаление, опосредованное традиционными и нетрадиционными факторами риска [1, 2]. Атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти и инвалидности во всем мире [3]. Поражая крупные и средние артерии, атеросклероз становится причиной ишемической болезни сердца (ИБС), острой и хронической цереброваскулярной недостаточности и заболеваний периферических артерий (ЗПА). Атеросклероз — это системный процесс, затрагивающий различные артериальные бассейны, ранним маркером и важным патогенетическим звеном развития которого является эндотелиальная дисфункция [4].

Мультифокальным атеросклерозом, или поливаскулярным атеросклеротическим заболеванием, считается наличие атеросклероза в двух и более артериальных руслах [5]. Руководство Американской кардиологической ассоциации / Американского колледжа кардиологии (АНА/АСС) 2018 г. классифицирует пациентов с двумя или более серьезными атеросклеротическими сосудистыми заболеваниями как пациентов очень высокого риска [6]. Поскольку поливаскулярное заболевание свидетельствует о системном атеросклерозе, люди с поливаскулярными заболеваниями подвергаются повышенному риску сердечно-сосудистых событий во всех сосудистых бассейнах (см. рисунок) [7].

Частота выявления у одного пациента ЗПА и цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) довольно высока, так

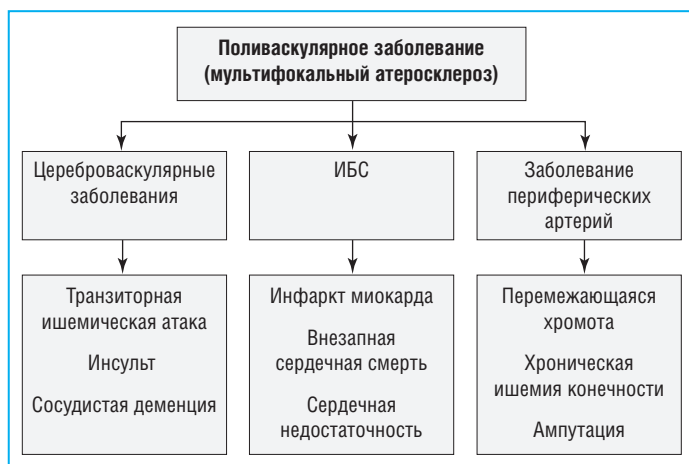


Рисунок. Сердечно-сосудистые риски поливаскулярных заболеваний (модифицировано по [7])

как атеросклеротические заболевания имеют сходные факторы риска, такие как гипертония, сахарный диабет, гиперлипидемия и курение [8]. В настоящее время показано, что около 12,2–18% пациентов с ЦВЗ имели ЗПА [9–11], и около 20–23,3% пациентов с ЗПА также имели ЦВЗ [12, 13]. Результаты реестра REduction of Atherosclerosis for Continued Health (REACH) с участием 67 888 пациентов показали, что у пациентов с поливаскулярными заболеваниями, включая ЦВЗ, сосуществующие с ЗПА, 3-летние показатели сосудистой смертности увеличивались на 4%, а частота первичных конечных точек (инфаркт миокарда (ИМ), инсульт или сосудистая смерть) увеличивалась на 7% по сравнению с заболеванием с вовлечением только одного артериального бассейна [14]. Таким образом, как системное заболевание, атеросклероз обычно поражает множественные сосудистые русла, в основном церебральные, коронарные и периферические артерии [15, 16].

Проявления атеросклеротического поражения периферических, церебральных и коронарных артерий

Атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей приводит к сужению просвета сосудов и тем самым к уменьшению кровотока. Несмотря на свою распространенность, неблагоприятное влияние на клинические исходы и снижение физической активности, проблема ЗПА недостаточно изучена и недооценена по сравнению с другими атеросклеротическими заболеваниями, такими как ИМ и инсульт [17]. По оценкам недавнего систематического обзора, глобальная распространенность ЗПА составила 5,6% в 2015 г., что указывает на то, что примерно 236 млн взрослых во всем мире жили с ЗПА [18]. Перемежающаяся хромота — наиболее часто встречающееся проявление облитерирующего атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей. Перемежающаяся хромота у мужчин встречается в 2 раза чаще, чем у женщин. Возраст является одним из факторов риска возникновения заболевания артерий нижних конечностей: у больных в возрасте 40 лет перемежающаяся хромота встречается лишь в 3% случаев, тогда как у пациентов старше 60 лет — уже в 6%. Несколь-

ко крупных популяционных исследований показали, что в зависимости от возраста распространенность перемежающейся хромоты варьирует от 0,9 до 7,0%¹.

Сосудистая перемежающаяся хромота характеризуется типичными болями в икроножных мышцах (крайне редко в бедрах и ягодицах), снижением периферической пульсации, отсутствием неврологической симптоматики, трофическими нарушениями: бледностью и цианозом стоп, дистрофическими изменениями кожи (атрофия ногтей, выпадение волос), снижением или отсутствием пульса на артериях нижних конечностей, шумами при их аускультации, импотенцией у мужчин. В отличие от нейрогенной перемежающейся хромоты, сосудистая хромота обычно не зависит от позы — облегчение наступает при прекращении движения, даже если пациент остается в вертикальном положении. Хроническая ишемия нижних конечностей ведет к гипоксии, нарушению метаболизма и ацидозу тканей, что является причиной мышечной боли, возникающей при ходьбе [19]. На крайних стадиях ишемии (IIb–IV стадии по Покровскому — Фонтейну) пациентам показана хирургическая реваскуляризация артерий нижних конечностей. Однако даже успешно выполненная операция должна сопровождаться регулярным приемом лекарственных препаратов в составе комплексного лечения.

Цереброваскулярные заболевания, сопровождающиеся гипоперфузией головного мозга, лежат в основе инсультов и сосудистой деменции. Симптоматический внутричерепной атеросклеротический артериальный стеноз является одной из наиболее распространенных причин инсульта во всем мире и связан с высоким риском повторного инсульта [20, 21]. С клинической точки зрения, атеросклероз сонной артерии ответственен за ~25% инсультов. Ежегодный риск инсульта у пациентов с бессимптомным стенозом сонной артерии (от 50 до 99%) составляет 1,0–3,3% с более высокой частотой у пациентов с более тяжелым стенозом и более быстрым прогрессированием стеноза. Пациенты с симптомным стенозом сонной артерии с инсультом в анамнезе имеют ежегодный риск рецидива инсульта от 10 до 43% [22]. Сосудистая деменция — нейрокognитивное расстройство, которое представляет собой наиболее частую форму деменции после болезни Альцгеймера, составляя 20% всех случаев [23]. Наиболее распространенными симптомами сосудистой деменции являются снижение памяти, раннее расстройство походки, депрессия и изменения личности. Когнитивные нарушения, характеризующие это заболевание, — результат гипоперфузии мозга из-за ЦВЗ. Инсульт на сегодняшний день является одним из самых частых ССЗ, и его возникновение увеличивает риск сосудистой деменции в 2 раза [24].

Ишемическая болезнь сердца остается важной причиной заболеваемости и смертности во всем мире. Несмотря на достижения в лечении ИБС и острого ИМ за последние два десятилетия, ИМ остается наиболее частой причиной сердечной недостаточности (СН) [25]. Так, в Японии стандартизированный по возрасту показатель заболеваемости ИМ на 100 тыс. населения в 2016 г. составил 40,7 случая (67,1 случая для мужчин, 17,1 случая для женщин) [26]. В когортном исследовании (штат Миннесота, США) стандартизированная по возрасту заболеваемость на 100 тыс. населения в 2012 г. составила 84 случая ИМ 1-го типа

¹ Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей. М.; 2019. (Электронный ресурс.) URL: https://www.angiolsurgery.org/library/recommendations/2019/recommendations_LLA_2019.pdf (дата обращения: 10.01.2023).

и 78 случаев ИМ 2-го типа [27]. В исследовании Atherosclerosis Risk in Communities, которое проводилось в США, данные с 2005 по 2014 г. показали, что один новый случай ИМ происходил каждые 40 с, что составляет до 605 тыс. случаев (190 случаев на 100 тыс. населения) каждый год [28]. Примерно 2,5 млн пациентов страдают от ИМ каждый год, а заболеваемость СН после ИМ составляет примерно 25–40%, по данным эпидемиологических исследований [29, 30]. СН может возникать в момент начала ИМ (примерно 12–20,4% при поступлении), во время госпитализации (примерно 4–39%) или после выписки из больницы (примерно 13% через 30 дней, 20–30% через 1 год и 1,3–2,2% в год после этого) [31]. СН, осложняющая ИМ, значительно ухудшает прогноз больных. Исследование, основанное на реестре FAST-MI (французский реестр острого повышения ST или ИМ без повышения ST), показало, что у 37,5% пациентов с острым ИМ развилась СН, и у этих пациентов был значительно повышенный риск смерти во время госпитализации (12,2% против 3,0%) и через 1 год (26,6% против 5,2%) по сравнению с пациентами с ИМ без СН [32].

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ АРТЕРИЙ

Используемые при ведении пациентов с атеросклеротическими заболеваниями артерий подходы направлены прежде всего на снижение риска развития ССЗ. Терапия пациентов должна включать не только фармакологическую коррекцию сопутствующих ССЗ, но и нефармакологические меры, такие как прекращение курения, здоровое питание, снижение массы тела и регулярные физические нагрузки. Фармакологический компонент включает назначение антигипертензивных препаратов, статинов и антитромботическую терапию.

Метаанализ исследований антиагрегантов [33], опубликованный еще в 2002 г., установил, что различные виды антиагрегантной терапии снижают риск смерти от ССЗ, ИМ и инсульта примерно на 25% среди пациентов с преимущественно симптоматическими ишемическими заболеваниями и ЦВЗ. В то же время рандомизированные плацебо-контролируемые исследования, проведенные исключительно у пациентов со стабильным ЗПА, показывающие преимущества низких доз ацетилсалициловой кислоты для уменьшения выраженности симптомов или частоты сердечно-сосудистых событий, отсутствуют [34]. Антиагрегантная терапия показана в случае симптомного поражения артерий или ранее проведенной реваскуляризации. Ацетилсалициловая кислота остается базовым препаратом антиагрегантной терапии. Существует ряд терапевтических стратегий использования антиагрегантов. Согласно европейским руководствам лечения ЗПА [35], выпущенным после публикации COMPASS [36, 37], комбинация ацетилсалициловой кислоты 100 мг/сут и ривароксабана 2,5 мг 2 р/сут рассматривается у стабильных пациентов с ЗПА без высокого риска кровотечения или других соответствующих противопоказаний. Эти же рекомендации показаны для лечения пациентов с тяжелой формой ЗПА, с острой или хронической угрожающей ишемией конечностей [38]. Одним из препаратов ацетилсалициловой кислоты является Тромбо Асс^{®2}.

Препарат выпускается в виде таблеток кишечнорастворимых, покрытых пленочной оболочкой. В РФ представлен в дозировках 50 мг и 100 мг. Препарат внесен в список ЖНВЛП, поэтому доступен большинству пациентов.

В настоящее время современные рекомендации по лечению пациентов с атеросклерозом включают первичную и вторичную профилактику. Могут использоваться различные препараты, оказывающие сосудорасширяющее действие, улучшающие состояние микроциркуляции, метаболизм в тканях и реологические свойства крови. Одним из хорошо изученных препаратов является пентоксифиллин.

ПЕНТОКСИФИЛЛИН: ИСТОРИЯ, ФАРМАКОДИНАМИКА И ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА

Впервые пентоксифиллин был синтезирован сотрудниками немецкой компании Hoechst в 1972 г. Внедрение пентоксифиллина в клиническую практику следует считать заслугой N. Olivari et al. (1975). D. Baker в своем обзоре (1985) упоминает пентоксифиллин как препарат, одобренный FDA (Food and Drug Administration) для медикаментозного лечения пациентов с окклюзирующими заболеваниями артерий нижних конечностей [39]. Уже более 30 лет пентоксифиллин применяется во всем мире для лечения больных с атеросклеротическим поражением периферических артерий.

Пентоксифиллин является производным метилксантина. В клинических дозах он улучшает реологические свойства крови путем снижения вязкости плазмы и цельной крови, в значительной степени за счет снижения уровня фибриногена плазмы; путем повышения эластичности мембран эритроцитов и подавления агрегации эритроцитов, уменьшения агрегации тромбоцитов. Препарат также оказывает противовоспалительное и антиоксидантное действие [40]. Повышенная эластичность клеточной мембраны эритроцитов позволяет им лучше проникать в суженные сосуды и коллатеральные капилляры, обеспечивая максимально возможное восстановление кровотока в ишемизированных тканях [40, 41]. Пентоксифиллин угнетает вазоконстрикцию в дистальных отделах микроциркуляторного русла. Антитромботическое действие препарата обусловлено воздействием на циклооксигеназный путь со стимуляцией высвобождения простагландина и снижением выработки тромбосана. Сосудорасширяющий эффект пентоксифиллина выражен в меньшей степени, в отличие от влияния на микроциркуляторное русло. Проявляясь в основном на спазмированных сосудах, этот эффект предупреждает синдром обкрадывания, вызываемый большинством вазодилатирующих средств [41]. Эндотелиопротективное действие пентоксифиллина обусловлено угнетением продукции фактора некроза опухоли, а также ряда интерлейкинов. Иммуномодулирующий эффект препарата проявляется в уменьшении образования свободных радикалов, их адгезии, освобождении эластазы и снижении уровней провоспалительных цитокинов в крови [41, 42].

Клиническая эффективность и безопасность пентоксифиллина доказаны в нескольких крупных исследованиях, проведенных несколько десятилетий назад [40]. В 2003 г. исследователи из Института хирургии им. А.В. Вишневского (Москва) в сообществе со специалистами из 20 сосудистых отделений в разных городах России провели исследование эффективности и безопасности препарата пентоксифил-

² Инструкция по медицинскому применению препарата Тромбо АСС[®]. (Электронный ресурс.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=dc5a5264-7e92-43a0-afcc-acdb7435d580 (дата обращения: 10.01.2023).

лина (Вазонит®). Исследование продлилось 2 мес., в нем участвовали 25 пациентов из Института хирургии и 348 пациентов сосудистых отделений. Все больные страдали перемежающейся хромотой, соответствующей ишемии IIА и IIБ степеней по классификации Покровского — Фонтейна. Основным препаратом для консервативного лечения стал Вазонит®, принимаемый пациентами амбулаторно в течение 2 мес. по 1200 мг/сут. Анализ результатов исследования показал увеличение лодыжечно-плечевого индекса по задней большеберцовой артерии и артерии тыла стопы более чем на 17% в группе пациентов Института хирургии и более чем на 21,5% в группе пациентов сосудистых центров. Также было отмечено увеличение минимальной и максимальной дистанции безболевой ходьбы на 60 и 37,7% соответственно у пациентов Института хирургии. Данные сосудистых отделений свидетельствовали о возрастании минимальной и максимальной дистанции безболевой ходьбы на 115 и 98,4% соответственно. Интенсивность боли (по шкале боли) снизилась на 25% в группе пациентов Института хирургии и на 36,1% в группе пациентов сосудистых отделений. Случаев отмены препарата по причине возникших осложнений не было [43].

Эффективность пентоксифиллина в терапии пациентов с критической ишемией нижних конечностей (КИНК) и наличием длительно незаживающих трофических дефектов была изучена в 2011 г. на базе отделения хирургии сосудов ЦКБ № 2 им. Семашко г. Москвы. Двадцать три пациента, включенных в исследование, были разделены на 2 группы: 9 больных получали медикаментозную терапию без пентоксифиллина, 14 больных — стандартную терапию с добавлением пентоксифиллина (Вазонит®) по 1200 мг/сут в течение 2 мес. Контрольная группа включала 7 мужчин и 2 женщины. У 13 из 14 пациентов, получавших Вазонит®, в течение периода наблюдения отмечалось ослабление болевого синдрома и уменьшение ишемического отека. Подобный эффект в контрольной группе был выявлен только у 4 из 9 больных [44]. Таким образом, применение пентоксифиллина в комплексной терапии пациентов с КИНК способствует увеличению дистанции безболевой ходьбы, ускоренному заживлению трофических дефектов и снижению интенсивности болей при ходьбе.

В настоящее время пентоксифиллин по-прежнему является базовым реологическим препаратом, применяемым у пациентов с ишемией нижних конечностей. Немаловажным с практической точки зрения является и тот факт, что данный препарат имеет меньше значимых межлекарственных взаимодействий по сравнению, например, с препаратами цилостазола, поэтому может применяться у более широкого круга пациентов.

Как было отмечено выше, наряду с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, в рамках мультифокального атеросклероза нередко встречаются атеросклеротические стенозы брахиоцефальных и коронарных артерий. И для максимально полного и разностороннего лечебного воздействия на организм больного требуется применение не только локальных хирургических методов восстановления отдельных сосудистых бассейнов, но и некоторых консервативных агентов, действующих системно на всю кардиоваскулярную систему. Пентоксифиллин доказанно улучшает кровоток в области ишемизированных очагов головного мозга

при лечении как острой, так и хронической цереброваскулярной недостаточности. В среднем кровоток в наиболее слабо кровоснабжаемых областях мозга увеличивается на 7–20%. Более того, в одном из клинических исследований установлено, что сочетание парентерального и перорального введения пентоксифиллина приводит к перераспределению кровотока из здоровых зон в область инфаркта [45]. E. Herskovits et al. [46] сравнили эффективность приема суточной дозы пентоксифиллина (1200 мг) с приемом ацетилсалициловой кислоты и дипиридамола у пациентов с транзиторными ишемическими атаками (ТИА). Выяснилось, что повторные эпизоды ТИА встречались реже в группе больных, принимавших пентоксифиллин. Положительное влияние пентоксифиллина на познавательные функции, память и нейропсихологические показатели у больных с когнитивными нарушениями при приеме суточной дозы 1200 мг в течение 12 нед. было показано в нескольких клинических исследованиях [47].

Помимо влияния на кровоснабжение головного мозга и нижних конечностей, пентоксифиллин перспективен в плане применения у пациентов с ИБС, так как оказывает благоприятное воздействие на показатели сердечной функции у всех групп пациентов, вне зависимости от этиологии поражения. Так, авторы двойного слепого плацебо-контролируемого исследования с участием 64 пациентов, ежедневно получавших 400 мг пентоксифиллина в течение полугода, выяснили, что пентоксифиллин уменьшает выраженность системного воспалительного ответа, поскольку снижает содержание воспалительных медиаторов и С-реактивного белка в плазме крови [48]. О.И. Шушляпин и соавт. [49] изучили влияние терапии пентоксифиллином 400 мг/сут на динамику прогрессирования СН у больных с диффузным или постинфарктным атеросклерозом и метаболическим синдромом. В ходе исследования было отмечено статистически значимое снижение уровня ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-α. Позже проводились рандомизированные плацебо-контролируемые исследования, сравнивающие применение пентоксифиллина с плацебо у пациентов с СН различной этиологии (3 исследования, включившие больных с идиопатической дилатационной кардиомиопатией, и 1 исследование, включившее пациентов с ишемической кардиомиопатией). Пентоксифиллин показал устойчивое благоприятное воздействие на показатели сердечной функции при всех классах тяжести кардиомиопатии, независимо от этиологии [50]. Таким образом, применение пентоксифиллина целесообразно у пациентов с мультифокальным атеросклерозом с целью системного многофакторного воздействия на элементы патогенеза облитерирующего атеросклероза и на его осложнения.

На российском рынке одним из препаратов, содержащих пентоксифиллин, является Вазонит®. Фармакологическая форма препарата Вазонит® обеспечивает постоянное высвобождение активного вещества, равномерное всасывание в желудочно-кишечном тракте и создание в крови постоянной концентрации активных метаболитов уже через 3–4 ч после приема³. Препарат практически не вызывает побочных диспептических эффектов, поскольку выводится преимущественно почками. Прием Вазонита не отменяет полноценный комплекс лечебных мероприятий, коррекцию факторов риска, поскольку, например,

³ Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Вазонит®. (Электронный ресурс.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2f966977-d8a0-4253-ab1f-54bf05e595a5 (дата обращения: 10.01.2023).

Рег. уд. П N013693/01 от 30.11.2020

ВАЗОНИТ®

ТАБЛЕТКИ С ПРОЛОНГИРОВАННЫМ
ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ, ПОКРЫТЫЕ
ПЛЕНОЧНОЙ ОБОЛОЧКОЙ, 600 МГ

ПОМОГАЕТ УЛУЧШИТЬ
СНАБЖЕНИЕ ТКАНЕЙ
КИСЛОРОДОМ В ЗОНАХ
НАРУШЕННОГО
КРОВООБРАЩЕНИЯ:

способствует улучшению
микроциркуляции

повышает эластичность
мембран эритроцитов

ингибирует агрегацию
эритроцитов и тромбоцитов



● Таблетки
с пролонгированным
высвобождением, покрытые
пленочной оболочкой, 600 мг

● Удобство применения –
всего 2 раза в сутки (утром и вечером)

● Производится в соответствии
с европейским стандартом качества GMP

GMP (Good Manufacturing Practice) – Надлежащая производственная практика

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

Более подробная информация – в инструкции по медицинскому применению препарата.

Производитель готовой лекарственной формы, фасовщик, упаковщик:
«Г.Л. Фарма ГмбХ», Индустриштрассе 1, 8502 Ланнах, Австрия.
Адрес: 115162, Россия, г. Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр 5.
Тел./факс: +7 (495) 510-2879; office.ru@bauschhealth.com

BAUSCH Health

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ
ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Реклама

курение угнетает метаболизм Вазонита так, что концентрация его метаболитов в плазме снижается на 20%. Особое внимание при назначении Вазонита следует уделять пациентам с сопутствующими заболеваниями: артериальной гипертензией и сахарным диабетом. Действующее вещество пентоксифиллин усиливает действие антигипертензивных средств, что может потребовать коррекции дозировок препаратов. Также большие дозы препарата усиливают эффект противодиабетических лекарств, поэтому необходимо четко контролировать гликемию в течение суток и по потребности корректировать противодиабетическую терапию. Оптимальная доза препарата — 1200 мг/сут. Для повышения комплаентности пациента, а также с целью создания стабильной терапевтической концентрации в течение всего периода лечения была создана форма препарата — таблетки с пролонгированным высвобождением Вазонит® 600 мг.

В России Вазонит® широко используется в лечении пациентов с атеросклеротическим поражением артерий различной локализации и продемонстрировал высокую эффективность, хорошую переносимость и высокий профиль безопасности [51–55].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Атеросклероз артерий различной локализации имеет большую распространенность, часто наблюдается сочетанное поражение нескольких сосудистых бассейнов, что сопровождается высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти. Лечение пациентов должно быть направлено на замедление прогрессирования атеросклероза и улучшение/восстановление кровоснабжения. Профилактика направлена на устранение модифицируемых факторов риска путем коррекции артериальной гипертензии, нарушений липидного и углеводного обмена, устранения других факторов сердечно-сосудистого риска. Персонализированное консервативное лечение позволяет оказывать эффективную помощь больным с мультифокальным атеросклерозом. Пентоксифиллин (Вазонит®) является одним из успешно применяемых препаратов в терапии различных сосудистых расстройств, развивающихся при многих болезнях. На сегодняшний день наибольшая доказательная база по применению пентоксифиллина и его положительному влиянию на течение и исходы заболеваний накоплена при лечении атеросклероза периферических артерий и цереброваскулярной патологии. Терапевтические возможности пентоксифиллина многогранны, он продолжает использоваться и исследоваться в различных отраслях медицины. Подбор препаратов каждому пациенту должен осуществляться с учетом его ангиологического статуса и коморбидного фона. ▲

Литература

- Basatemur G.L., Jørgensen H.F., Clarke M.C.H. et al. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol.* 2019;16(12):727–744. DOI: 10.1038/s41569-019-0227-9.
- Soehnlein O, Libby P. Targeting inflammation in atherosclerosis — from experimental insights to the clinic. *Nat Rev Drug Discov.* 2021;20:589–610. DOI: 10.1038/s41573-021-00198-1.
- Roth G.A., Mensah G.A., Fuster V. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks: A Compass for Global Action. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:2980–2981. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.021.
- Пизов Н.А., Пизов А.В., Скачкова О.А., Пизова Н.В. Эндотелиальная функция в норме и при патологии. *Медицинский совет.* 2019;6:154–159. [Pizov N.A., Pizov A.V., Skachkova O.A., Pizova N.V. Endothelial function in normal and pathological conditions. *Meditinsky Sovet.* 2019;6:154–159 (in Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-6-154-159.

- Gutierrez J.A., Aday A.W., Patel M.R., Jones W.S. Polyvascular Disease: Reappraisal of the Current Clinical Landscape. *Circ Cardiovasc Interv.* 2019;12:e007385. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.007385.
- Grundy S.M., Stone N.J., Bailey A.L. et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019;139:e1082–e1143. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000625.
- Aday A.W., Matsushita K. Epidemiology of Peripheral Artery Disease and Polyvascular Disease. *Circ Res.* 2021;128(12):1818–1832. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318535.
- Eraso L.H., Fukaya E., Mohler E.R. 3rd et al. Peripheral arterial disease, prevalence and cumulative risk factor profile analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2014;21(6):704–711. DOI: 10.1177/2047487312452968.
- Naito H., Naka H., Kobayashi M. et al. Prevalences of peripheral arterial disease diagnosed by computed tomography angiography in patients with acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016;25(5):1128–1134. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.01.029.
- Alberts M.J., Bhatt D.L., Mas J.L. et al. Three-year follow-up and event rates in the international REDuction of Atherothrombosis for Continued Health Registry. *Eur Heart J.* 2009;30(19):2318–2326. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp355.
- Rahman A.S., Akhtar S.W., Jamal Q. et al. Ischaemic stroke and peripheral artery disease. *J Pak Med Assoc.* 2017;67(8):1138–1144. PMID: 28839294.
- Razzouk L., Rockman C.B., Patel M.R. et al. Co-existence of vascular disease in different arterial beds: peripheral artery disease and carotid artery stenosis—data from life line screening Atherosclerosis. 2015;241(2):687–691. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.06.029.
- Jung H.J., Lee S.S., Kim H.Y. et al. Association between carotid artery stenosis and peripheral artery disease: evaluation by screening carotid ultrasonography (cross-sectional study) *Medicine (Baltimore)* 2019;98(6):e14163. DOI: 10.1097/MD.00000000000014163.
- Alberts M.J., Bhatt D.L., Mas J.L. et al. Three-year follow-up and event rates in the international REDuction of Atherothrombosis for Continued Health Registry. *Eur Heart J.* 2009;30(19):2318–2326. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp355.
- Hoshino T., Sissani L., Labreuche J. et al. Prevalence of systemic atherosclerosis burdens and overlapping stroke etiologies and their associations with long-term vascular prognosis in stroke with intracranial atherosclerotic disease. *JAMA Neurol.* 2018;75(2):203–211. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.3960.
- Пизов Н.А., Пизова Н.В. Роль липопротеина (а) в развитии ишемического инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2016;8(1):90–95. [Pizov N.A., Pizova N.V. Role of lipoprotein (a) in the development of ischemic stroke and other cardiovascular diseases. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika=Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2016;8(1):90–95 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/2074-2711-2016-1-90-95.
- Hirsch A.T., Criqui M.H., Treat-Jacobson D. et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA.* 2001;286:1317–1324. DOI: 10.1001/jama.286.11.1317.
- Song P., Fang Z., Wang H. et al. Global and regional prevalence, burden, and risk factors for carotid atherosclerosis: a systematic review, meta-analysis, and modelling study. *Lancet Glob Health.* 2020;8:e721–e729. DOI: 10.1016/S2214-109X(20)30117-0.
- Фурсова Л.А. Нейрогенная перемежающаяся хромота: диагностика и консервативная терапия. *Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа.* 2021;11(1):95–106. [Fursova L.A. Neurogenic intermittent claudication: diagnosis and conservative therapy. *Neurology and neurosurgery. Eastern Europe.* 2021;11(1):95–106 (in Russ.)].
- De Silva D.A., Woon F.P., Lee M.P. et al. South Asian patients with ischemic stroke: intracranial large arteries are the predominant site of disease. *Stroke.* 2007;38:2592–2594. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.484584.
- Gorelick P.B., Wong K.S., Bae H.J., Pandey D.K. Large artery intracranial occlusive disease: a large worldwide burden but a relatively neglected frontier. *Stroke.* 2008;39(8):2396–2399. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.505776.
- Gallino A., Abovyan V., Diehm C. et al.; European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. Non-coronary atherosclerosis. *Eur Heart J.* 2014;35(17):1112–1129. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu071.
- Akhter F., Persaud A., Zaokari Y. et al. Vascular Dementia and Underlying Sex Differences. *Front Aging Neurosci.* 2021;13:720715. DOI: 10.3389/fnagi.2021.720715.
- Wolters F.J., Ikram M.A. Epidemiology of Vascular Dementia. *Arter Thromb Vasc Biol.* 2019;39:1542–1549. DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.311908.
- Roger V.L. Epidemiology of heart failure. *Circ Res.* 2013;113(6):646–659. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.113.300268.
- Yamamoto T., Yoshida N., Takayama M. Tokyo CCU Network. Temporal trends in acute myocardial infarction incidence and mortality between 2006 and 2016 in Tokyo — report from the Tokyo CCU Network. *Circ J.* 2019;83:1405–1409. DOI: 10.1253/circj.CJ-19-0187.
- Raphael C.E., Roger V.L., Sandoval Y. et al. Incidence, trends, and outcomes of type 2 myocardial infarction in a community cohort. *Circulation.* 2020;141(6):454–463. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043100.
- Virani S.S., Alonso A., Aparicio H.J. et al. Heart disease and stroke statistics-2021 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2021;143:e254–e743. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000950.
- Hellermann J.P., Jacobsen S.J., Gersh B.J. et al. Heart failure after myocardial infarction: a review. *Am J Med.* 2002;113(4):324–330. DOI: 10.1016/S0002-9343(02)01185-3.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Пациент с ожирением: фокус на когнитивное здоровье

Профессор Е.В. Екушева^{1,2}, к.м.н. Ф.Х. Дзгоева³, К.П. Тужиков¹

¹Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва

²ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород

³ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Ожирение — это хроническое многофакторное заболевание, которое оказывает негативное влияние на работу практически всех органов и систем организма и способствует возникновению сопутствующих заболеваний и патологических состояний, существенно ухудшающих качество жизни этих пациентов. У большинства пациентов с ожирением и избыточной массой тела отмечаются когнитивные нарушения (КН) разной степени выраженности, вплоть до деменции. Это обуславливает необходимость своевременной диагностики КН еще до развития клинической деменции, поскольку позволяет применять таргетную, патогенетически обоснованную терапию и таким образом замедлять текущий патологический процесс, а в ряде случаев существенно влиять на дальнейшее когнитивное функционирование пациентов. Приведены данные многоцентрового рандомизированного клинического исследования препарата БРЕЙНМАКС® с участием пациентов молодого и среднего возраста. Его применение приводило к существенному улучшению показателей когнитивной деятельности (концентрация и поддержание внимания, рабочая память, объем и скорость переключения внимания, скорость обработки информации и исполнительные функции), снижению выраженности астенических проявлений и повышению качества жизни, при этом существенно лучший эффект отмечался после двух курсов исследуемого препарата. Полученные данные позволяют рекомендовать применение препарата БРЕЙНМАКС® для лечения КН у пациентов с ожирением и избыточной массой тела, что позволит снизить выраженность имеющихся у них КН и улучшить качество жизни.

Ключевые слова: ожирение, избыточная масса тела, когнитивные нарушения, недементные нарушения, терапия когнитивных нарушений.

Для цитирования: Екушева Е.В., Дзгоева Ф.Х., Тужиков К.П. Пациент с ожирением: фокус на когнитивное здоровье. РМЖ. 2023;3:21–24.

ABSTRACT

Obese patient: focus on cognitive health

E.V. Ekusheva^{1,2}, F.Kh. Dzgoeva³, K.P. Tuzhikov¹

¹Academy of Postgraduate Education under Federal Research and Clinical Center of the Federal Medical-Biological Agency, Moscow

²Belgorod State University, Belgorod

³National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow

Obesity is a chronic multifactorial disease that has a negative impact on almost all organs and systems in the body and contributes to the occurrence of concomitant diseases and pathological conditions that significantly worsen the life quality of these patients. The majority of obese and overweight patients have cognitive impairments (CI) of varying severity up to dementia, which necessitates their timely diagnosis even before the development of clinical dementia. That is because it allows the use of targeted, pathogenetically based therapy which slows down the current pathological process, and in some cases significantly affects the further cognitive functioning of patients. The article presents the data of a multicenter randomized clinical trial on BRAINMAX® with the inclusion of young and middle-aged patients, the use of which led to a significant improvement in cognitive performance (concentration and vigilance, working memory, volume and speed of attention switch, information processing speed and executive functions), a decrease in the severity of asthenic manifestations and an improvement in the life quality, while a better effect was observed after 2 courses of the studied preparation. The data obtained allowed to recommend the use of BRAINMAX® for the treatment of CI in obese and overweight patients to reduce the severity of existing CIs and improve their life quality.

Keywords: obesity, overweight, cognitive impairment, non-dementia disorders, therapy of cognitive impairment.

For citation: Ekusheva E.V., Dzgoeva F.Kh., Tuzhikov K.P. Obese patient: focus on cognitive health. RMJ. 2023;3:21–24.

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение — это хроническое многофакторное заболевание, характеризующееся избыточным накоплением жировой ткани в организме, на развитие которого оказывают влияние различные генетические, физиологические, психологические, социальные, культуральные факторы [1–6]. Данное патологическое состояние в последние годы приняло масштаб глобальной эпидемии, размеры которой не-

уклонно увеличиваются, затрагивая в настоящее время более 2 млрд человек во всем мире [6]. Ожирение оказывает негативное влияние на работу практически всех органов и систем организма, способствуя возникновению дополнительных сопутствующих заболеваний и патологических процессов, существенно ухудшающих качество жизни этих пациентов. Ожирение является основным фактором риска развития большого числа хронических болезней и па-

тологических состояний, включая сахарный диабет 2 типа (СД2), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), неалкогольную жировую болезнь печени, злокачественные новообразования и многие другие [6]. В частности, показано, что увеличение индекса массы тела (ИМТ) на 5 кг/м² выше 25 кг/м² повышает показатели общей смертности на 29%, смертности от ССЗ — на 41%, смертности в связи с СД2 — на 216% [7].

ОЖИРЕНИЕ И КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ

Известно, что ожирение является значимым коморбидным фактором развития цереброваскулярной патологии и поражения нейрональных систем головного мозга, характеризующихся в первую очередь когнитивными нарушениями (КН) разной степени выраженности, вплоть до деменции [8–12]. Когнитивные функции являются одними из наиболее сложных функций головного мозга, с помощью которых осуществляется взаимосвязь человека с окружающим миром (восприятие, мышление, внимание, речь, память и двигательные навыки). У 95% пациентов с ожирением и избыточной массой тела отмечается снижение концентрации внимания, скорости обработки информации, уменьшение объема оперативной и кратковременной памяти, нарушение процессов устойчивости и быстрого переключения внимания, а также исполнительного контроля [8, 9, 13]. Наблюдается достоверная положительная корреляция между большим показателем индекса соотношения объема талии/бедер и выраженностью КН, нежели показателем ИМТ, причем при снижении массы тела обследуемых отмечается улучшение когнитивного функционирования [13].

Согласно данным метаанализа 16 исследований [12], из которых 15 были проспективными (с периодом наблюдения от 3,2 года до 36 лет), с участием 71 529 пациентов с разными видами деменции (болезнь Альцгеймера (БА), сосудистая и другие варианты деменции) была продемонстрирована положительная взаимосвязь между показателем ИМТ в среднем и пожилom возрасте и последующим развитием выраженных КН. У людей среднего возраста с избыточной массой тела объединенный относительный риск (ОР) развития БА, сосудистой и любой другой деменции по сравнению с людьми с нормальным ИМТ составил 1,35 (95% доверительный интервал (ДИ) от 1,19 до 1,54), 1,33 (95% ДИ от 1,02 до 1,75) и 1,26 (95% ДИ от 1,10 до 1,44) соответственно, а у исследуемых среднего возраста с ожирением совокупный ОР развития БА и любой деменции по сравнению с лицами с нормальным ИМТ составил 2,04 (95% ДИ от 1,59 до 2,62) и 1,64 (95% ДИ от 1,34 до 2,00) соответственно [12]. Аналогичные данные были получены в метаанализе [11] 21 исследования, где было продемонстрировано, что при наличии ожирения до 65 лет наблюдается положительная корреляция с возникновением БА и других вариантов деменции в старшем возрасте с ОР 1,41 (95% ДИ от 1,20 до 1,66).

Гормонально активная жировая ткань продуцирует целый ряд провоспалительных факторов, что приводит к развитию многоуровневых патофизиологических изменений, в том числе системного воспаления, эндотелиальной дисфункции и других процессов [14], и к возникновению патологических реорганизаций в разных церебральных областях — процессам дезадаптивной нейропластичности. Циркулирующие цитокины, свободные жирные кислоты

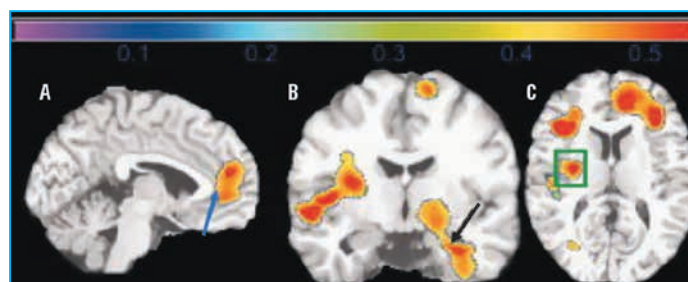


Рис. 1. Уменьшение объема серого и белого вещества в лобных отделах, передней поясной извилине (А — синяя стрелка), гиппокампе (В — черная стрелка) и базальных ганглиях (С — зеленая рамка) у пациентов с ожирением по данным ДТ МРТ [15]

и иммунные клетки способствуют пролиферации микроглии и другим патологическим реакциям в области гипоталамуса и миндалин, что приводит к КН. С помощью диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии (ДТ МРТ) у пациентов с ожирением продемонстрировано уменьшение объема серого и белого вещества в лобных отделах, передней поясной извилине, гиппокампе и базальных ганглиях (рис. 1), наличие глиоза, наиболее выраженного в области гиппокампа [15]. Поражение гипоталамуса, верифицированное с помощью ДТ МРТ головного мозга, ассоциировалось с повышением уровня маркеров воспаления (С-реактивного белка и фибриногена) и ухудшением когнитивной деятельности [15]. Следует обратить внимание на то, что даже при избыточной массе тела наблюдаются атрофические процессы в лобных, височных и подкорковых областях [15].

Системное воспаление (микроглиальная инфильтрация и пролиферация; активация транскрипционного фактора NF-κB; повышенная экспрессия провоспалительных медиаторов и цитокинов и другие патологические процессы) приводит к долгосрочным изменениям в синаптической передаче, ремоделированию синапсов, нарушению нейрогенеза и апоптозу [16, 17], в том числе в многоуровневых церебральных системах, реализующих когнитивные функции (рис. 2), в частности в дорсомедиальном и дорсолатеральном отделах префронтальной коры, ответственных за различные аспекты интеллектуальной деятельности — когнитивный контроль, принятие решений, исполнительный контроль и социальное взаимодействие [18]. Нарушение регуляции процессов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси с избыточным образованием глюкокортикоидов может приводить к повышенной продукции глутамата, Са и активных форм кислорода, способствуя возникновению глутаматергической эксайтотоксичности, оксидативному стрессу и в итоге к снижению плотности и апоптозу нейронов гиппокампа [16, 17].

В развитии КН у больных с ожирением также играют роль такие факторы, как гиперлептинемия, гиперинсулинемия, гиперхолестеринемия, нарушение толерантности к углеводам, генетический полиморфизм и нарушение функциональной активности эндоканнабиноидной системы [8, 9, 16].

ДИАГНОСТИКА И КОРРЕКЦИЯ КН ПРИ ОЖИРЕНИИ

Когнитивные нарушения разной степени выраженности часто наблюдаются у пациентов с ожирением. Этим обусловлена необходимость своевременной диагностики

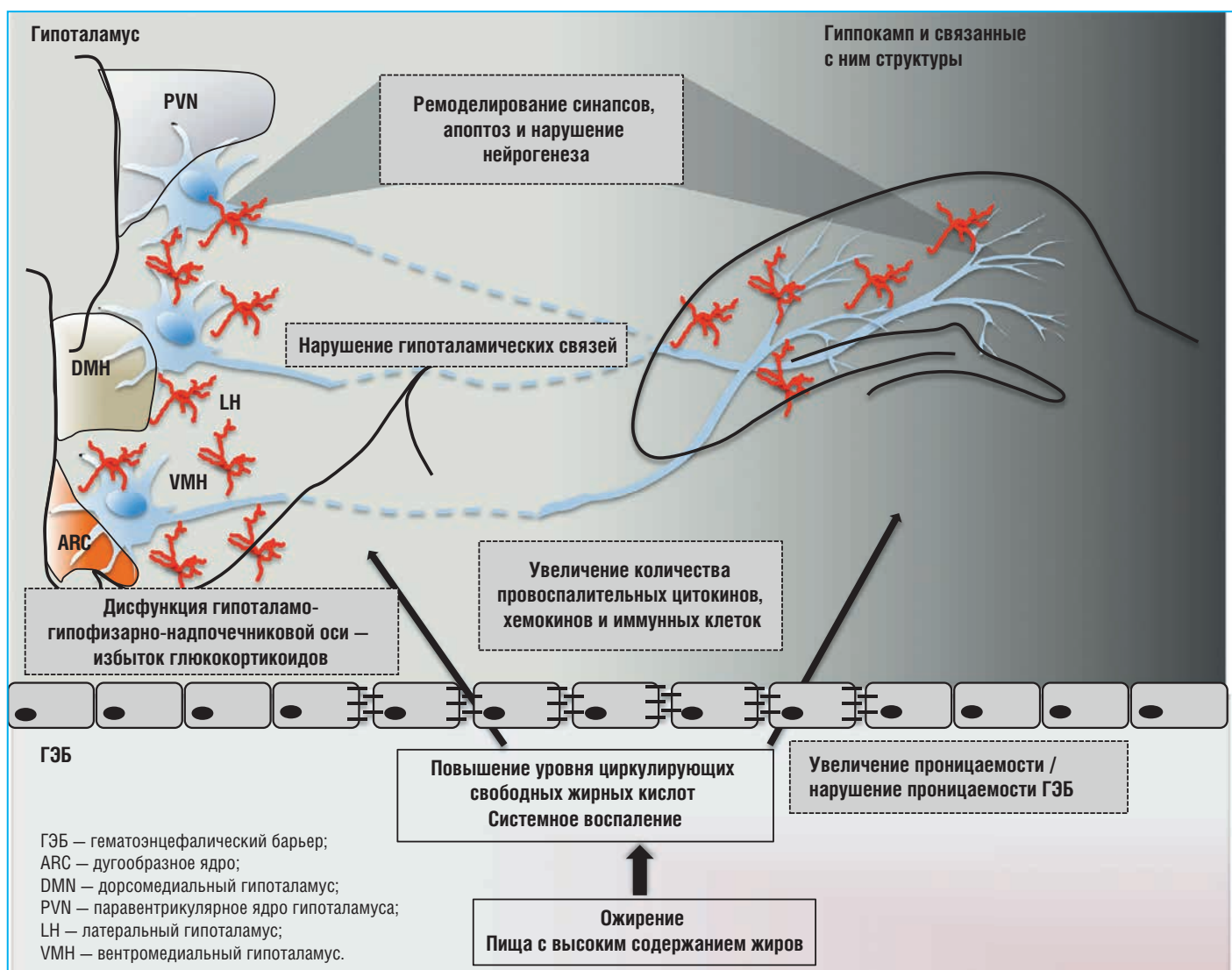


Рис. 2. Предполагаемые механизмы развития КН у пациентов с ожирением [16]

КН — еще до развития клинической деменции, что позволяет применять таргетную, патогенетически обоснованную терапию и таким образом замедлять текущий патологический процесс, а в ряде случаев существенно влиять на дальнейшее когнитивное функционирование пациентов [19]. При адекватной, патогенетически обоснованной терапии, последовательном лечении основного заболевания, коррекции имеющихся сосудистых факторов риска наблюдается стабильное состояние когнитивного статуса, а также регресс имеющегося дефицита. С этой целью рекомендуются регулярные физические нагрузки, поддержание умственной и социальной активности, сон оптимальной продолжительности и осуществляется контроль имеющихся факторов риска развития ССЗ и цереброваскулярной патологии, применяются лекарственные средства с широким спектром фармакологического воздействия, обладающие полимодальным влиянием на многие патологические процессы в нейрональных системах головного мозга [19, 20].

Среди комплексных сбалансированных препаратов с полимодальным действием можно выделить новое лекарственное средство из группы нейропротекторов и антиоксидантов — БРЕЙНМАКС® (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия), представляющее собой оригинальное сочетание янтарнокислого комплекса с триметилгидразином

[20]. Они связаны между собой водородными связями и электростатическим межмолекулярным взаимодействием, что обеспечивает лучшее связывание с рецепторами клеток-мишеней и более выраженное фармакокинетическое и фармакодинамическое действие. Данные, полученные в исследованиях [20–22], убедительно продемонстрировали, что БРЕЙНМАКС® обеспечивает выраженный клинический эффект, реализуемый на сосудистом, метаболическом и нейрональном уровнях. В частности, наблюдается стабилизация уровня эндогенных антиоксидантов, нормализация митохондриальной функции и энергообмена в клетке, активация рецепторов ацетилхолина, улучшение синаптической передачи и активации процессов адаптивной нейропластичности [20, 21].

В многоцентровом рандомизированном сравнительном клиническом исследовании [20] с участием 60 пациентов молодого и среднего возраста с недементными КН было убедительно показано, что применение препарата БРЕЙНМАКС® приводило к существенному улучшению показателей когнитивного функционирования. Исследование продолжалось 40 дней, на протяжении которых оценивалось состояние пациентов и наличие нежелательных явлений (в 1-й день (визит 1), через 15 дней (визит 2) и через 40 дней (визит 3) в сравнении с фоновыми показателями об-

щепринятых и широко используемых шкал и тестов (Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA), краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE), тест Шульте, тест замены цифровых символов (Digit Symbol Substitution Test, DSST)). Также через 1 и 2 мес. после завершения исследования проводился телефонный опрос всех участников на предмет удовлетворенности терапией и сохранения эффекта препарата.

После соответствия критериям включения все участники были рандомизированы на 2 группы, сопоставимые по возрасту и полу. Пациенты 1-й группы принимали препарат БРЕЙНМАКС® по 1 капсуле 2 р/сут в течение 2 нед. и после 10-дневного перерыва повторяли курс на протяжении 2 нед. Пациенты 2-й группы принимали исследуемый препарат только 2 нед. в дозе 2 капсулы в сутки. Большая часть исследуемых с КН относилась к возрастной группе 30–39 лет, более половины имели сопутствующую патологию, при этом ожирение и избыточная масса тела наблюдались в 35% случаев, и все перенесли COVID-19, в связи с чем пятая часть пациентов была госпитализирована.

Отдельный субанализ пациентов с ожирением и избыточной массой тела в зависимости от длительности приема препарата БРЕЙНМАКС® обнаружил лучшие показатели при более длительной терапии. В частности, согласно результатам теста Шульте к 40-му дню (визит 3) у исследуемых 1-й группы в отличие от 2-й группы наблюдалось статистически значимое улучшение и нормализация показателей концентрации и скорости переключения внимания ($30,01 \pm 1,8$ и $41,0 \pm 2,3$ соответственно, $p < 0,0001$). Аналогичные данные были получены при выполнении теста DDST: после 2-го курса терапии препаратом БРЕЙНМАКС® у пациентов 1-й группы в отличие от пациентов 2-й группы отмечалось статистически значимое улучшение показателей концентрации внимания, рабочей памяти и скорости обработки информации ($64,8 \pm 3,7$ и $47,9 \pm 4,2$ балла соответственно, $p < 0,0001$), что по сравнению с исходными данными составляет трехкратное статистически значимое увеличение продуктивности при выполнении теста DDST. Следует отметить, что после 1-го курса терапии в обеих группах наблюдалось сопоставимое улучшение показателей при выполнении тестов Шульте и DDST.

Схожие достоверно лучшие результаты после окончания терапии (визит 3) были получены у пациентов 1-й группы по шкалам MFI-20 и SF-36 в виде статистически значимого улучшения физического и психического функционирования и качества жизни. Важно заметить, что через 1 мес. после завершения терапии подавляющее большинство 1-й группы оценило удовлетворенность терапией и хороший и отличный эффект препарата БРЕЙНМАКС® (80% по сравнению с 54,5% во 2-й группе). Кроме того, спустя 1 и 2 мес. после окончания терапии подавляющее большинство пациентов (90 и 80% в 1-й группе и 72,7 и 63,6% во 2-й группе соответственно) отмечали отсутствие или редкое возникновение ранее отмечаемых КН, однако несомненно лучший результат продемонстрировали представители 1-й группы, получавшие более длительную терапию препаратом БРЕЙНМАКС®.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты исследования позволяют рекомендовать широкое применение препарата БРЕЙНМАКС® в клинической практике для лечения КН

у пациентов с избыточной массой тела и ожирением, поскольку его использование показало существенную клиническую эффективность, хорошую переносимость и безопасность в коррекции имеющихся когнитивных расстройств, а также приводило к улучшению общего самочувствия. Это отражает накопительный эффект действующих веществ данного лекарственного средства и делает более длительное применение препарата БРЕЙНМАКС® патогенетически оправданным и целесообразным у этой категории пациентов. ▲

Литература

- Terruzzi I., Senesi P., Fermo I. et al. Are genetic variants of the methyl group metabolism enzymes risk factors predisposing to obesity? *J Endocrinol Invest.* 2007;30(9):747–753. DOI: 10.1007/BF03350812.
- Brehm B., Gates D., Singler M. et al. Prevalence of obesity and cardiovascular risk factors among manufacturing company employees in Kentucky. *AAOHN J.* 2007;55(10):397–406. DOI: 10.1177/216507990705501002.
- Lopez R.P. Neighborhood risk factors for obesity. *Obesity (Silver Spring).* 2007;15(8):2111–2119. DOI: 10.1038/oby.2007.251.
- Davis C., Curtis C., Tweed S., Patte K. Psychological factors associated with ratings of portion size: relevance to the risk profile for obesity. *Eat Behav.* 2007;8(2):170–176. DOI: 10.1016/j.eatbeh.2006.04.002.
- Haines J., Neumark-Sztainer D. Prevention of obesity and eating disorders: a consideration of shared risk factors. *Health Educ Res.* 2006;21(6):770–782. DOI: 10.1093/her/cyl094.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А. и др. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний». Ожирение и метаболизм. 2021;18(1):5–99. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Melnichenko G.A. et al. Interdisciplinary clinical practice guidelines "Management of obesity and its comorbidities". *Obesity and metabolism.* 2021;18(1):5–99 (in Russ.). DOI: 10.14341/omel12714.
- Prospective Studies Collaboration, Whitlock G., Lewington S. et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet.* 2009;373(9669):1083–1096. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60318-4.
- Leigh S.J., Morris M.J. Diet, inflammation and the gut microbiome: Mechanisms for obesity-associated cognitive impairment. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020;1866(6):165767. DOI: 10.1016/j.bbdis.2020.165767.
- Dye L., Boyle N.B., Champ C., Lawton C. The relationship between obesity and cognitive health and decline. *Proc Nutr Soc.* 2017;76(4):443–454. DOI: 10.1017/S0029665117002014.
- Yaffe K., Weston A.L., Blackwell T., Krueger K.A. The metabolic syndrome and development of cognitive impairment among older women. *Arch Neurol.* 2009;66(3):324–328. DOI: 10.1001/archneurol.2008.566.
- Pedditzi E., Peters R., Beckett N. et al. The risk of overweight/ obesity in mid-life and late life for the development of dementia: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Age Ageing.* 2016;45(1):14–21. DOI: 10.1093/ageing/afv151.
- Anstey K.J., Cherbuin N., Budge M. et al. Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia: a meta-analysis of prospective studies. *Obesity Reviews.* 2011;12(5):426–437. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2010.00825.x.
- Hartanto A., Yong J.C., Toh W.X. et al. Bidirectional Associations between Obesity and Cognitive Function in Midlife Adults: A Longitudinal Study. *Nutrients.* 2019;11(10):2343. DOI: 10.3390/nu11102343.
- Kunz H.E., Hart C.R., Gries K.J. et al. Adipose tissue macrophage populations and inflammation are associated with systemic inflammation and insulin resistance in obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2021;321(1):E105–E121. DOI: 10.1152/ajpendo.00070.2021.
- Raji C.A., Ho A.J., Parikshak N.N. et al. Brain structure and obesity. *Hum Brain Mapp.* 2010;31(3):353–364. DOI: 10.1002/hbm.20870.
- Miller A.A., Spencer S.J. Obesity and neuroinflammation: a pathway to cognitive impairment. *Brain Behav Immun.* 2014;42:10–21. DOI: 10.1016/j.bbi.2014.04.001.
- Екушева Е.В. Сенсомоторная интеграция при поражении центральной нервной системы: клинические и патогенетические аспекты: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2016. [Yekusheva Ye.V. Sensorimotor integration in lesions of the central nervous system: clinical and pathogenetic aspects: thesis. M., 2016 (in Russ.).]
- Lowe C.J., Reichelt A.C., Hall P.A. The Prefrontal Cortex and Obesity: A Health Neuroscience Perspective. *Trends Cogn Sci.* 2019;23(4):349–361. DOI: 10.1016/j.tics.2019.01.005.
- Екушева Е.В. Когнитивные нарушения — актуальная междисциплинарная проблема. РМЖ. 2018;12(1):32–37. [Yekusheva E.V. Cognitive impairment — relevant interdisciplinary problem. *RMJ.* 2018;12(1):32–37 (in Russ.).]
- Екушева Е.В., Войтенков В.Б. Оценка клинической эффективности и безопасности препарата Брейнмакс в терапии пациентов с недементными когнитивными нарушениями. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2023;123(2):83–89. [Yekusheva E.V., Voitenkov V.B. Assessment of the safety and clinical efficacy of the Brainmax in therapy of non-demented patients with a mild cognitive impairment. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2023;123(2):83–89 (in Russ.). DOI: 10.17116/inevro202312302183.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

БРЕЙНМАКС®



- Усиление нейропротекции
- Улучшение памяти и внимания
- Повышение работоспособности
- Нормализация эмоционального состояния

1. Инструкция по медицинскому применению препарата БРЕЙНМАКС®.

2. Данилов Ан.Б., Данилов Ал.Б. Возможности повышения эффективности нейропротективной терапии у пациентов с острыми и хроническими цереброваскулярными заболеваниями, когнитивными нарушениями и астеническим синдромом различной этиологии: резолюция совета экспертов. РМЖ. 2022;4:51–54.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ РЕКОМЕНДУЕТСЯ ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ



ООО ПРОМОМЕД ДМ
129090 Москва, Проспект Мира, 13 стр.1, офис 106
тел. +7 (495) 640-25-28
www.promo-med.ru

Реклама.

Хондрогард® (хондроитина сульфат) в терапии пациентов с остеоартритом и коморбидными заболеваниями

Профессор О.А. Шавловская¹, профессор О.А. Громова²,
И.Д. Романов³, к.м.н. И.А. Бокова⁴

¹АНО ВО «МУВМ», Москва

²ФИЦ ИУ РАН, Москва

³ООО «МД Клиник», Москва

⁴ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Распространенность коморбидной патологии стала одной из важнейших проблем клинической медицины. Коморбидность нельзя рассматривать как сосуществование разных нозологических единиц у одного пациента, поскольку многие патогенетические и патофизиологические процессы этих заболеваний взаимосвязаны и часто взаимноотягощают течение друг друга. Во многих проведенных исследованиях подтверждена эффективность и безопасность назначения инъекционной формы хондроитина сульфата (ХС) у пациентов с остеоартритом (ОА) и коморбидными заболеваниями, сопровождающимися сердечно-сосудистым риском, атеросклерозом, заболеваниями легких (включая рак легких) и желудочно-кишечного тракта, заболеваниями почек, сахарным диабетом 2 типа, саркопенией. ХС оказывает выраженное системное противовоспалительное действие (подавляя активность провоспалительных цитокинов), ингибирует сигнальный каскад ядерного фактора κB , осуществляющий биологические эффекты фактора некроза опухоли α , запуская сложную иерархию изменений в протеоме и активности соответствующих молекулярных каскадов. ХС обладает онкопротективным эффектом, подавляя инвазию метастазов при разных формах рака. Полученные данные позволяют применять ХС (Хондрогард®) у широкого круга пациентов с ОА и коморбидностью.

Ключевые слова: остеоартрит, коморбидные заболевания, хондроитина сульфат, Хондрогард, саркопения, атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания, заболевания легких, заболевания почек, сахарный диабет.

Для цитирования: Шавловская О.А., Громова О.А., Романов И.Д., Бокова И.А. Хондрогард® (хондроитина сульфат) в терапии пациентов с остеоартритом и коморбидными заболеваниями. РМЖ. 2023;3:26–30.

ABSTRACT

Chondroguard® (chondroitin sulfate) in the treatment of patients with osteoarthritis and comorbid diseases

O.A. Shavlovskaya¹, O.A. Gromova², I.D. Romanov³, I.A. Bokova⁴

¹International University of Rehabilitation Medicine, Moscow

²Federal Research Center "Computer Science and Management" of the Russian Academy of Sciences, Moscow

³MD Clinic LLC, Moscow

⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow

Comorbid pathology prevalence has become one of the most important problems of clinical medicine. Comorbidity cannot be considered as the coexistence of different nosological units in one patient, since many pathogenetic and pathophysiological processes of these diseases are interrelated, and commonly mutually burden each other. Many studies have confirmed the efficacy and safety of chondroitin sulfate (CS) in the injectable form in patients with osteoarthritis (OA) and comorbid diseases accompanied by cardiovascular risk, atherosclerosis, lung and gastrointestinal diseases (including lung cancer), kidney diseases, type 2 diabetes mellitus, sarcopenia. CS has a significant systemic anti-inflammatory effect (by inhibiting the pro-inflammatory cytokine activity), inhibit the signaling cascade of nuclear factor κB , which carries out the biological effects of tumor necrosis factor- α (TNF- α), triggering a complex hierarchy of changes in the proteome and the activity of the corresponding molecular cascades. CS has an oncoprotective effect, inhibiting the metastases invasion in various forms of cancer. The data obtained allow the use of CS (Chondroguard®) in a wide range of patients with OA and comorbidity.

Keywords: osteoarthritis, comorbid diseases, chondroitin sulfate, Chondroguard, sarcopenia, atherosclerosis, cardiovascular diseases, lung diseases, kidney diseases, diabetes mellitus.

For citation: Shavlovskaya O.A., Gromova O.A., Romanov I.D., Bokova I.A. Chondroguard® (chondroitin sulfate) in the treatment of patients with osteoarthritis and comorbid diseases. RMJ. 2023;3:26–30.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день распространенность коморбидной патологии стала одной из важнейших проблем клинической медицины. Коморбидность нельзя рассматривать как сосуществование разных нозологических единиц у одного пациента, поскольку многие патогене-

тические и патофизиологические процессы этих заболеваний взаимосвязаны и часто взаимноотягощают течение друг друга [1].

Самое распространенное в мире заболевание суставов — остеоартрит (ОА). ОА характеризуется деградацией экстрацеллюлярного матрикса, возникающей при микро-

и макроповреждениях, которые запускают патологические адаптивные реакции [2]. В популяции пациентов с ОА самой уязвимой является группа лиц пожилого и старческого возраста, имеющая наибольшее количество коморбидных заболеваний. Отмечена высокая коморбидность ОА и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), таких как артериальная гипертензия (АГ), атеросклероз, ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая болезнь почек (ХБП) [3].

Хроническая боль в суставах способствует уменьшению функциональной активности сустава, что впоследствии ведет к иммобилизации пациента, а снижение повседневной физической активности из-за болевого синдрома опосредованно приводит к функциональным нарушениям и декомпенсации ССЗ. На фоне ОА тяжесть течения коморбидных заболеваний: ССЗ, сахарного диабета 2 типа (СД2), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), старческой астении (саркопения) усугубляется [4].

Основные задачи терапии ОА заключаются в уменьшении боли, сохранении хрящевого матрикса, безопасности применения лекарственных препаратов (ЛП) у лиц с коморбидными заболеваниями, минимизации нежелательных явлений (НЯ). ЛП, применяемый в терапии ОА, должен оказывать выраженное обезболивающее действие, сопоставимое с эффектом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), но обладать при этом более безопасным профилем. Одним из перспективных на сегодняшний день направлений терапии ОА является назначение ЛП, обладающих модифицирующим действием на симптом, структуру хряща и саму болезнь. К таким ЛП относится хондроитин сульфат (ХС), имеющий доказанный уровень достоверности и убедительности рекомендаций применения (1А)¹. Доказано, что фармацевтический стандартизированный ХС оказывает выраженное противовоспалительное и структурно-модифицирующее действие, способствуя репарации эндогенного ХС в составе хряща и в синовиальной жидкости.

БЕЗОПАСНОСТЬ ХС В ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С КАРДИОВАСКУЛЯРНЫМИ РИСКАМИ И АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Коморбидность ОА и ССЗ является наиболее частой и типичной полиморбидностью пациентов старших возрастных групп. К факторам риска развития сердечно-сосудистых событий относятся [5]: повышенный индекс массы тела (ИМТ), СД2, АГ, гиперхолестеринемия, прием НПВП.

В прогрессировании атеросклероза основная роль отводится патологическим процессам в клетках эндотелия и моноцитах, а именно в передаче сигналов через каскад ядерного фактора κВ (NF-κВ) [6]. Известно, что ХС проявляет выраженное противовоспалительное действие посредством блокирования сигнального каскада NF-κВ и ингибирования эффектов фактора некроза опухоли α (ФНО-α), что крайне важно в терапии ОА. В последние годы были проведены исследования, указывающие на перспективность изучения при атерогенном коморбидном фоне на клеточных культурах молекулы ХС.

Пациенты с ОА, получавшие высокие дозы ХС, имеют более низкую частоту ИБС, однако механизм этого положительного эффекта ХС оставался неясным. P. Melgar-Lesmes et al. [7] на экспериментальных моделях (мыши с ожирением)

показали, как лечение ХС влияет на формирование атероматозных бляшек посредством взаимодействия с эндотелиальными клетками и моноцитами. При лечении мышей с ожирением было выявлено, что на фоне назначения ХС расширение покрытия пенистых клеток в атероматозных бляшках артериальных бифуркаций уменьшилось на 62,5%, концентрации интерлейкина 1β (ИЛ-1β) и ФНО-α в сыворотке крови упали на 70 и 82% соответственно, а отдельных хемокинов — на 25–35%. В культуре коронарных эндотелиальных клеток и моноцитов, стимулированных ФНО-α, на фоне использования ХС отмечено снижение секреции провоспалительных цитокинов ($p < 0,01$). Выявлено, что ХС подавлял в эндотелиальных клетках активацию сигнального пути ФНО-α на 36%, NF-κВ — на 33%, а также снижал миграцию активированных моноцитов к воспаленным эндотелиальным клеткам в трансвеллах ($p < 0,001$). Авторы заключили, что проведенное исследование свидетельствует о роли ХС в активации провоспалительных путей, которые являются общими для ожирения и атерогенеза.

В сравнительном исследовании с участием пациентов с гонартрозом (ГА) и коксартрозом (КА), рентгенологически I–III ст. по J. Kellgren и J. Lawrence ($n=80$; средний возраст 50,62±8,9 года), с реактивным синовитом и коморбидными заболеваниями (ИБС, АГ) в 75% случаев, проводилась оценка клинической эффективности применения комбинации накожного и надвенозного лазерного облучения крови (НЛОК) в сочетании с в/м введением ХС (Хондрогард®) [8]. Согласно дизайну исследования 1-я группа получала ($n=39$) в/м Хондрогард® (2 мес.) + НПВП (3–5 сут) + НЛОК (10 ежедневных процедур на курс, 2 курса в течение 6 мес.), 2-я группа ($n=20$) — Хондрогард® + НПВП (10 сут) + физиотерапия, 3-я группа ($n=21$) — НПВП (3–5 сут). Хондрогард® в/м вводили по общепринятой схеме: первые три инъекции в дозе 1 мл (100 мг) через день (ч/д), начиная с 4-го дня — в дозе 2 мл (200 мг), курсом № 30. Анализировали значения артериального давления (АД): систолического (САД), диастолического (ДАД) и пульсового (ПАД), проводился суточный мониторинг АД, анализ частоты сердечных сокращений (ЧСС) и приступов загрудинных болей. Динамику показателей оценивали до и после лечения на 8–10-е, 28–30-е сутки и через 6 мес. В ходе исследования было установлено, что у пациентов из 1-й группы САД снизилось с 160,8±6,9 до 130,4±3,4 мм рт. ст., ДАД — с 98,9±2,6 до 86,3±5,4 мм рт. ст., ПАД — с 62,2±3,44 до 4,8±3,6 мм рт. ст.; уменьшилась ЧСС ($p < 0,05$); уменьшились приступы загрудинных болей, что было отмечено на 5–8-е сутки ($p < 0,05$). Во 2-й группе отмечалась положительная, но недостоверная динамика указанных параметров ($p > 0,05$), а у пациентов 3-й группы установлено ухудшение всех указанных параметров. Авторы заключили, что наиболее эффективной схемой терапии ОА у пациентов с кардиоваскулярной патологией является комбинация «НЛОК + Хондрогард® + НПВП», в сравнении с комбинацией «Хондрогард® + НПВП» или только НПВП. При использовании указанной схемы терапии были отмечены существенное снижение выраженности болевого синдрома и нормализация показателей АД и ЧСС. Таким образом, можно заключить, что терапия препаратом Хондрогард® и НПВП оказывает выраженное воздействие на суставной болевой синдром, но в более поздние сроки (отсроченно).

¹ Клинические рекомендации МЗ РФ «Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста». 2020. (Электронный ресурс.) URL: <https://cr.rsmnizdrav.ru/#/recommend/1033> (дата обращения: 20.04.2023).

Эффективность и безопасность назначения ХС (Хондрокард®) в терапии пациентов с ОА, неспецифически болями в нижней части спины (БНЧС) и высоким кардиоваскулярным риском (уровень АД $\leq 139/89$ мм рт. ст.) продемонстрированы в одном из сравнительных исследований [9]. Пациенты, вошедшие в исследование, были разделены на 2 группы: в основной группе ($n=63$; средний возраст 64,5 года) назначен Хондрокард® в/м ч/д, по схеме: первые три инъекции — по 1 мл (100 мг/мл), начиная с 4-й инъекции — по 2 мл (200 мг) № 30; в группе контроля ($n=63$; средний возраст 65 лет) пациенты получали только базовую терапию. В ходе исследования изменения показателей плазменного звена гемостаза и скорости клубочковой фильтрации зафиксированы не были. У пациентов основной группы выявлено снижение боли более чем на 62% [9]. Таким образом, в исследовании была продемонстрирована высокая безопасность в/м введения ХС у пациентов с БНЧС и высоким кардиоваскулярным риском. Результаты данного исследования позволяют рекомендовать ХС пациентам с коморбидными заболеваниями, сопровождающимися повышением АД, заболеваниями почек, имеющих риск развития тромбообразования.

В двухмесячном проспективном исследовании пациентов ($n=70$; средний возраст $62,0 \pm 6,46$ года) с ОА коленных суставов II ст. (80%) и III ст. (20%), имевших сопутствующие заболевания (АГ (100%), СД2 (20%), ИБС (5,7%), заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (2,7%), ИМТ $31,9 \pm 5,9$ кг/м²), назначался ХС (Хондрокард®) по общепринятой схеме [10]. Первые инъекции пациентам проведены в условиях стационара. В течение 2 мес. было выполнено 30 инъекций. Снижение дозы НПВП через 1 мес. от начала терапии отмечено в 58,5% случаев, отмена НПВП через 2 мес. — в 46%. Пациенты вели дневник, записывая показатели АД (утро/вечер), терапию АГ, больные с СД2 — уровень глюкозы. В качестве показателей безопасности оценивали частоту и характер НЯ. Ни у одного из пациентов с АГ на фоне применения ХС не отмечено повышения АД, у больных СД2 гликемия оставалась на прежнем уровне до конца лечения. Эффективность терапии была высоко оценена и пациентом, и врачом в 94,3% случаев. Авторы сделали вывод, что в/м применение препарата Хондрокард® может быть рекомендовано для курсового приема при ОА коленных суставов у пациентов с коморбидностью [10].

Пациенты, нуждающиеся в проведении стентирования коронарных артерий, нередко страдают ОА, эти состояния часто являются коморбидными. В одной из научно-исследовательских работ приведено обоснование использования ХС для профилактики рестеноза (осложнения кардиоваскулярного стентирования) [11]. Активация рецептора гиалуронана CD44 в стентированных коронарных артериях человека ассоциирована с патофизиологией рестеноза. Как следствие, в области стента происходит стимуляция роста неоинтимы, инфильтрация макрофагами области неоинтимы, гиперпролиферация гладкомышечных клеток (ГМК) и накопление протеогликана версикана. Рецептор CD44 является целевым белком для молекулы ХС. Взаимодействуя с рецептором CD44, ХС способствует инактивации провоспалительного белка NF- κ B и препятствует избыточной пролиферации ГМК в просвете стента, тормозя рестеноз. Применение ХС, таким образом, способствует снижению системного воспаления и торможению неоваскуляризации [11].

БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ХС ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖКТ

В одном из экспериментальных исследований оценена гастропротекторная активность ХС в отношении язв желудка, вызванных этанолом [12]. На животной модели (крысы) этанол-индуцированной язвы желудка изучали гастропротекторный эффект ХС. Показано, что ХС обладает выраженной гастропротекторной активностью, степень ингибирования язвы у него достигала 35–45%, что аналогично таковому у омепразола (41%). Полученные результаты демонстрируют перспективы назначения ЛП на основе ХС у пациентов с ОА, имеющих коморбидную патологию ЖКТ.

В систематическом обзоре, включавшем в анализ 2319 научных статей, оценивали влияние ХС на функцию печени [13]. Было установлено, что фармацевтические субстанции ХС, имеющие высокую степень очистки, обладают гепатопротекторным эффектом, проявляющимся даже при лекарственных интоксикациях (парацетамол, метотрексат). Отмечено, что стандартизированные формы ХС уменьшают выраженность хронического воспаления, оказывают влияние на обмен веществ в печени. Кроме того, ЛП на основе ХС проявляют противоопухолевые эффекты. Результаты проведенного анализа свидетельствуют о благоприятном профиле ЛП на основе фармацевтических стандартизированных форм ХС, которые имеют высокую степень безопасности в отношении влияния на функцию печени [13].

В одном из исследований пациентам ($n=81$) с эрозивным эзофагитом (ЭЭ) А, В, С степеней согласно Лос-Анджелесской эндоскопической классификации (1994 г.) проведен сравнительный анализ эффективности и безопасности назначения ХС [14]. До и после терапии клинически оценивали выраженность симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и проводили эзофагогастродуоденоскопию. Методом рандомизации пациентов разделили на 2 группы: 1-я ($n=41$; средний возраст 45 лет) получала ингибитор протонной помпы (ИПП), 2-я ($n=40$; средний возраст 45,5 года) — ИПП + ХС. Курс терапии составил 4 нед. После проведенной терапии в 1-й группе улучшение эндоскопической картины (как минимум на 1 уровень по Лос-Анджелесской классификации) отмечено в 85% случаев, во 2-й группе — в 100% случаев ($p < 0,009$). В группе комбинированной терапии (ИПП + ХС) отмечена меньшая частота возникновения ($p < 0,01$) и выраженности ($p < 0,01$) изжоги, отрыжки воздухом ($p = 0,014$), а также существенно уменьшилась потребность в терапии антацидами «по требованию». Таким образом, добавление к терапии ИПП ХС продемонстрировало клиническую и эндоскопическую эффективность терапии в отношении эрозивной ГЭРБ. Данный факт позволяет рекомендовать ЛП, содержащие ХС, в комбинированной терапии ЭЭ при недостаточной эффективности классической кислотосупрессивной терапии ГЭРБ [14].

БЕЗОПАСНОСТЬ ХС у БОЛЬНЫХ С ЛЕГОЧНОЙ И ПОЧЕЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

При анализе материалов фундаментальных и клинических исследований, включавшем в себя 1273 публикации, была дана оценка влияния ХС на функцию легких, патофизиологические процессы в легочной ткани [15]. Было отмечено, что на экспериментальных моделях (индуцированное повреждение легких и эмфизема у хомяков) сульфатированные ХС-полисахариды ингибируют эластазу лейкоцитов, оказывая противовоспалительное действие. В исслед-

АКТИВНАЯ ЗАЩИТА ОТ ОСТЕОХОНДРОЗА И ОСТЕОАРТРИТА

ХОНДРОГАРД®



ПОБЕДИТЕЛЬ
НАЦИОНАЛЬНОЙ
ПРЕМИИ
«ТОВАР ГОДА 2022»

В НОМИНАЦИИ
ВОССТАНОВЛЕНИЕ
ТКАНЕЙ ХРЯЦА
СУСТАВОВ,
РОССИЙСКИЙ
ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

СПОСОБСТВУЕТ:

УМЕНЬШЕНИЮ
БОЛИ¹

СОХРАНЕНИЮ
ХРЯЦА¹

УЛУЧШЕНИЮ
ПОДВИЖНОСТИ СУСТАВОВ¹

ХС* включен в
клинические
рекомендации
МЗ РФ 2021^{2,3}, 2020^{4,5}



*ХС-хондроитина сульфат

ХОНДРОИТИНА СУЛЬФАТ

Раствор для внутримышечного
и внутрисуставного введения
1 мл № 10, 2 мл № 10, 2 мл № 25

- ОБШИРНАЯ ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА^{2,3,4,5,6},
- УДОБНАЯ УПАКОВКА № 25 НА КУРС ЛЕЧЕНИЯ

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Хондрогард®. РУ ЛП-Н [000042]-(РГ-РУ) от 19.03.2020, обновлена 02.12.2022; 2. 2021 Гонартроз https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/667_1; 3. 2021 Коксартроз https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/666_1; 4. 2020 Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/616_1; 5. 2020 Падения у пациентов пожилого и старческого возраста https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/600_2; 6. Торшин И.Ю., Лила А.М., Наумов А.В., Кочиш А.Ю., Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Сарвилина И.В., Галустьян А.Н., Громов А.Н., Хаджидис А.К., Васильева Л.В., Евстратова Е.Ф., Удовика М.И., Громова О.А. Метаанализ клинических исследований эффективности лечения остеоартрита препаратом Хондрогард. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2020; 13 (4): 388-399. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.066>.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Реклама



дованиях с участием мужчин и женщин ($n=217$) в возрасте 50–75 лет применение ХС (800–1200 мг/сут) приводило к достоверному снижению (на 27%) уровня простагландина PGE-M в моче, повышение уровня которого является одним из биомаркеров — предвестников развития карциномы легких. Анализ результатов фундаментальных исследований позволил установить механизмы опосредованного влияния ХС на патологические процессы в легочной ткани. Воздействуя на определенные молекулярные каскады, ХС способствует подавлению опухолевых процессов в легочной ткани, вызывая апоптоз опухолевых клеток, и фиброзных изменений в легких, также, стабилизируя тучные клетки, способствует уменьшению проявлений аллергических реакций при бронхиальной астме. Применение ХС у пациентов с ОА и коморбидными заболеваниями легких может снижать риск развития воспалительных процессов, уменьшить проявления аллергических реакций, ингибировать начальные изменения при фибротических и опухолевых заболеваниях легких [15].

Проведен анализ текстов 2093 публикаций о влиянии ХС на функцию органов мочевыделительной системы (почек, мочевого пузыря) [16]. Установлено, что патологический метаболизм эндогенных гликозаминогликанов и нарушения функции почек взаимосвязаны. Гломерулонефрит характеризуется хроническими мезангиальными и/или мембранозными изменениями, при которых отмечается низкий уровень сульфатирования ХС почти у всех пациентов, тогда как в группах контроля — менее чем в 50% случаев. В экспериментальных исследованиях на культурах клеток уротелия было установлено, что ХС улучшает барьерную функцию клеток, поврежденных нефротоксикантом протамином. В другом эксперименте продемонстрировано, что ХС дозозависимо ингибирует кристаллизацию оксалата кальция, у крыс с гипероксалурией прием ХС предотвращает камнеобразование в почках. При выраженном болевом синдроме на фоне интерстициального цистита экзогенный ХС препятствует повреждению клеток мочевого пузыря, ингибируя каскад NF-κB. В проанализированных исследованиях указывается на протективное действие ХС на функцию почек, мочевого пузыря.

Безопасность ХС у пациентов старших возрастных групп с саркопенией, онкологическими заболеваниями

В возрастной группе старше 65 лет саркопения может рассматриваться как коморбидное заболевание, которое является фактором риска прогрессирования ССЗ (хронической сердечной недостаточности), существенно затрудняющего проведение реабилитационных мероприятий. В одном из систематических анализов, который включал 31 992 статьи, дано уточнение относительно взаимодействия коморбидных ОА состояний, таких как саркопения и остеопороз, с целью обоснования назначения ХС у данной группы пациентов. В патогенезе саркопии основную роль играет нарушение синтеза мышечного белка, усиленный апоптоз миоцитов и системное воспаление. Было показано, что молекулы ХС, взаимодействуя с рецептором CD44, инактивируют провоспалительный фактор NF-κB, активность которого повышена при атрофии мышц, наблюдаемой при саркопии. Мышечные стволовые клетки, стимулируя рецептор CD44, усиливают регенерацию мышц у пациентов с ОА и саркопенией. Таким образом, высоко-



Рисунок. Диапазон применения ХС у пациентов с коморбидностью

очищенные препараты на основе ХС целесообразно использовать для замедления прогрессирования саркопии [17].

Систематический анализ 5129 публикаций фундаментальных и клинических исследований противоопухолевых эффектов ХС выявил, что ХС проявляет схожие механизмы противоопухолевого действия, снижая хроническое воспаление (ингибирование каскада ФНО/NF-κB) [18]. Молекулы ХС обладают способностью стимулировать апоптоз опухолевых клеток, подавлять экспрессию фактора роста эндотелия сосудов и активность матриксных металлопротеиназ. ХС тормозит процесс метастазирования, способствуя инкапсуляции опухолевых образований. По результатам метаанализа был сделан вывод, что ХС может быть рекомендован для долговременной профилактики опухолевых заболеваний [18].

Противоопухолевый эффект ХС продемонстрирован на примере предотвращения прогрессирования рака молочной железы, так как ХС может препятствовать образованию инвазивных выпячиваний и миграции клеток [19]. Кроме того, показано отрицательное воздействие ХС на регуляцию прометастатического гена внеклеточного матрикса *Col1a1*, который является регулируемым геном-мишенью в клетках рака молочной железы. Подавление экспрессии гена *Col1a1* имитирует эффекты лечения ХС. Онкопротективный эффект ХС выражается в ингибировании инвазивных выпячиваний при метастазировании, имеет дозозависимый характер (т. е. зависит от концентрации ХС-4 и -6, составлявших 5 мкг/мл, 20 мкг/мл, 100 мкг/мл).

Заключение

Во многих проведенных исследованиях подтверждена эффективность и безопасность назначения ХС у пациентов с ОА и коморбидными заболеваниями с сердечно-сосудистым риском (АГ, ИБС), атеросклерозом, заболеваниями легких (включая рак легких) и ЖКТ (эрозивный эзофагит, патология печени и др.), заболеваниями почек (включая ХБП) и СД2, саркопенией (см. рисунок). Результаты крупномасштабных клинических исследований указывают на перспективность использования ХС для долговременной профилактики опухолевых заболеваний. ХС оказывает выраженное системное противовоспалительное действие (подавляя активность провоспалительных цитокинов), ингибирует сигнальный каскад NF-κB, осуществляющий биологические эффекты ФНО-α, запуская сложную иерархию изменений в протеоме и влияя на активность соответствующих молекулярных каскадов. Полученные данные позволяют применять препарат Хондрогард® у широкого круга пациентов с ОА и коморбидностью. ▲

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Рефлекторные асистолические синкопе (клиническая лекция)

Д.м.н. А.С. Котов, к.психол.н. К.В. Фирсов

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

РЕЗЮМЕ

Рефлекторные асистолические синкопе — эпизоды потери сознания и постурального тонуса неэпилептической природы вследствие кратковременной рефлекторной сердечной асистолии, вызванной нарушением работы блуждающего нерва и приводящей к последующей транзиторной гипоперфузии головного мозга. Рефлекторные асистолические синкопе характеризуются быстрым развитием, кратковременностью, спонтанным восстановлением. Чаще всего встречаются у детей первого и второго года жизни. Состояние дифференцируют с эпилепсией, синкопе другой этиологии, аффективно-респираторными приступами «синего» типа, соматическими заболеваниями. При физикальном обследовании следует обращать особое внимание на состояние сердечно-сосудистой системы, что позволит предположить органическое заболевание сердца. Данные анамнеза и результаты физикального обследования часто позволяют обнаружить возможную причину синкопе. В фармакологической терапии нуждается небольшое количество детей либо при очень частых эпизодах в ответ на относительно незначительные триггеры, либо в случаях значительной родительской тревоги.

Ключевые слова: эпилепсия, приступы, асистолия, синкопе, обмороки, апноэ, дыхание.

Для цитирования: Котов А.С., Фирсов К.В. Рефлекторные асистолические синкопе (клиническая лекция). РМЖ. 2023;3:31–34.

ABSTRACT

Reflex asystolic syncope (clinical lecture)

A.S. Kotov, K.V. Firsov

M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow

Reflex asystolic syncope — episodes of loss of consciousness and non-epileptic postural tone due to short-term reflex cardiac asystole caused by vagus nerve disorder and leading to subsequent transient cerebral hypoperfusion. Reflex asystolic syncope is characterized by rapid development, short duration and spontaneous recovery. Most commonly found in infants (first and second year of life). The condition is differentiated with epilepsy, syncope of another etiology, affective-respiratory attacks of the blue type, somatic diseases. During physical examination, special attention should be paid to the state of the cardiovascular system to suggest organic heart disease. History and physical examination data commonly reveal a possible cause of syncope. A small number of children need pharmacological therapy either with very frequent episodes in response to relatively minor triggers, or in cases of significant parental anxiety.

Keywords: epilepsy, seizures, asystole, syncope, fainting, apnea, breathing.

For citation: Kotov A.S., Firsov K.V. Reflex asystolic syncope (clinical lecture). RMJ. 2023;3:31–34.

ВВЕДЕНИЕ

Аффективно-респираторные приступы (АРП, приступы задержки дыхания, Breath-holding spells, BHS) — эпизоды кратковременного, непроизвольного прекращения дыхания у детей, иногда сопровождающиеся потерей сознания и судорогами, возникающие при интенсивном эмоциональном возбуждении. АРП наблюдаются примерно у 5% населения с равным распределением между мужчинами и женщинами. Наиболее часто случаются у детей в возрасте от 6 до 18 мес., после 5 лет обычно не наблюдаются. У мальчиков АРП чаще исчезают к 3 годам, у девочек — в 4–5 лет. Появление приступов у детей до 6 мес. необычно. Положительный семейный анамнез отмечают в 20–35% случаев [1].

Точная патофизиология АРП неизвестна, но, по-видимому, определенную роль играет нарушение регуляции вегетативной нервной системы. Также изучалось влияние дефицита железа, личностных особенностей и окислительного стресса, и в некоторых случаях было показано, что лечение препаратами железа эффективно [2].

Предикторами апноэ у детей при сильном эмоциональном возбуждении могут быть:

- лабильность, повышенная чувствительность нервной системы;
- наследственная предрасположенность;
- ошибки воспитания, потакание всем желаниям ребенка;
- воздействие провоцирующих факторов (боль, усталость, голод, нервное напряжение, фрустрация).

Плач, испуг провоцируют судорожное сокращение мускулатуры в области гортани, голосовая щель сужается, дыхание затрудняется. К спазму предрасполагает мягкость хрящей гортани и трахеи у маленьких детей, особенно на фоне рахита. С возрастом хрящи становятся плотнее, и даже при сильном плаче дыхательный спазм и апноэ не происходят. Апноэ приводит к гипоксии, вызывающей цианоз или бледность и утрату сознания. При значительной гипоксии возникают тонические и клонические судороги. Через 20–60 с приступ прекращается: мускулатура расслабляется, дыхание возоб-

новляется. В развитии приступа различают следующие фазы: нарастание аффекта, дыхательный спазм, восстановление.

На фоне анемии, рахита, заболеваний сердца, хронических болезней дыхательной системы усиливаются гипоксия головного мозга и выраженность симптомов. Гиперопека, воспитание по типу «кумира семьи» приводят к усугублению истерических черт у ребенка, что способствует учащению приступов.

Различают 4 типа АРП:

- ♦ *Простой тип.* Самая легкая форма приступа. Вызывается гневом, травмой, фрустрацией. Происходит задержка дыхания при выдохе. Значительные изменения кровообращения или оксигенации отсутствуют. Дыхание восстанавливается самопроизвольно.

- ♦ *Синий тип.* Вызывается гневом, фрустрацией, болью. Ребенок плачет. Делает форсированный выдох. Прерывистое дыхание на вдохе останавливается. Развивается цианоз. При задержке дыхания >10–20 с мышечный тонус снижается, возникают судорожные сокращения мышц, потеря сознания. Ребенок обычно приходит в себя в течение нескольких минут, но некоторые дети засыпают на час и более. Постиктальная фаза отсутствует. По данным электроэнцефалографии (ЭЭГ) патологии не выявляют. В крови гипокания (низкий уровень углекислого газа) и, как правило, гипоксия (низкий уровень кислорода). Недержания мочи, как правило, нет. Между приступами ребенок чувствует себя хорошо. Отсутствует взаимосвязь с возможными последующими эпилептическими приступами и повреждением головного мозга.

- ♦ *Бледный тип.* Развивается вследствие неожиданного болевого воздействия. На высоте аффекта ребенок бледнеет, теряет сознание. Плач слабый или отсутствует. Постиктальной фазы нет, как и ЭЭГ-патологии. Как правило, недержание мочи нет. Ребенок обычно приходит в себя в течение нескольких минут. Бледный тип по своим проявлениям похож на синкопальное состояние, проявляется рефлекторной брадикардией или асистолией.

- ♦ *Осложненный тип.* Более тяжелая форма предыдущих двух типов. Начинается как синий или бледный тип. По мере развития возникают клонические или тонические судороги и потеря сознания. Внешне схож с эпилептическим приступом. ЭЭГ вне приступа без изменений.

С учетом вышеописанных признаков (рефлекторная брадикардия или асистолия в момент приступа) более корректным названием для «бледных», или «белых», АРП служит термин «рефлекторные асистолические синкопе» (РАС).

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Рефлекторные асистолические синкопе (рефлекторные асистолические обмороки, рефлекторные аноксические приступы, рефлекторные аноксические припадки, бледные приступы задержки дыхания, аффективно-респираторные приступы «бледного» типа, вазовагальные обмороки, Reflex asystolic syncope, Reflex anoxic seizure, Pallid breath-holding spells/attacks, White breathholding spells/attacks, Vasovagal syncope, Infantile vasovagal syncope, Pallid syncopal attacks, Convulsive cardioinhibitory neurally mediated syncope) — эпизоды потери сознания и постурального тонуса неэпилептической природы вследствие кратковре-

менной рефлекторной сердечной асистолии, вызванной нарушением работы блуждающего нерва и приводящей к последующей транзиторной гипоперфузии головного мозга. РАС характеризуется быстрым развитием, кратковременностью, спонтанным восстановлением. РАС, на наш взгляд, — наиболее подходящий термин, поскольку он точно описывает происходящее при данном состоянии. Кроме того, не используется слово «приступ», которое увеличивает вероятность установления ошибочного диагноза эпилепсии.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Хотя бы раз в жизни у 30–50% людей случается обморочное или сходное с ним состояние. В общей популяции ежегодное число эпизодов составляет 18,1–39,7 на 1000 пациентов без особенностей полового распределения.

В детской популяции распространенность обмороков не превышает 0,1%. Не менее чем в 1/3 (34%) случаев причину синкопального эпизода установить не удается [3].

Точная распространенность РАС неизвестна. Согласно данным В.Д. Vowet, частота приступов задержки дыхания составляет 4,6%, приблизительно 1/5 часть которых составляют РАС [4]. Примерно у 8 из 1000 детей дошкольного возраста диагностируют это заболевание [5].

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

Кровоснабжение мозга зависит от работы сердца, сосудистого тонуса, объема циркулирующей крови и ее физико-химического состава. Выделяют три основных фактора, влияние которых приводит к уменьшению перфузии мозга, диффузному снижению мозгового метаболизма и возникновению синкопе:

- ♦ кардиальный — ослабление силы сокращений сердца, нарушения сердечного ритма, недостаточность клапанного аппарата;

- ♦ сосудистый — снижение тонуса сосудов артериальной или венозной системы, сопровождающееся значительным снижением артериального давления (АД);

- ♦ гомеостатический — изменение состава крови (уменьшение содержания глюкозы, кислорода).

При РАС происходит кратковременная рефлекторная сердечная асистолия, вызванная нарушением работы блуждающего нерва, приводящая к последующей транзиторной гипоперфузии головного мозга. Причиной потери сознания, повышения постурального тонуса и опистотонуса, клонических движений является церебральная гипоксия, увеличение продолжительности которой может привести к поражению головного мозга.

События развиваются следующим образом. Триггер (внезапный, неожиданный, болезненный или неприятный стимул) вызывает возбуждение блуждающего нерва, приводящее к асистолии, обычно длящейся <15 с. В течение нескольких секунд после асистолии происходит нарушение, а затем потеря сознания. Через 5–20 с возбуждение блуждающего нерва прекращается, и на электрокардиограмме (ЭКГ) обычно отмечают кратковременный аномальный разряд, за которым следует синусовый ритм и быстрое восстановление нормального ритма. ЭЭГ характеризуется диффузной высокоамплитудной медленной волновой активностью в течение нескольких секунд, реже нескольких минут, прежде чем вернуться к нормально-

му состоянию. Не зарегистрировано случаев смертельной или терминальной асистолии либо длительного повреждения головного мозга из-за церебральной гипоперфузии во время асистолии.

Клинические проявления

Рефлекторные асистолические синкопе наиболее часто встречаются к концу первого или началу второго года жизни. Поскольку для инициации синкопе требуется определенная подвижность, до 6 мес. они наблюдаются редко. РАС может начинаться в более позднем детстве и во взрослой жизни, например, при медицинских вмешательствах.

Внезапная травма или испуг вызывают у ребенка потерю сознания с опистотонусом, бледностью или цианозом, клоническими движениями, затрагивающими некоторые или все конечности, напоминающими кратковременный генерализованный тонико-клонический приступ.

Наиболее частый провоцирующий фактор — падение ребенка, в результате которого происходит незначительная травма головы («набил шишку»). Кроме того, ребенок может быть удивлен, напуган, расстроен, возбужден при разных ситуациях (игра, купание, посещение врача, забор крови из вены, просмотр телевизора).

Причины и проявления РАС могут меняться с возрастом. У детей ясельного возраста среди причин, скорее всего, будут преобладать незначительные травмы головы, у детей старшего возраста, подростков и взрослых более значимы психологические триггеры (например, вид крови). Такие события часто расценивают как вазовагальный обморок, а не РАС. У большинства детей РАС возникают без видимого триггера.

Чаще всего ребенок не плачет, или он может задыхаться, или всхлипывать, иногда вскрикивать, затем замолкает. Рот широко открыт, ребенок выглядит расстроенным, цвет кожи становится мертвенно-бледным, голубоватым или зеленовато-серым. После этого ребенок теряет сознание и тонус, падает, если до этого стоял. В отличие от вазовагального обморока, отключение наступает быстро. Как правило, ребенок вскоре приходит в себя. Часто бывает судорожная фаза, проявляющаяся тоническим ригидным напряжением, включающим в себя сжатие челюстей и рук, доходящим до опистотонуса. Отмечаются клонические подергивания конечностей или судороги. Во всем приступе преобладают судорожные компоненты. Иногда руки отведены или согнуты в плечах, вытянуты в локтях, пальцы скрючены; глаза заведены вверх; голова вытянута. Кажется, что ребенок перестал дышать. Во время этой фазы часто изменяется поза с размахиванием, рывками или толчками в течение нескольких секунд, за которыми следует возвращение цвета кожи и расслабление мышц. Возможно недержание мочи. Восстановление быстрое, после приступа ребенок сонный, может сохраняться бледность. Длительность постиктального ступора (до 3 мин и более) прямо пропорциональна продолжительности асистолии. Более тяжелое РАС с более длительной асистолией, например 20–30 с, приводит к уплощению ЭЭГ при глубокой потере сознания и требует больше времени для восстановления, от минут до часов. Легкое РАС может проявляться в том, что ребенок просто останавливается и смотрит в одну точку в течение нескольких секунд

(на ЭЭГ регистрируются генерализованные медленные волны), за которыми следует быстрое и полное выздоровление.

По данным ЭЭГ отмечают диффузную высокоамплитудную медленную активность в течение 10–15 с асистолии, сменяемую диффузной низкоамплитудной активностью. Еще через 5–20 с на ЭЭГ обычно появляется диффузная вспышка высокоамплитудных медленных волн, затем она возвращается к норме.

Можно отметить следующие особенности РАС:

- провоцируются внезапной травмой или испугом;
- отмечаются потеря сознания и постурального тонуса;
- возникает бледность;
- сопровождается клоническими движениями, затрагивающими некоторые или все конечности;
- приступы внезапные, короткие, с быстрым восстановлением сознания.

Диагностика

Подробный рассказ очевидца о начале приступа наиболее важен в диагностике. При сборе анамнеза у пациентов с обмороками следует обратить особое внимание на описание самого синкопе и сопутствующих симптомов.

При физикальном обследовании необходимо внимательно исследовать сердечно-сосудистую систему (АД, аускультация, ритм сердца), что позволит предположить органическое заболевание сердца. Данные анамнеза и результаты физикального обследования позволяют обнаружить возможную причину синкопе в 49–85% случаев [3].

Стандартная ЭКГ в 12 отведениях показана всем детям с временной потерей сознания, в то время как другие исследования необходимы только при частых РАС и в случаях их тяжелого течения.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальную диагностику необходимо проводить с эпилепсией, синкопе другой этиологии, неэпилептическими пароксизмальными явлениями у младенцев и детей дошкольного возраста, «синим» типом АРП, соматическими заболеваниями.

При кардиогенных синкопе, в отличие РАС, на ЭКГ наиболее часто выявляют желудочковую тахикардию, брадикардию, реже — инфаркт миокарда в острой стадии.

Синкопе при изменении положения тела характерны для ортостатических обмороков, а при физических нагрузках — для кардиогенных. Снижение систолического АД на 20 мм рт. ст. при переходе из горизонтального в вертикальное положение свидетельствует об ортостатической гипотензии. Период заторможенности или неполного восстановления сознания после падения, наличие автоматизированных движений и судорог свидетельствуют скорее о развитии эпилептического приступа, а не обморока. Указания на имеющиеся заболевания у пациента и его родственников позволяют сузить диагностический поиск.

При межприступной синусовой брадикардии причиной синкопе может быть брадикардия; при постинфарктном кардиосклерозе или выраженной гипертрофии левого желудочка вследствие гипертрофической кардиомиопатии обмороки, возможно, связаны с желудочковой тахикарди-

ей. Распознать причину синкопе по данным ЭКГ возможно лишь в 5% случаев в связи с преходящим характером аритмий [3]. Бессимптомные аритмии, выявляемые исключительно при холтеровском мониторировании, обычно не требуют лечения.

В идеале для того, чтобы различать кардиогенное синкопе и эпилептический приступ, требуется проведение ЭЭГ-видеомониторинга с параллельной записью ЭКГ.

Не следует спешить с установлением диагноза эпилепсии. Ошибочный диагноз может привести к значительным психосоциальным последствиям. Порой необходимо исходить из того, что задержка установления диагноза принесет меньший вред, чем ложноположительный диагноз.

К счастью, сочетание синкопе и судорожных расстройств у одного и того же пациента, по-видимому, встречается редко. В исследовании Н. Gastaut [6] обмороки были зафиксированы у 3 из 797 пациентов с эпилептическими приступами («синдром иктальной брадикардии»). Согласно J. Stephenson et al. [7] домашние видеозаписи эпилептических приступов, вызванных обмороком, зарегистрированы у трех пациентов с «аноксическими эпилептическими приступами». Эти авторы также сообщили о 9 детях с обмороком, у которых первоначальный аноксический приступ спровоцировал настоящий эпилептический приступ [8]. В противоположность этим сообщениям детский невролог R. Appleton утверждает, что за 22 года наблюдений он никогда не видел ребенка с эпилептическим приступом, развившимся как осложнение РАС [9].

Лечение

Фармакологическая терапия показана небольшому количеству детей, либо при очень частых эпизодах в ответ на относительно незначительные триггеры, либо в тех случаях, когда существует значительная родительская тревога. Атропин, флуоксетин, скополамин (пластырь) могут быть полезны, но их применение сопряжено с риском побочных эффектов. Например, при применении атропина наблюдается антихолинергический побочный эффект (сухость слизистых оболочек носа и щек, помутнение зрения).

Установка кардиостимулятора — лечение, которое применяют при частых, тяжелых эпизодах РАС [9].

Прогноз

Несмотря на то, что статистически риск внезапной смерти у пациентов с обмороками незначительно увеличивается по сравнению со здоровыми сверстниками [2], в большинстве случаев прогноз благоприятный. У ряда пациентов синкопе могут персистировать в подростковом и взрослом возрасте, однако в большинстве случаев это не приводит к выраженным ограничениям, за исключением работы по некоторым специальностям.

Заключение

Интересная клиническая особенность РАС — весомая эмоциональная составляющая, как со стороны ребенка, так и его родителей. Следовательно, помимо медицинской помощи, необходима поведенческая коррекция. Порой «педагогическая запущенность» может провоцировать синкопе. С другой стороны, излишняя тревожность родителей и, как следствие, давление на врача, могут привести к установлению неправильного диагноза эпилепсии и назначению ненужных лекарств. Однако благоприятный прогноз вселяет оптимизм, который необходимо донести до пациента и его родителей.

Литература

1. Leung A.K.C., Leung A.A.M., Wong A.H.C., Hon K.L. Breath-Holding Spells in Pediatrics: A Narrative Review of the Current Evidence. *Curr Pediatr Rev.* 2019;15(1):22–29. DOI: 10.2174/1573396314666181113094047.
2. Bjerring B., Debes N.M. [Breath-holding spells in children]. *Ugeskr Laeger.* 2020;182(49):V07200504 (in Danish). PMID: 33280646.
3. Мищенко Т.С. Синкопальные состояния в практике невролога. *Новости медицины и фармации.* 2009;277:6–12. [Mishchenko T.S. Syncopal states in the practice of a neurologist. *News of medicine and pharmacy.* 2009;277:6–12 (in Russ.).]
4. Bower B.D. Pallid syncope (reflex anoxic seizures). *Arch Dis Child.* 1984;59(12):1118–1119. DOI: 10.1136/adc.59.12.1118.
5. Lombroso C.T., Lerman P. Breathholding spells (cyanotic and pallid infantile syncope). *Pediatrics.* 1967;39(4):563–581. PMID: 4960778.
6. Gastaut H., Fischer-Williams M. Electro-encephalographic study of syncope; its differentiation from epilepsy. *Lancet.* 1957;273(7004):1018–1025. DOI: 10.1016/s0140-6736(57)92147-5.
7. Stephenson J., Brenningstall G., Steer C. et al. Anoxic-epileptic seizures: home video recordings of epileptic seizures induced by syncopes. *Epileptic Disord.* 2004;6(1):15–19. PMID: 15075063.
8. Horrocks I.A., Nechay A., Stephenson J.B., Zuberi S.M. Anoxic-epileptic seizures: observational study of epileptic seizures induced by syncopes. *Arch Dis Child.* 2005;90(12):1283–1287. DOI: 10.1136/adc.2005.075408.
9. Iyer A., Appleton R. Management of reflex anoxic seizures in children. *Arch Dis Child.* 2013;98(9):714–717. DOI: 10.1136/archdischild-2012-303133.

В печатной версии статьи «Оптимальные стратегии нейропротекции на всех этапах неврологического лечения», опубликованной в номере РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(10):600–603, было неверно указано место работы профессора Голдобина Виталия Витальевича, который является сотрудником ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия).

Клинический опыт ведения пациентов с тревожным расстройством

К.м.н. П.В. Аронов¹, профессор Г.Н. Бельская¹, профессор И.А. Никифоров²

¹ФГБНУ НЦН, Москва

²ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва

РЕЗЮМЕ

В последнее время растет количество пациентов с тревожными расстройствами, ставшими самой распространенной группой психических и поведенческих расстройств. Подавляющее число этих пациентов обращаются не к психиатрам, а к врачам-интернистам, так как на первый план обычно выступают соматические нарушения. В этой связи врачи различных специальностей должны владеть знаниями об этой патологии для своевременного ее выявления и коррекции, а в более сложных случаях направлять пациентов к психотерапевтам, психиатрам. В статье представлено 3 клинических наблюдения пациентов с различными проявлениями тревоги и особенностями выбора тактики их ведения. Приводится пример успешного использования современных анксиолитических препаратов (буспирон, тофизолам) в комплексной терапии пациентов. Особенности спектра действия буспилона обуславливают его широкое применение в клинике «малой» психиатрии: при различных астенических расстройствах, в том числе в рамках постковидного синдрома; при тревожных расстройствах, ассоциированных со стрессом, в том числе при мягких вариантах панического и генерализованного тревожного расстройства; при наличии «невроза ожидания» у пациентов соматического стационара; в рамках терапии органического тревожного расстройства, при лечении тревоги у пациентов пожилого возраста.

Ключевые слова: тревожные расстройства, паническое расстройство, анксиолитики, COVID-19, стресс, невротический уровень, психопатологические состояния, антидепрессанты, буспирон, тофизолам.

Для цитирования: Аронов П.В., Бельская Г.Н., Никифоров И.А. Клинический опыт ведения пациентов с тревожным расстройством. РМЖ. 2023;3:35–38.

ABSTRACT

Clinical experience in patient management with anxiety disorder

P.V. Aronov¹, G.N. Belskaya¹, I.A. Nikiforov²

¹Research Center of Neurology, Moscow

²Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical Biological Agency of Russia, Moscow

These days, the number of patients with anxiety disorders has been growing, which has become the most common group of mental and behavioral disorders. The overwhelming number of such patients turn not to psychiatrists, but to internists, as somatic disorders commonly come to the fore. In this regard, doctors of various specialties should have knowledge concerning this pathology for timely detection and correction, while in more complex cases, should refer patients to psychotherapists and psychiatrists. The article presents 3 clinical cases of patients with various manifestations of anxiety and the choice patterns of patient management. The article also brings an example presenting the successful use of modern anxiolytics (buspirone, tofisopam) in the complex therapy. The features of the action spectrum of buspirone cause its wide clinical use of "small" psychiatry: in various asthenic disorders, including in the setting of postcovid syndrome; in anxiety disorders associated with stress, including mild variants of panic disorder and generalized anxiety disorder; in the presence of expectation neurosis in patients with a somatic disorder; in as part of the therapy of organic anxiety disorder, in the treatment of anxiety in elderly patients.

Keywords: anxiety disorders, panic disorder, anxiolytics, COVID-19, stress, neurotic level, psychopathological conditions, antidepressants, buspirone, tofisopam.

For citation: Aronov P.V., Belskaya G.N., Nikiforov I.A. Clinical experience in patient management with anxiety disorder. RMJ. 2023;3:35–38.

ВВЕДЕНИЕ

Двадцать первый век проходит под знаком стресса вследствие различных политических, социальных, эпидемиологических и других катаклизмов [1, 2]. Продолжающаяся урбанизация с ускорением темпа жизни, напряженностью в профессиональной сфере, необходимостью ежедневных перемещений как минимум в режиме «дом — работа — дом», требующем зачастую существенного количества времени, недостаток отдыха в целом и сна в частности, нарастающий информационный бум, значительная скученность людей дома, в транспорте и, зачастую, на рабочем месте — ожидаемые источники стресса [3, 4]. В то же время появились дополнительные источники стресса, та-

кие как пандемия COVID-19 и ее последствия, напряженная социально-экономическая ситуация в мире и т. д. [5–8]. Все эти факторы негативно влияют на психическое здоровье человека, вызывают избыточное психоэмоциональное напряжение и в части случаев ведут к формированию различных психопатологических состояний, в том числе невротического уровня [9–11].

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ТРЕВОГИ

Тревога, которая в эволюционном смысле рассматривается как древний приспособительный механизм, обе-

спечивавший древнему человеку выживание, в современных условиях во многом утратила эту функцию. В реалиях XX века тревожные реакции зачастую становятся избыточными и, как следствие, патологическими, вызывая развитие различных психоэмоциональных и даже психосоматических расстройств. Тревога — весьма распространенный симптом, встречающийся в клинике «малой» психиатрии, который обнаруживается в структуре невротических, психосоматических, личностных и других расстройств, но отнюдь не ограничивается ими [12]. Тревожные расстройства стали самой распространенной группой среди всех психических и поведенческих расстройств современного человека. Они встречаются у каждого десятого пациента, посещающего врачей общей практики. В рутинной клинической практике тревога является главной жалобой у 10–15% амбулаторных и 10% стационарных больных. Подавляющее число этих пациентов обращаются не к психиатрам, а к интернистам, так как на первый план обычно выступают соматические нарушения. Переживание тревоги — одна из самых частых эмоций человека в современном мире. Тревога здорового человека — это диффузное, неясное, неопределенное ощущение надвигающейся опасности, угрозы, которое сопровождается:

- ♦ двигательным беспокойством;
- ♦ изменением восприятия окружающего мира;
- ♦ комплексом соматовегетативных ощущений (сердцебиение, затрудненное дыхание, тремор, ощущение сухости во рту, гипергидроз ладоней и стоп, легкая тошнота, учащенное мочеиспускание, неприятное ощущение в животе).

Во множестве пословиц, метафор и сравнений тревога описывается не столько как душевное, сколько телесное чувство: «душа ушла в пятки», «дрожит как осиновый лист», «все внутри колотится», «все внутри похолодело». В биологическом плане тревога — разновидность стресса, который проявляет себя на разных уровнях: нейроэндокринном, висцеральном, психическом, поведенческом. Это защитное чувство, которое передается на генетическом уровне и имеет биологическую целесообразность: предупреждает человека об опасности, мобилизует организм на совершение необходимых действий (нападать или спастись бегством). Тревога как нормальное чувство возникает, например, когда пациенту предстоит обследование или хирургическая операция.

Однако зачастую тревога является облигатным симптомом многих соматических заболеваний: наблюдается при бронхиальной астме, стенокардии, инфаркте миокарда, сахарном диабете, уремии, гипотиреозе, ревматоидном артрите, системной красной волчанке и других аутоиммунных заболеваниях. Она также встречается в структуре многих психических заболеваний: приступы шизофрении, алкогольный абстинентный синдром, алкогольный делирий, депрессивный эпизод и др. [13]. Все многообразие тревожных состояний можно классифицировать таким образом:

1. Непатологическая тревога психически и соматически здоровых людей.
2. Повышенная тревожность как черта характера.
3. Тревога при соматических заболеваниях (соматическая тревога).
4. Тревога в структуре других психологических заболеваний.
5. Собственно тревожные расстройства.

Существует ряд причин, вызывающих тревогу:

- ♦ Психосоциальные причины: тревога — следствие воздействия социальных стрессов и межличностных конфликтов.
- ♦ Биологические причины: наличие повышенной генетической подверженности, суть которой в снижении содержания γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) в головном мозге и повышении содержания серотонина, дофамина и норадреналина.

АНАТОМИЧЕСКИЕ СТРУКТУРЫ, ОТВЕТСТВЕННЫЕ ЗА СОСТОЯНИЕ ТРЕВОГИ

Механизм возникновения тревоги является сложным, реализующимся на уровне взаимодействия различных анатомических структур:

- ♦ синее пятно варолиева моста;
- ♦ миндалина;
- ♦ гиппокамп;
- ♦ височная кора мозга.

Поведенческая (бихевиоральная) модель возникновения и развития тревожных расстройств предполагает роль [13]:

- ♦ условно-рефлекторных механизмов;
- ♦ подкреплений;
- ♦ социального научения.

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ТРЕВОЖНЫМ РАССТРОЙСТВОМ

Ведение пациентов с тревожным расстройством, особенно коморбидных больных, является сложной задачей, решать которую необходимо совместными усилиями разных специалистов. Между тем основная роль в выборе тактики ведения, включающей комплексную терапию, должна принадлежать психотерапевту, психиатру. Именно это понимание целесообразности ведения пациентов с тревогой психиатрами использовано при формировании рубрикации МКБ-10. Согласно этой классификации тревожные, тревожно-фобические расстройства отнесены к рубрикам F40–F45. При этом в структуре указанных рубрик классификации значительное внимание уделено паническому расстройству.

В клинической практике врачи различных специальностей часто сталкиваются с паническим расстройством (эпизодическая пароксизмальная тревога, пароксизмальное тревожное расстройство) у пациентов, обращающихся за помощью к врачам скорой медицинской помощи, приемных покоев соматических больниц, кардиологам, неврологам.

Распространенность панических расстройств среди населения составляет 1,5–2,0%, особенно часто наблюдается у молодых людей в возрасте 20–30 лет. При этом женщины подвержены этому заболеванию в 2 раза чаще, чем мужчины.

Приступ острой тревоги (паника) возникает без внешней причины, неожиданно и имеет «телесные» проявления панической атаки:

- ♦ затруднение дыхания или чувство нехватки воздуха, удушье;
- ♦ сердцебиение, тахикардия, чувство трепетания в груди: «сердце дрожит», «колотится» или «выскакивает из груди»;
- ♦ ощущение боли или дискомфорта в грудной клетке;

- ♦ озноб или прилив жара;
- ♦ тремор конечностей или всего тела;
- ♦ двигательное беспокойство, стремление к деятельности в виде реакции «борьбы — бегства» (чаще последнее);
- ♦ потливость;
- ♦ тошнота, рвота, дискомфорт в области желудка;
- ♦ парестезии (ощущение покалывания в руках и ногах);
- ♦ чувство нереальности окружающего мира (дереализация) или отчуждения и нереальности самого себя (деперсонализация);
- ♦ страх умереть, либо сойти с ума, либо потерять контроль над собой.

Такой приступ возникает остро и длится от 5 до 30 мин. Частота приступов: от нескольких раз в день до еженедельных, в среднем 2–3 раза в неделю.

Панические атаки сопровождаются:

- ♦ агорафобией;
- ♦ страхом пребывания в тех местах или ситуациях, где приступы уже возникали;
- ♦ в закрытых пространствах, откуда в случае приступа трудно будет выйти и где невозможно получить помощь (переполненный транспорт, большие магазины, рынки, стадионы, кинотеатры).

Для панических атак характерен феномен «ожидания тревоги» — ожидания следующего приступа, «феномен избегающего поведения», когда пациенты:

- ♦ больше времени проводят дома;
- ♦ переходят на удаленную работу;
- ♦ ищут работу рядом с домом в пределах шаговой доступности;
- ♦ перестают работать;
- ♦ перестают выполнять социальные и семейные обязанности (поход в магазин, в налоговую инспекцию и т. д.);
- ♦ нуждаются в постоянном наблюдении и сопровождении членов семьи (фактически наступает инвалидность) [13].

В свете продолжающейся эпидемии новой коронавирусной инфекции необходимо отметить, что тревожные расстройства, коморбидные с ней, представлены широким спектром:

- ♦ генерализованное тревожное расстройство;
- ♦ паническое расстройство;
- ♦ обсессивно-компульсивное расстройство;
- ♦ социальное тревожное расстройство;
- ♦ посттравматическое стрессовое расстройство.

По данным разных авторов, симптомы тревожных расстройств в период эпидемии встречаются в широком диапазоне частот от 24–28,8% до 44,9–45% [14–19].

Учитывая особенности механизмов реализации тревоги с участием нейротрансмиттеров, использование препаратов, влияющих на их регуляцию, является оправданным.

Соответственно, при лечении таких состояний необходимы препараты с «противотревожным» (анксиолитическим) эффектом [20, 21]. Буспирон (Спитомин®) — один из них. Он не действует на бензодиазепин-ГАМК-хлорид-ионофорный рецепторный комплекс, но является частичным агонистом 5-HT_{1a} рецепторов, и механизм его дей-

ствия связан прежде всего с модуляцией серотониновой системы. Буспирон также обладает умеренным сродством к пресинаптическим D₂-рецепторам, однако не ясно, играет ли это свойство какую-либо роль в анксиолитическом эффекте. Седативный эффект буспирона значительно слабее эффекта типичных анксиолитиков. Важно, что буспирон не нарушает психомоторные функции. Буспирон оказывает анксиолитический эффект, примерно аналогичный эффекту бензодиазепинов, однако в отличие от них не вызывает толерантности, зависимости, а после завершения курса лечения не вызывает синдрома отмены [22–24]. У буспирона отсутствует существенное влияние на бензодиазепиновые рецепторы, а также на связывание ГАМК. Таким образом, в его спектре действия отсутствуют противосудорожный и миорелаксирующий эффекты, что отличает этот препарат от «классических» бензодиазепинов [25, 26]¹.

Буспирон показан при различных состояниях, в клинической картине которых присутствует тревога. Фармакодинамические особенности буспирона обуславливают его широкое применение в клинике «малой» психиатрии: при различных расстройствах, в том числе в рамках постковидного синдрома; при тревожных расстройствах, ассоциированных со стрессом, в том числе при мягких вариантах панического и генерализованного тревожного расстройства; при наличии «невроза ожидания» у пациентов соматического стационара; в рамках терапии органического тревожного расстройства, у пациентов пожилого возраста [21, 27–30].

СОБСТВЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Приведем собственные клинические наблюдения, иллюстрирующие эффективность применения анксиолитических средств (Спитомин®, Грандаксин®) при разных вариантах тревожных расстройств. Во всех приведенных случаях при назначении лекарственной терапии мы постарались следовать действующим федеральным клиническим рекомендациям лечения тревожных расстройств².

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Пациент Н., 28 лет. Весной 2022 г. перенес COVID-19 с температурой тела до 39 °С, астенией, аносмией. После выздоровления сохранялись умеренно выраженные астенические проявления, которые сопровождались повышенной нервозностью, тревожностью, беспокойством, чувством внутреннего напряжения, эпизодическими головными болями. С этими жалобами обратился за помощью. Состояние было расценено как генерализованное тревожное расстройство, спровоцированное перенесенным COVID-19. Была рекомендована комплексная терапия (нотропная, витаминотерапия), с анксиолитической целью для более быстрого получения терапевтического эффекта был назначен буспирон с титрацией дозы до достижения суточной дозы 30 мг, разделенных на 3 приема.

На фоне проводимой терапии в течение первых 2 нед. редуцировалась тревожность, уменьшились проявления психоэмоционального напряжения. В течение следующе-

¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Спитомин®, таблетки. (Электронный ресурс). URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8f52a26d-74e4-496e-ae8a-197cse2410a8 (дата обращения: 21.04.2023).

² Клинические рекомендации. Генерализованное тревожное расстройство. 2021. (Электронный ресурс). URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/457_2?ysclid=lgzjcanlkq976618738 (дата обращения 21.04.2023).

го месяца тревожные проявления были полностью купированы, уменьшились проявления астении, заметно снизилась частота головных болей.

Общая продолжительность терапии буспироном в данном случае составила 2 мес.

Клиническое наблюдение 2

Пациентка А., 39 лет. В течение года претерпела ряд стрессов в семье, смену работы; сложно адаптировалась на новом месте, с затруднениями привыкала к новым служебным обязанностям, имела мелкие нарекания от начальства; была вынуждена задерживаться по окончании рабочего дня, испытывала стресс. На этом фоне появились повышенная утомляемость, рассеянность, трудности концентрации внимания. Испытывала подспудное чувство внутреннего напряжения, волнение, эпизоды тревожности: тревога возникала преимущественно в утренние часы перед выходом на работу, либо в вечернее время, перед засыпанием, сопровождалась размышлениями о предстоящем рабочем дне. Понижилось качество ночного сна. В ситуациях психоэмоционального напряжения могли возникнуть головные боли. На работе быстро уставала, продолжала выполнять свои обязанности «через силу». На фоне тревожности «бросало то в жар, то в холод» — появлялось ощущение жара на лице, «мерзли» кисти, стопы, было ощущение «мурашек» на коже.

Пациентка обратилась за помощью. Состояние было расценено как мягкая тревожная реакция на стресс. Назначена терапия тофизопамом 100 мг/сут (разделенных на 2 приема в первой половине дня), церебропротективная и витаминотерапия. Поскольку выраженная тревожность беспокоила пациентку круглосуточно, было принято решение «дневной» анксиолитик тофизопам использовать преимущественно в утренние часы.

На фоне лечения в течение первой недели сгладились эмоциональные колебания, понизилась интенсивность тревоги. В течение второй и третьей недели терапии заметно редуцировалась тревога, уменьшилась выраженность астенических проявлений, купированы проявления вегетативной лабильности, снизилась частота головных болей. Через 1 мес. терапии был отменен тофизопам. К 6-й неделе терапии состояние полностью стабилизировалось: купированы все вышеописанные проявления, головные боли не беспокоили; вернулось чувство отдыха после ночного сна. Полностью восстановилась трудоспособность.

Клиническое наблюдение 3

Пациентка У., 48 лет. Три года тому назад испытала ряд стрессовых ситуаций в семье (смерть близких родственников). Стала беспокойной, тревожной, испытывала чувство психоэмоционального напряжения; тревога возникала даже по малозначительным бытовым поводам, усиливалась, когда пациентка оставалась одна, а также в вечерние и ночные часы, перед засыпанием. В течение следующего года прогрессивно снизилось настроение с добавлением тревоги, тоски, с тревожными размышлениями о ближайшем будущем. Понижился аппетит, похудела. Ночь проходила с кошмарными сновидениями, после сна не было чувства отдыха. Заметно снизилась трудоспособность, появились нарекания от начальства. Повышалось АД до 150/90 мм рт. ст.

Обратилась за помощью к психиатру. Состоя-

ние было расценено как смешанное тревожное и депрессивное расстройство. В качестве антидепрессанта с целью нивелирования негативных тревожных мыслей был рекомендован сертралин до 100 мг/сут. Как анксиолитик, а также для потенцирования антидепрессивного эффекта в схему лечения был включен буспирон с титрацией дозы до достижения суточной дозы 30 мг, разделенных на 3 приема.

В течение первых 2 нед. лечения отмечено начальное улучшение: снизилась эмоциональная напряженность, уменьшились частота и интенсивность эпизодов тревоги; прекратились ночные кошмары. К 3–4-й неделе терапии заметно улучшилось настроение, существенно редуцировалась тревога, улучшился аппетит, нормализовался ночной сон; стабилизировался уровень АД. К 6-й неделе состояние полностью стабилизировалось: настроение вернулось к среднему уровню, колебаний его не отмечалось, тревога не возникала. Восстановилась трудоспособность. Общая продолжительность приема буспирона — 3 мес.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как видно из вышеприведенных клинических наблюдений, буспирон эффективен при тревожных расстройствах различной структуры и степени выраженности; в качестве компонента комплексной терапии буспирон демонстрирует анксиолитический (противотревожный) эффект. В спектре фармакологического действия буспирона (Спитомин®) преобладает серотонинергическая активность, что обуславливает его анксиолитический эффект, а отсутствие существенного влияния на бензодиазепиновые рецепторы определяет его отличия от «классических» бензодиазепинов, такие как отсутствие развития толерантности, зависимости, симптомов отмены после курса лечения. Такие особенности спектра действия буспирона обуславливают его широкое применение в клинике «малой» психиатрии, в том числе у пациентов пожилого возраста.

Литература

1. Прожерина Ю., Широкова И. Когда тревога становится болезнью. Ремедиум. 2016;5:32–38. [Prozherina Yu., Shirokova I. When anxiety becomes a disease. Remedium. 2016;5:32–38 (in Russ.)]. DOI: 10.2151/1561-5936-2016-5-32-38.
2. Shevlin M., McBride O., Murphy J. et al. Anxiety, depression, traumatic stress and COVID-19-related anxiety in the UK general population during the COVID-19 pandemic. BJPsych Open. 2020;6(6):e125. DOI: 10.1192/bjo.2020.109.
3. Левин О.С. Генерализованное тревожное расстройство: диагностика, коморбидность и лечение. Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2016;2:4–10. [Levin O.S. Generalized anxiety disorder: diagnosis, comorbidity and treatment. Sovremennaya terapiya v psikiatrii i nevrologii. 2016;2:4–10 (in Russ.)].
4. Корабельникова Е.А., Будик А.М. Клинико-патогенетические и терапевтические аспекты тревожных расстройств. Лечащий врач. 2009;9:36–42. [Korabelnikova E.A., Budik A.M. Clinical, pathogenetic and therapeutic aspects of anxiety disorders. Lechashchiy vrach. 2009;9:36–42 (in Russ.)].
5. Нехорошкова А.Н., Большевидцева И.Л. Нейробиологические предпосылки формирования тревожных состояний. Вестник САФУ. 2016;3:24–36. [Nekhoroshkova A.N., Bolshevidtseva I.L. Neurobiological prerequisites for the formation of anxiety states. Vestnik SAFU. 2016;3:24–36 (in Russ.)]. DOI: 10.17238/issn2308-3174.2016.3.24.
6. Щербатых Ю.В. Стресс в период пандемии COVID-19 и способы профилактики постковидного синдрома. Вестник по педагогике и психологии Южной Сибири. 2022;1:319–333. [Shcherbatykh Yu.V. Stress during the COVID-19 pandemic and methods of prevention of post-ovoid syndrome. Vestnik po pedagogike i psikhologii Yuzhnoy Sibiri. 2022;1:319–333 (in Russ.)].
7. Соловьёва Н.В., Макарова Е.В., Кичук И.В. «Коронавирусный синдром»: профилактика психотравмы, вызванной COVID-19. РМЖ. 2020;9:18–22. [Solovyova N.V., Makarova E.V., Kichuk I.V. «Coronavirus syndrome»: prevention of psychotrauma caused by COVID-19. RMJ. 2020;9:18–22 (in Russ.)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Нейрональный цероидный липофусциноз 6-го типа: клиническое наблюдение

Д.м.н. Л.М. Щугарева^{1,2}, к.м.н. О.В. Потешкина^{1,2}, Е.Л. Думов¹

¹СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий», Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Нейрональные цероидные липофусцинозы (НЦЛ, CLN, болезнь Баттена) — группа генетически детерминированных прогрессирующих нейродегенеративных заболеваний с преимущественно аутосомно-рецессивным типом наследования, липидозов, обусловленных аномальным накоплением липофусцин-подобных веществ в клетках. НЦЛ характеризуются возраст-зависимым дебютом, преимущественным поражением ЦНС с развитием прогрессирующей миоклонус-эпилепсии, интеллектуальных и двигательных расстройств, а также поражением органа зрения. В основе патогенеза заболевания лежит нарушение утилизации пигмента липофусцина, который в норме также накапливается в тканях организма человека, но гораздо медленнее. В случае НЦЛ накопление пигмента происходит стремительно и приводит к атрофии тканей. В настоящее время данную группу заболеваний рассматривают в рамках концепции «ген-ассоциированное расстройство» и используют генетическую классификацию. Различают 14 типов НЦЛ в зависимости от повреждения «ответственного» гена, при этом один и тот же генотип может давать различные клинические фенотипы и наоборот, т. е. наблюдается фенотипическая конвергенция генетически разнородных заболеваний. В последнее время в связи с развитием нейрофизиологии, генетики, нейрофармакологии и с разработкой таргетной терапии НЦЛ особенно актуальна своевременная и точная диагностика генетического типа заболевания и мутации «ответственного» гена. В статье представлено клиническое наблюдение вариантного типа заболевания, поздняя диагностика которого была обусловлена использованием селективных панелей вместо полноэкзомного секвенирования.

Ключевые слова: нейрональный цероидный липофусциноз, прогрессирующие нейродегенеративные заболевания, миоклонус-эпилепсия, полноэкзомное секвенирование.

Для цитирования: Щугарева Л.М., Потешкина О.В., Думов Е.Л. Нейрональный цероидный липофусциноз 6-го типа: клиническое наблюдение. РМЖ. 2023;3:39–44.

ABSTRACT

Neuronal ceroid lipofuscinosis type 6: clinical case

L.M. Shchugareva^{1,2}, O.V. Poteshkina^{1,2}, E.L. Dumov¹

¹Children City Multidisciplinary Clinical Specialized Center of High Medical Technologies, St. Petersburg

²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg

Neuronal ceroid lipofuscinoses (NCLs, CLN6, Batten disease) are a group of genetically determined progressive neurodegenerative diseases with a predominantly autosomal recessive inheritance type, lipidoses caused by abnormal accumulation of lipofuscin-like substances in cells. NCLs are characterized by age-dependent onset, predominant CNS damage with the progression of myoclonic epilepsy, intellectual and motor disorders, as well as damage to the visual organ. The disease pathogenetic mechanism is based on a disorder of the lipofuscin pigment removal, which normally accumulates in the body tissues, but much more slowly. In the case of NCL, the pigment accumulation occurs rapidly and leads to tissue atrophy.

Currently, this group of diseases is considered within the framework of the "genetic disorder" concept, in which genetic classification is used. There are 14 types of NCLs depending on the damage of the "responsible" gene, while the same genotype can give different clinical phenotypes and vice versa, i.e. there is a phenotypic convergence of genetic heterogeneity diseases. Recently, due to the development of neurophysiology, genetics, neuropharmacology and the development of NCL targeted therapy, timely and accurate diagnosis of the genetic disease type and mutation of the "responsible" gene is especially relevant.

The article presents a clinical case concerning a disease type, the late diagnosis of which was due to the use of selective biomarker panels instead of whole exome sequencing.

Keywords: neuronal ceroid lipofuscinosis, progressive neurodegenerative diseases, myoclonic epilepsy, whole exome sequencing.

For citation: Shchugareva L.M., Poteshkina O.V., Dumov E.L. Neuronal ceroid lipofuscinosis type 6: clinical case. RMJ. 2023;3:39–44.

ВВЕДЕНИЕ

Нейрональные цероидные липофусцинозы (НЦЛ) представляют собой группу генетически детерминированных прогрессирующих нейродегенеративных заболеваний с преимущественно аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленных аномальным накоплением липофусцин-подобных веществ в клетках. НЦЛ характеризуются

возраст-зависимым дебютом, преимущественным поражением ЦНС с развитием прогрессирующей миоклонус-эпилепсии, интеллектуальных и двигательных расстройств, а также поражением органа зрения. Липофусцин представляет собой зернистый желто-бурый аутофлуоресцентный пигмент, гликолипопротеид, состоящий из продуктов окисления полиненасыщенных жирных кислот, углеводной

и белковой части и, как правило, содержащий металлы (ртуть, алюминий, медь, цинк). По современным представлениям, липофусцин — продукт лизосомальной дегенерации митохондрий и в норме постепенно накапливается в цитоплазме клетки в виде гранул, сконцентрированных вокруг ядра. Содержание липофусцина обычно выше в неделящихся или редко делящихся клетках (в нейронах, клетках сетчатки, ганглиоцитах, в сердечной и скелетной мышечной ткани, в меньшей степени в клетках печени, почек и сетчатой зоны коры надпочечников).

Классификация НЦЛ [1–5]

Существуют клиническая (фенотипическая) и генотипическая классификации НЦЛ.

Вначале появилась клиническая классификация, основанная на возрасте дебюта и связанных с ним особенностях течения заболевания:

- ♦ Инфантильный фенотип (возраст дебюта 6–24 мес.).
- ♦ Поздний инфантильный фенотип (возраст дебюта 2–3 года).
- ♦ Ювенильный фенотип (возраст дебюта 5–7 лет).
- ♦ Взрослый фенотип.

В настоящее время наиболее актуальна генетическая классификация. На сегодняшний день описано 14 генетических типов НЦЛ:

- ♦ 1-й тип («инфантильный» тип, болезнь Хагберга — Сантавуори);
- ♦ 2-й тип («поздний инфантильный» тип);
- ♦ 3-й тип («ювенильный классический» тип, болезнь Баттена, болезнь Шпильмейера — Фогта);
- ♦ 4-й тип («взрослый» тип, болезнь Куфса):
 - подтип А;
 - подтип В;
- ♦ 5-й тип («финский» вариант «позднего инфантильного» типа);
- ♦ 6-й тип («индийский»/«цыганский» вариант «позднего инфантильного» типа);
- ♦ 7-й тип («турецкий» вариант «позднего инфантильного» типа);
- ♦ 8-й тип («северная эпилепсия», прогрессирующая эпилепсия с умственной отсталостью);
- ♦ 9-й тип («ювенильная форма», выявлена в Германии и Сербии);
- ♦ 10-й тип («врожденный», катепсин-Д-дефицитный тип, тип Нормана — Вуда);
- ♦ 11-й тип («взрослый»);
- ♦ 12-й тип («ювенильная форма», синдром Куфор — Ракеб);
- ♦ 13-й тип («взрослый» тип, вариант болезни Куфса);
- ♦ 14-й тип («инфантильная прогрессирующая миоклоническая эпилепсия 3-го типа»).

Эпидемиология

Распространенность НЦЛ в мире составляет около 1:25 000. В европейской и североамериканской популяциях патология встречается с частотой 1:12 500.

Патогенез

Патогенез НЦЛ в большинстве случаев не вполне ясен. Известно, что при некоторых формах заболевания дефицит ферментов лизосом приводит к накоплению аутофлуоресцентного материала в тканях нервной системы и последующей гибели нейронов (именно поэ-

тому НЦЛ можно рассматривать как лизосомальные заболевания), однако аномалии структурных белков с неизвестными функциями также участвуют в патогенезе. Кроме того, по-видимому, в патогенезе НЦЛ участвует нейроиммунное воспаление, связанное с поражением глии и дисфункцией микроглии [6, 7]. Основные неврологические проявления — эпилепсия, миоклонус и когнитивная деградация — отражают преимущественное поражение серого вещества головного мозга.

Клиническая картина

Для всех форм НЦЛ характерно неуклонно прогрессирующее течение с развитием деменции, утратой приобретенных навыков и прогрессирующей миоклонус-эпилепсией. Согласно клинической классификации для классической формы НЦЛ инфантильного типа характерен ранний дебют заболевания — в конце первого года жизни. Первыми симптомами заболевания являются задержка психомоторного развития ребенка и атаксия. В течение второго года жизни происходит быстрая утрата ранее приобретенных навыков, отмечаются миоклонические подергивания. На начальных этапах заболевания развивается диффузная мышечная гипотония, затем нарастает спастичность. Постепенно формируется аутистическое поведение в сочетании с аномальными стереотипными движениями кистей («движения вязальщицы»). К возрасту 24–36 мес. развивается грубая деменция, спастический тетрапарез. Летальный исход наступает через несколько лет от появления первых симптомов болезни.

Поздний инфантильный тип НЦЛ дебютирует чаще на третьем году жизни и характеризуется развитием прогрессирующей фармакорезистентной миоклонус-эпилепсии с потерей двигательных навыков и нарушением когнитивных функций, утратой зрения и ранней смертью (средняя продолжительность жизни 10–15 лет).

Ювенильный тип НЦЛ обычно дебютирует в возрасте 4–10 лет. Наиболее часто данная форма заболевания начинается с прогрессирующего ухудшения зрения, начинающегося с гемералопии и приводящего к резкому снижению остроты зрения вплоть до полной слепоты в течение 2–4 лет от начала заболевания. Изначально на первый план выступают нарушения поведения, что может привести к ошибочному установлению психиатрического диагноза. Через 2–3 года от начала заболевания присоединяются эпилептические приступы, наиболее часто — миоклонические. Особый тип дизартрии (подкорковая дизартрия) формируется к 10–15 годам. Паркинсоноподобные симптомы возникают на втором десятилетии жизни. Пирамидная и мозжечковая симптоматика выражена слабо и прогрессирует медленно. Течение заболевания прогрессирующее, продолжительность жизни 20–30 лет.

Диагностика

Нейрофизиологическое обследование

Нейрофизиологическое обследование включает электроэнцефалографию (ЭЭГ), электроретинографию (ЭРГ), а также исследование зрительных (ЗВП) и соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП).

Раннее изменение на ЭЭГ при НЦЛ 1-го типа — снижение реакции основного ритма на открывание-закрывание глаз, а также исчезновение сонных веретен при ночном мониторинге. В последующем постепенно нарастает депрессия основного ритма, вплоть до формирования изо-

электрической кривой на третьем году жизни. Для «поздних инфантильных форм» НЦЛ характерно появление спайков по задним отведениям в ответ на низкочастотную фотостимуляцию.

Дегенерация сетчатки приводит к снижению амплитуды ЭРГ при всех «детских» формах НЦЛ. При НЦЛ 1-го типа ЭРГ перестает регистрироваться на 1–4-м году жизни, ЗВП исчезают с 2–5 лет. Для НЦЛ 2-го типа характерно раннее затухание ЭРГ, однако гигантские ЗВП в ответ на стимуляцию вспышками света продолжают регистрироваться вплоть до терминальных стадий заболевания.

Нейровизуализация

Для НЦЛ характерны 4 основных признака по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ): церебральная и cerebellарная атрофия; умеренная гиперинтенсивность белого вещества головного мозга и гипоинтенсивность таламусов на T2-взвешенном изображении; истончение коры головного мозга. Однако нормальная картина МРТ не исключает НЦЛ [8].

Гистологическое и электронно-микроскопическое исследование

Указанные исследования используют, главным образом, для дифференциальной диагностики НЦЛ с другими нейродегенеративными заболеваниями. Материалом может служить биоптат кожи и/или конъюнктивы (или культура фибробластов), лимфоциты, мочевого осадок. При световой микроскопии лимфоцитов отличительной особенностью НЦЛ 3-го типа служит вакуолизация их цитоплазмы. Отсутствие этого признака, даже при типичной клинической картине НЦЛ «ювенильного» типа, требует исключения других типов заболевания (прежде всего, атипичного течения НЦЛ 1-го и 2-го типов). В то же время обнаружение вакуолизации цитоплазмы лимфоцитов позволяет сразу, без дополнительных методов обследования, переходить к прицельному молекулярно-генетическому исследованию на мутации в *CLN3*. При электронной микроскопии в цитоплазме клеток при всех типах НЦЛ обнаруживают специфические депозиты — цитосомы, представляющие собой скопления цероида.

Лечение [9–11]

На сегодняшний день применяют препараты, замедляющие дегенерацию нервных клеток и улучшающие течение НЦЛ. Выделяют пять основных терапевтических направлений:

- субстрат-редуцирующая терапия;
- антиапоптотическая терапия;
- ферментзаместительная терапия;
- генотерапия;
- блокада нейроиммунного воспаления.

К препаратам для субстрат-редуцирующей терапии относят цистеамин битартрат (препарат не зарегистрирован в РФ) [12]. Этот препарат изначально применяли для лечения цистиноза, однако с 2001 г. известно его протективное действие при НЦЛ 1-го типа, в основе патогенеза которого лежит патологическое накопление цистеина в лизосомах вследствие дефицита фермента пальмитоил-протеинтиоэстеразы 1 (PPT1). Лучшие результаты были получены при комбинировании цистеамин битартрата с ацетилцистеином.

Флупиртин [13] — ненаркотический анальгетик центрального действия, оказывает антиапоптотическое, а также нейропротективное (за счет снижения синтеза цера-

мидов) действие на клетки, в первую очередь при НЦЛ 3-го типа, в меньшей степени — при других типах НЦЛ [14].

Наиболее перспективно использование препаратов третьей и четвертой групп. В 2017 г. Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США был одобрен первый препарат для специфического лечения НЦЛ — церлипоназа альфа (препарат не зарегистрирован в РФ). Этот рекомбинантный ферментозаместительный препарат для лечения НЦЛ 2-го типа является проферментом. Препарат вводят интравентрикулярно через резервуар Оммаи в дозе 300 мг крайне медленно, каждые 2 нед. пожизненно. Среди побочных эффектов наиболее распространены лихорадка, нарушения сердечного ритма, рвота, судороги, головная боль, раздражительность. В связи с высоким риском аллергических реакций перед введением препарата рекомендовано применение антигистаминных средств (а по показаниям — и антипиретиков) либо глюкокортикостероидов за 30–60 мин до каждого введения препарата.

На сегодняшний день разрабатываются таргетные геномодифицирующие препараты на основе аденовируса человека 2-го и 5-го типов [14–16]. Кроме того, имеются данные об эффективности иммунодепрессанта мифофенолата мофетила, клиническое испытание которого у пациентов с НЦЛ 3-го типа в настоящее время проводится в Университете Рочестера [11]. Предполагается, что его нейропротективное действие обусловлено блокированием иммунного поражения нервных клеток, которое отмечалось в патогенезе НЦЛ 3-го типа на моделях животных.

Неоднократные попытки терапии НЦЛ стволовыми клетками не увенчались успехом [8, 14].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент Г., 15 лет, поступил в стационар в связи с эпилептическим статусом. Из анамнеза известно: ребенок рожден от близкородственного брака. Родители и две сестры пациента здоровы. Родился в срок. Масса тела 3250 г, рост 52 см. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Выписан из роддома на 5-е сутки. До дебюта заболевания рос и развивался по возрасту. В возрасте 4 года 8 мес. во время ночного сна впервые в жизни возник судорожный приступ в виде адверсии головы и глаз вправо с отсутствием реакции на внешние раздражители, продолжительностью около 1 мин. Ребенок обследован в стационаре: при клиническом обследовании очаговая неврологическая симптоматика не выявлена, ЭЭГ без патологии. Выписан без противосудорожной терапии. В 5 лет во время бодрствования возник эпизод генерализованных тонико-клонических судорог с адверсией головы и глаз вправо. Повторно госпитализирован. При осмотре контактен, владеет навыками самообслуживания, поведение адекватное, речь не нарушена. Отмечается очаговая неврологическая симптоматика: ограничение отведения левого глазного яблока кнаружи, мышечный гипертонус и гиперрефлексия в правых конечностях, положительный симптом Бабинского с двух сторон. Глазное дно без патологии. Данные МРТ головного мозга: атрофические изменения коры больших полушарий, преимущественно в лобных областях, умеренно выраженная наружная гидроцефалия заместительного характера. Расширение большой цистерны мозга, сообщающейся с расширенным IV желудочком. Вариант аномалии Денди — Уокера. По данным ЭЭГ — задержка фор-

мирования корковой ритмики, очаг пароксизмальной активности (пики, комплексы «пик — медленная волна» 2,5–3 в 1 с) в проекции теменно-затылочной области левого полушария, с тенденцией к генерализации. Начата антиэпилептическая терапия вальпроевой кислотой из расчета 30 мг/кг/сут.

В течение последующих 3 мес., на фоне приема вальпроевой кислоты, судорожных приступов не отмечалось. Однако появились и стали доминировать речевые, когнитивные нарушения, вялость, заторможенность. По данным ЭЭГ — отрицательная динамика в виде преобладания пароксизмальной активности генерализованного характера (атипичные комплексы «пик — медленная волна» 2,5–3 в 1 с), с максимальной выраженностью в проекции теменно-затылочных областей; в некоторых записях обнаружен очаг в лобных отделах правого полушария со вторичной генерализацией. Пациент переведен на комбинированную терапию вальпроевой кислотой 30 мг/кг/сут и топираматом 5 мг/кг/сут.

Данные МРТ головного мозга в 5 лет: отмечается отрицательная динамика по сравнению с предыдущим исследованием в виде прогрессирования атрофических изменений коры головного мозга. Картина лейкоэнцефалопатии.

В возрасте 5 лет 9 мес. мальчик перестал говорить, усилилась атаксия, отмечено нарушение тазовых функций. Появились миоклонические приступы. Консультирован в медико-генетическом центре Санкт-Петербурга — характер генетической патологии не установлен. В 6 лет 2 мес. ребенок вновь находился на обследовании в стационаре: выявлены высокие глубокие рефлексy, клонусы стоп, интенционный тремор, шаткая походка, атетоидные движения в руках, миоклонии. Офтальмологом впервые диагностирована частичная атрофия дисков зрительных нервов. По данным ЭЭГ выявлены билатеральные очаги эпилептиформной активности в лобных отделах. Данные МРТ головного мозга без существенной динамики.

В возрасте 6,5 года был госпитализирован в стационар в связи с ухудшением состояния. Появились выраженная вялость, заторможенность, гиперсомния (сон по 15–16 ч в сутки), ухудшилась речь (дизартрия), возникли поперхивания пищей, ребенок перестал жевать. Стал плохо понимать обращенную к нему речь. Самостоятельно не ходил, только с поддержкой, наблюдались выраженная диффузная мышечная гипотония, атаксия. Перестал контролировать тазовые функции. По данным ЭЭГ — грубые диффузные изменения преимущественно в передних отведениях, мультифокальная эпилептиформная активность с вторичной билатеральной синхронизацией (с индексом >80%). Отмечена высокая фотосенситивность при стимуляции низкими частотами (до 12 Гц). Заподозрено нейродегенеративное заболевание. На протяжении последующих 4 лет обследование ребенка было направлено на поиск наследственных болезней обмена веществ: данных за наследственные аминокислотопатии, органические ацидурии и дефекты митохондриального β -окисления не выявлено. Трижды определяли содержание лактата в крови — уровень был нормальный или умеренно повышенный, а также креатинфосфокиназы и белка S-100 — содержание в пределах допустимых значений. При этом по данным электронейромиографии зарегистрирован миопатический паттерн. Исключены наиболее частые митохондриальные заболевания — синдромы MELAS, MERRF и NARP: отклонений от нормы при исследовании митохондриальной ДНК не обнаружено. В 7 лет проведено обследование для исключения болезни Унферрихта — Лундборга: экспансия повторов в гене *CSTB* не выявлена. Однако полностью диагноз не исключили в связи с вероятными точечными мутациями в гене *CSTB*. Ген *EPM2A* проанализирован методом прямого секвенирования в 1, 2, 3, 4 экзонах — патогенных мутаций не выявлено, что исключило болезнь Лафоры. Проведена энзимодиагностика на предмет Gm2-ганглиозидозов: патология не выявлена. При исследовании скелет-



Рис. 1. Данные ЭЭГ с видеомониторингом пациента Г., 10 лет. Угнетение корковых структур головного мозга, региональная эпилептиформная активность в лобных и височных отделах обоих полушарий

ной мышцы для исключения митохондриальной патологии и болезни Лафоре типичные маркеры предполагаемых заболеваний не были обнаружены, однако в биоптате отмечены включения, похожие на липофусцин. Проведено обследование на НЦЛ. Вакуолизация лимфоцитов в мазке крови не выявлена. Уровень ферментов PPT1 и трипептидилпептидазы 1 (TPP1) не снижен, частые мутации гена *CLN2/TPP1* не выявлены. Было проведено полное секвенирование гена *CLN5*, диагноз «НЦЛ 5-го типа» не подтвержден. При электронной микроскопии биоптата кожи обнаружены специфические изменения, характерные для НЦЛ 6-го и 7-го типов, однако с помощью стандартных панелей ответственный ген так и не был установлен.

В динамике отмечалось прогрессирующее ухудшение состояния пациента. Ребенок полностью потерял зрение, перестал сидеть и ходить, себя не обслуживал. Сохранились резистентные тонико-клонические и миоклонические судорожные приступы. По данным ЭЭГ, в динамике отмечалось прогрессирующее угнетение корковых структур головного мозга, на фоне чего постепенно снижался индекс патологической активности, с сохранением регионарной эпилептиформной активности в лобных и височных отделах обоих полушарий (рис. 1).

Пациент впервые поступил в наш стационар в возрасте 15 лет. Общее состояние тяжелое. Продуктивному контакту не доступен. Положение глазных яблок с фиксацией вверх. Взгляд не фиксирует. На лица и голос не реагирует. Зрачки D=S, фотореакция положительная с двух сторон. Лицо гипомимично. Псевдобульбарный синдром. Получает питание через гастростому. Дышит через трахеостому. Полный регресс навыков: не стоит, не сидит, не говорит, обращенную к нему речь не понимает. Постоянные миоклонические подергивания мышц лица, конечностей, усиливающиеся при пассивных движениях. Спастический тетрапарез, грубее в нижних конечностях. Выраженный кифосколиоз. Контрактуры сгибательно-приводящего типа в конечностях. Спонтанные клонусы стоп.

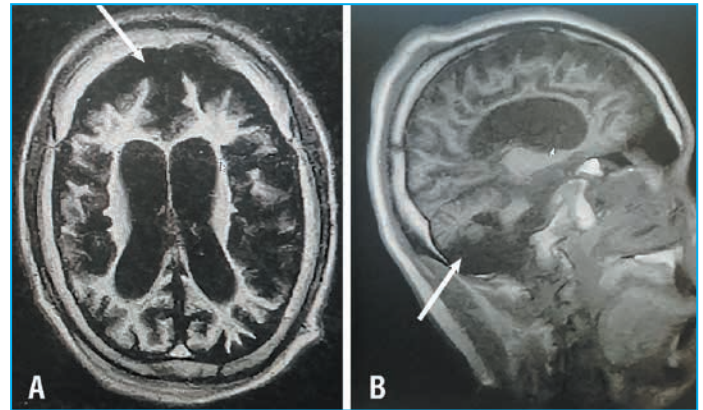


Рис. 2. Пациент Г., 15 лет, НЦЛ 6-го типа. Данные МРТ головного мозга. Диффузные атрофические изменения (кортикальная атрофия, атрофия мозолистого тела и мозжечка). А — FLAIR-последовательность, фронтальный срез; В — T1 ВИ-последовательность, сагиттальный срез

Тазовые функции не контролирует. По результатам офтальмологического осмотра — полная атрофия зрительных нервов. По данным МРТ головного мозга — диффузное нарастание атрофических изменений (кортикальная атрофия, атрофия мозжечка, мозолистого тела) (рис. 2).

По данным ЭЭГ — выраженное диффузное угнетение корковой активности без эпилептиформной активности (рис. 3).

Повторно проведена мышечная биопсия: выявлены признаки лизосомной болезни накопления (гликогеноз?). С целью поиска нозологической формы проведено полноэкзомное секвенирование на секвенаторе нового поколения HiSeq (Illumina, США) методом парно-концевых чтений (2×150 п.о.) со средним покрытием целевых регионов 70×. Выявлены мутации в генах *PGAM2*, *CLN6*, *SEMA6B*, *PHKA2*, *KIF5A* с неизвестным клиническим значением. Ген *PGAM2* (*MIM612931*) (гетерозиготная мутация) кодирует фосфоглицерат мутаза 2 [17]. Мутация этого гена клини-

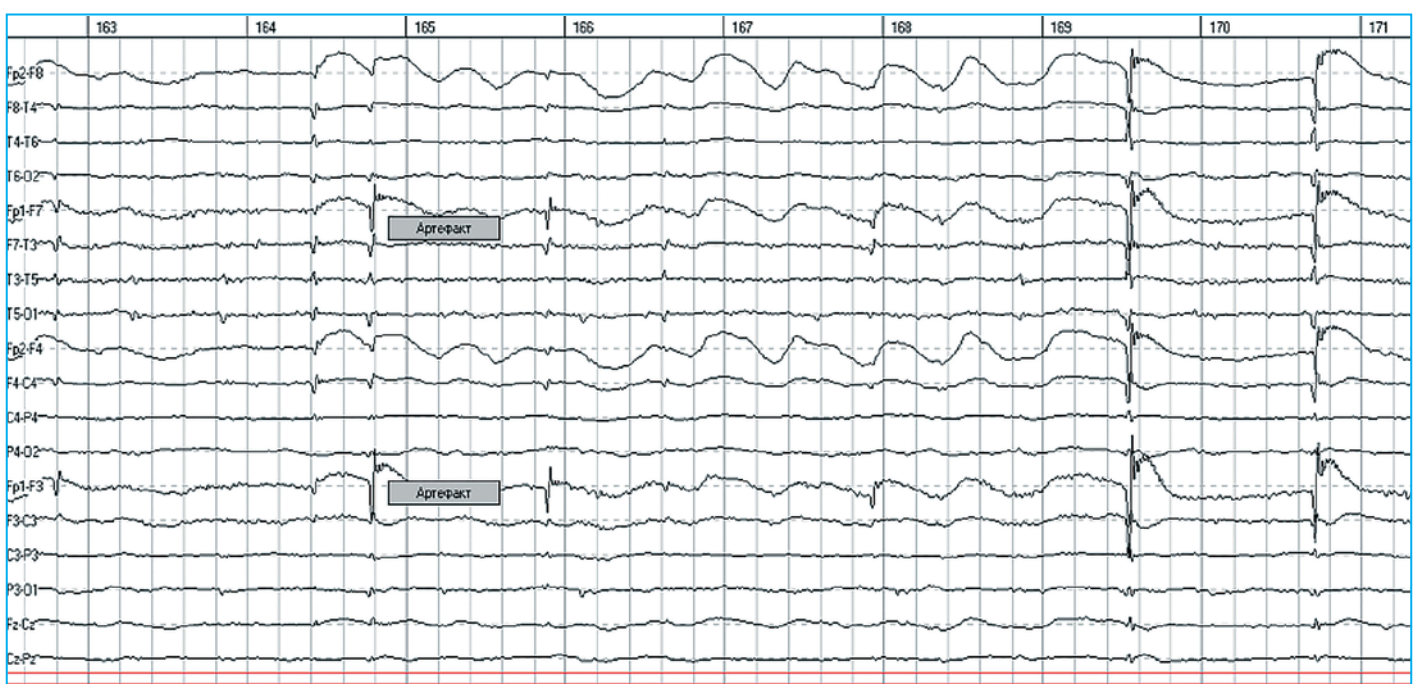


Рис. 3. Данные ЭЭГ с видеомониторингом пациента Г., 15 лет. Выраженное диффузное угнетение корковой активности без эпилептиформной активности

чески проявляется болями и судорогами в мышцах, повышением уровня креатининфосфокиназы, манифестирует у взрослых. При отсутствии клинических признаков этот вариант является бессимптомным носителем. Ген *РНКА2* (*MIM300798*) (гемизиготная мутация) кодирует α -субъединицу киназы фосфорилазы [17, 18]. Мутация клинически проявляется гепатомегалией, задержкой роста, гипогликемией, дисфункцией печени. Ген *SEMA6B* (*MIM608873*) (гетерозиготная мутация) кодирует sema-домен, трансмембранный домен и цитоплазматический домен (семафорин) 6В [18, 19]. Изменения этого гена ассоциированы с развитием прогрессирующей миоклонической эпилепсии 11-го типа (*MIM618876*) с аутосомно-доминантным типом наследования, а выявленный вариант *c.2638delG* по совокупности сведений следует расценивать как вероятно патогенный. Для повреждения этого гена характерна манифестация заболевания в 2 года после периода нормального развития, прогрессивное течение, множественные изменения по данным ЭЭГ, спастичность, пирамидные/экстрапирамидные нарушения, тремор, атаксия, тонико-клонические судороги. Требуется молекулярно-генетическое обследование семьи с целью определения наследования выявленного варианта. Ген *KIF5A* (*MIM602821*) (гетерозиготная мутация) кодирует белок семейства кинезинов [18, 19]. Клиническая картина при его мутации варьирует в зависимости от возраста манифестации: от миоклоний, прогрессирующей лейкоэнцефалопатии, апноэ после рождения, спастической параплегии, напоминающей течение болезни Шарко — Мари — Тута 2-го типа в старшем возрасте, до прогрессирующей мышечной слабости с нарушением функции дыхания у взрослых. Ген *CLN6* (*MIM606725*) (гомозиготная мутация) кодирует бета-уреидопропионазу, которая катализирует последнюю стадию пути деградации пиримидина [17, 18]. Изменения в данном гене ассоциированы с цероидным липофуцинозом (*MIM601780*, *204300*) с аутосомно-рецессивным типом наследования. Выявленный вариант *c.666-1G>C* по совокупности сведений следует расценивать как вероятно патогенный. Клинически характерна манифестация в возрасте 5 лет, атаксия, миоклонии, снижение когнитивных функций, аномальные движения глаз, судороги, ухудшение зрения, атрофия зрительного нерва, атрофические изменения головного мозга, пирамидные/экстрапирамидные нарушения.

С учетом клинико-anamnestических данных, а также результатов проведенной ранее электронной микроскопии биоптата кожи у пациента диагностирован НЦЛ 6-го типа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С учетом разработки таргетной терапии НЦЛ своевременная и точная диагностика генетического типа заболевания с выявлением мутации «ответственного» гена на сегодняшний день приобретает не только научное, но и клиническое значение. На наш взгляд, наиболее целесообразно при подозрении на НЦЛ проведение полноэкзомного секвенирования, минуя стадию использования пане-

лей наиболее частых мутаций. В противном случае можно легко пропустить значительное количество редких мутаций, что приведет не только к удорожанию обследования, но и к поздней диагностике заболевания, как было в представленном клиническом наблюдении. Кроме того, следует отметить, что в связи с ежегодным обновлением базы данных необходимо возвращаться к обследованию пациентов с неуточненными состояниями и продолжать поиск причины заболевания.

Литература

- Fietz M., AlSayed M., Burke D. et al. Diagnosis of neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2 disease): Expert recommendations for early detection and laboratory diagnosis. *Mol Genet Metab.* 2016;119(1-2):160–167. DOI: 10.1016/j.ymgme.2016.07.011.
- Kousi M., Lehesjoki A.E., Mole S.E. Update of the mutation spectrum and clinical correlations of over 360 mutations in eight genes that underlie the neuronal ceroid lipofuscinoses. *Hum Mutat.* 2012;33(1):42–63. DOI: 10.1002/humu.21624.
- Schulz A., Kohlschütter A., Mink J. et al. NCL diseases — clinical perspectives. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1832(11):1801–1806. DOI: 10.1016/j.bbdis.2013.04.008.
- Williams R.E., Mole S.E. New nomenclature and classification scheme for the neuronal ceroid lipofuscinoses. *Neurology.* 2012;79(2):183–191. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31825f0547.
- Руденская Г.Е., Захарова Е.Ю. Поздний нейрональный цероид-липофуциноз (болезнь Куфса). *Медицинская генетика.* 2013;11(137):12–16. [Rudenskaya G.E., Zakharova E.Y. Late neuronal ceroid-lipofuscinosis (Kufs disease). *Medical genetics.* 2013;11(137):12–16 (in Russ.).]
- Macauley S.L., Wong A.M., Shyng C. et al. An anti-neuroinflammatory that targets dysregulated glia enhances the efficacy of CNS-directed gene therapy in murine infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *J Neurosci.* 2014;34(39):13077–13082. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2518-14.2014.
- Skaper S.D., Facci L., Zusso M., Giusti P. Neuroinflammation, Mast Cells, and Glia: Dangerous Liaisons. *Neuroscientist.* 2017;23(5):478–498. DOI: 10.1177/1073858416687249.
- Краева Л.С., Алифирова В.М., Королева Е.С., Кузьмина А.В. Нейрональный цероидный липофуциноз 2 типа. Клинический случай. *Бюллетень сибирской медицины.* 2019;18(4):244–248. [Kraeva L.S., Alifirova V.M., Koroleva E.S., Kuzmina A.V. Neuronal ceroid lipofuscinosis type 2. A clinical case. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2019;18(4):244–248 (in Russ.).]
- Donsante A., Boulis N.M. Progress in gene and cell therapies for the neuronal ceroid lipofuscinoses. *Expert Opin Biol Ther.* 2018;18(7):755–764. DOI: 10.1080/14712598.2018.1492544.
- Specchio N., Ferretti A., Trivisano M. et al. Neuronal Ceroid Lipofuscinosis: Potential for Targeted Therapy. *Drugs.* 2021;81(1):101–123. DOI: 10.1007/s40265-020-01440-7.
- Velinov M., Dolzhanskaya N., Gonzalez M. et al. Mutations in the gene *DNAJC5* cause autosomal dominant Kufs disease in a proportion of cases: study of the Parry family and 8 other families. *PLoS One.* 2012;7(1):e29729. DOI: 10.1371/journal.pone.0029729.
- Wen G.Y., Wisniewski K.E., Messing J. et al. Cystagon Treatment for Neuronal Ceroid Lipofuscinosis: An 8-Year Case Study. *J. Clin Case Reports.* 2012;2:3. DOI: 10.4172/2165-7920.1000108.
- Makoukji J., Saadeh F., Mansour K.A. et al. Flupirtine derivatives as potential treatment for the neuronal ceroid lipofuscinoses. *Ann Clin Transl Neurol.* 2018;5(9):1089–1103. DOI: 10.1002/acn3.625.
- Macauley S.L., Roberts M.S., Wong A.M. et al. Synergistic effects of central nervous system-directed gene therapy and bone marrow transplantation in the murine model of infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Ann Neurol.* 2012;71(6):797–804. DOI: 10.1002/ana.23545.
- Нейрональный цероидный липофуциноз 1 типа. (Электронный ресурс.) URL: <https://rare-diseases.ru/rare-diseases/encyclopediadiseases/115-1-35353811> (дата обращения: 18.02.2023). [Neuronal ceroid lipofuscinosis type 1. (Electronic resource.) URL: <https://rare-diseases.ru/rare-diseases/encyclopediadiseases/115-1-35353811> (access date: 18.02.2023) (in Russ)].
- Worgall S., Sondhi D., Hackett N.R. et al. Treatment of late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis by CNS administration of a serotype 2 adeno-associated virus expressing *CLN2* cDNA. *Hum Gene Ther.* 2008;19(5):463–474. DOI: 10.1089/hum.2008.022.
- PGAM2 gene (phosphoglycerate mutase 2). (Electronic resource.) URL: <https://medlineplus.gov/genetics/gene/pgam2>. (access date: 18.02.2023).
- GeneCards®: The Human Gene Database. (Electronic resource.) URL: <https://www.genecards.org>. (access date: 18.02.2023).
- SEMA6B semaphorin 6B [Homo sapiens (human)] Gene ID: 10501, updated on 29-Mar-2023. (Electronic resource.) URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/10501>. (access date: 18.02.2023).

Редкое метаболическое заболевание — некототическая глициновая энцефалопатия у новорожденного ребенка

К.м.н. Н.Х. Габитова¹, к.м.н. И.Н. Черезова¹, Н.Р. Валеева²

¹ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань

²ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ», Казань

РЕЗЮМЕ

Некототическая глициновая энцефалопатия — редкое нейрометаболическое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. Наследственные болезни обмена характеризуются острым началом с необратимыми повреждениями нервной системы и высокой летальностью в первый год жизни. Для данного заболевания не существует эффективного этиотропного лечения, исход зависит от клинического варианта. В статье представлены краткий обзор механизма развития болезни, возрастные особенности различных форм и клинических вариантов глициновой энцефалопатии, диагностические критерии заболевания, клиническая классификация и принципы лечения. Описано собственное клиническое наблюдение неонатальной формы редкого метаболического заболевания у новорожденного ребенка. Представленный случай демонстрирует сложность диагностического поиска ввиду неспецифичности клинических проявлений метаболических нарушений, схожих с другими заболеваниями, сопровождающимися поражением нервной системы, и неблагоприятный исход.

Ключевые слова: глициновая энцефалопатия, новорожденный, дети, наследственные болезни обмена веществ, лечение, исход.

Для цитирования: Габитова Н.Х., Черезова И.Н., Валеева Н.Р. Редкое метаболическое заболевание — некототическая глициновая энцефалопатия у новорожденного ребенка. РМЖ. 2023;3:45–48.

ABSTRACT

Nonketotic hyperglycinemia: rare metabolic disease in a newborn

N.Kh. Gabitova¹, I.N. Cherezova¹, N.R. Valeeva²

¹Kazan State Medical University, Kazan

²Children Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan

Nonketotic hyperglycinemia is a rare neurometabolic disease with an autosomal recessive inheritance. Hereditary metabolic diseases are characterized by an acute onset with irreversible damage to the nervous system and high infant mortality. There is no effective etiotropic treatment for this disease, the outcome depends on the clinical type. The article presents a brief overview of the disease pathogenetic mechanism, age-related features of various forms and clinical types of glycine encephalopathy, diagnostic criteria of the disease, clinical classification and treatment principles. The author presents his clinical case concerning the neonatal form of a rare metabolic disease in a newborn. The presented clinical case demonstrates the complexity of the diagnostic search due to the non-specificity of the clinical manifestations of metabolic disorders, similar to other diseases accompanied by damage to the nervous system. The presented clinical case demonstrates the complexity of the diagnostic search in view of the nonspecific clinical manifestations of metabolic disorders similar to other diseases accompanied by damage to the nervous system and an unfavorable outcome.

Keywords: glycine encephalopathy, newborn, children, inherited metabolic disorders, treatment, outcome.

For citation: Gabitova N.Kh., Cherezova I.N., Valeeva N.R. Nonketotic hyperglycinemia: rare metabolic disease in a newborn. RMJ. 2023;3:45–48.

ВВЕДЕНИЕ

Наследственные болезни обмена веществ — обширная группа заболеваний, которые возникают и развиваются вследствие различных мутаций в геноме человека. Для наследственных болезней обмена характерно острое начало с необратимыми повреждениями нервной системы и высокой летальностью в первый год жизни, что определяет значимую роль данной патологии в структуре детской инвалидизации и смертности. Дебютировать заболевание может в любом возрасте, раннее начало свидетельствует о тяжелой форме патологии.

Глициновая энцефалопатия (ГЭп), или некототическая гиперглицинемия, — редкое наследственное заболевание с частотой встречаемости в мире 1 на 100 тыс. человек

[1]. Болезнь наследуется по аутосомно-рецессивному механизму и чаще всего проявляется в неонатальном периоде. Распространенность данного заболевания среди новорожденных детей во всем мире составляет около 1 случая на 76 тыс. [2]. Более высокая частота болезни встречается в Финляндии и провинции Британская Колумбия в Канаде: 1:55 тыс. и 1:63 тыс. новорожденных соответственно [3]. Высокий уровень ГЭп регистрируется в арабских семьях и в Израиле [4]. Глицин метаболизируется в митохондриях мультиферментным комплексом расщепления (glycine cleavage system — GCS) до конечных продуктов — аммиака и двуокси углерода. Данное вещество одновременно является аминокислотой и нейротрансмиттером, передающим электрохимические импульсы от одной нервной клетки

к другой. Являясь тормозным нейротрансмиттером, глицин ингибирует деятельность ствола головного и спинного мозга, но может выступать модулятором возбуждения через N-метил-D-аспаратные (NMDA) (глутаматэргические) рецепторы в коре головного мозга. Ферментный комплекс расщепления глицина состоит из четырех белков (P, T, H, L), синтез которых кодируется тремя различными генами и хромосомами. Белок P — пиридоксальфосфатзависимая глициндекарбоксилаза кодируется геном *GLDS* (локус 9p24.1) и отвечает за первый этап переработки глицина. Белок T — аминотрансфераза кодируется геном *AMT* (локус 3p21.31) и отвечает за второй этап метаболизма глицина, при котором происходит перенос метильной группы с молекулы глицина на тетрагидрофолат и образование метоксиметилтетрагидрофолиевой кислоты. Белок H, кодируемый геном *GCSH* (локус 16q23.2), — переносчик водорода, содержит липоевую кислоту и образует субстрат для взаимодействия со всеми ферментами, отвечающими за переработку аминокислоты. Белок L — липоамид дегидрогеназа, кодируемый геном *DLD*, не изменяется при данном заболевании [1, 2]. Фермент, расщепляющий глицин, экспрессируется в печени, головном мозге и плаценте, в небольших количествах в лимфоцитах, трансформированных вирусом Эпштейна — Барр. Нарушение любого звена метаболизма глицина сопровождается избыточным его накоплением во всех жидкостях и тканях организма, включая головной мозг. Дефект метаболизма аминокислот в первую очередь затрагивает начальный этап метаболического пути [5]. Глициновая энцефалопатия связана с нарушением строения белков P, T или H в результате генетических мутаций и является опасным для жизни метаболическим заболеванием [6–8]. В 86% всех случаев заболевание связано с дефицитом белка P и мутациями в гене *GLDS*, около 20% — вызваны мутациями в гене *AMT*. С белком H (ген *GCSH*) связывают менее 1% случаев болезни; 5% людей с ГЭп не имеют никаких мутаций в любом из этих трех генов. Одни мутации генов снижают активность системы расщепления глицина и вызывают ослабленную форму заболевания, другие — полностью устраняют ее активность и приводят к тяжелой энцефалопатии [2, 7].

Избыточное накопление глицина в головном мозге повышает активность рецепторов NMDA и способствует избыточному поступлению кальция в клетки. Это приводит к активации большого количества внутриклеточных ферментов и взрывообразному увеличению интенсивности обмена веществ, разрыву ДНК и гибели нейронов [7, 8].

Заболевание разделяют на неонатальную, инфантильную и атипичную формы. В зависимости от клинического исхода выделяют тяжелые и ослабленные (аттенуированные) формы ГЭп. Симптомы неонатальной формы ГЭп проявляются в первые часы и дни жизни, в 85% случаев имеют тяжелое течение. Характерны прогрессирующая вялость, переходящая в глубокую кому, выраженная гипотония, миоклонические судороги, приводящие к апноэ. При отсутствии респираторной поддержки апноэ может закончиться летальным исходом. Судороги являются постоянным признаком заболевания, варьируют по силе и частоте, могут иметь характер неукротимой икоты. Энцефалопатия при ГЭп сопровождается развитием глубокой умственной отсталости. Облегченная неонатальная форма развивается в возрасте от 2 нед. до 3 мес., протекает значительно легче, встречается у 15% детей с ГЭп. Пациенты имеют различную степень умственной отста-

лости и судорог, гиперактивность, хорею. Эпизоды летаргии, судорог и атаксии провоцируются инфекционными агентами [5]. Инфантильная форма манифестирует у детей до 2 лет и дебютирует гипотонией, с последующей задержкой психомоторного развития, эпизоды летаргии не характерны. Интеллект при инфантильной форме страдает меньше, чем при неонатальной. Тяжелое течение данной формы сопровождается бульбарными нарушениями, спастическими параличами, которые формируют деформации скелета, патологическую установку нижних конечностей и вынужденное положение в постели к шестимесячному возрасту. Эпилептические припадки резистентны к противосудорожной терапии, пациенты отстают в психомоторном и физическом развитии. Атипичная, или вариантная, форма заболевания встречается редко. Для данной формы характерны спастический парапарез, атрофия зрительного нерва, поражение сердечно-сосудистой системы с развитием легочной гипертензии, сохранность интеллектуальной функции [5, 7, 11–13].

Диагностика ГЭп основана на определении уровня глицина в плазме крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), а также на определении соотношения глицина в ЦСЖ к таковому в плазме крови, повышение соотношения выше 0,06 подтверждает диагноз (норма менее 0,02) [13, 14]. На электроэнцефалограмме (ЭЭГ) регистрируют паттерн «вспышка — угнетение», который со временем трансформируется в мультифокальные спайки или гипсаритмию. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга выявляет агенезию мозолистого тела, аномальное формирование извилин, задержку миелинизации и корково-подкорковую атрофию [3, 14–18]. Для подтверждения диагноза проводится молекулярно-генетическое тестирование генов *GLDS* и *AMT* [2]. Разработаны тесты для неинвазивной ферментативной диагностики ГЭп, основанные на измерении выдыхаемого $^{13}\text{CO}_2$ после введения стабильного изотопа [^{1-13}C] глицина, и мультиплексная амплификация зонда MLPA для обнаружения больших делеций в *GLDC* [19].

На сегодня отсутствует стандарт лечения тяжелой ГЭп. Основная задача терапии состоит в снижении концентрации глицина бензоатом натрия и блокировании рецепторов NMDA декстрометорфаном, кетаминем или фелбаматом для уменьшения судорог. Наиболее часто при лечении пациентов используется комбинированная терапия бензоатом натрия и антагонистами NMDA [12, 22]. Бензоат натрия снижает концентрацию глицина в плазме, но не препятствует развитию неврологических осложнений. Эффективность лечения бензоатом натрия определяется формой заболевания и используемой дозой. Высокие дозы бензоата натрия используются при лечении тяжелых форм болезни, могут привести к таким осложнениям, как гастрит, гастроэзофагеальный рефлюкс, дисфункция почечных канальцев, дефицит карнитина. Самые распространенные антагонисты NMDA — декстрометорфан и кетамин. Комбинация бензоата натрия и антагонистов NMDA обладает положительным эффектом в неонатальном периоде, но при тяжелой форме заболевания отмечается отсутствие прогресса психомоторного развития и положительной динамики течения эпилепсии. Назначение противосудорожных препаратов необходимо в качестве симптоматической терапии для улучшения качества жизни. У детей с классическим вариантом ГЭп часто требуется назначение комбинации противосудорожных препаратов. В неонатальном периоде положительный эффект лечения эпилептических присту-

пов отмечен у фенобарбитала, леветирацетама и бензодиазепинов [22]. Состояние больных с тяжелой формой и фармакорезистентной эпилепсией может облегчить кетогенная диета с ограничением белка и повышенным потреблением жиров. Кетогенная диета вызывает снижение концентрации глицина за счет использования его в глюконеогенезе [22, 23]. Приводим описание течения данного редкого заболевания у ребенка.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Ребенок рожден от неродственного брака, 1-й беременности, протекавшей с осложнениями (угроза прерывания на ранних сроках, анемия, кольпит, артериальная гипертензия в I триместре, отеки беременных в III триместре). Роды, индуцированные на сроке 41⁺⁴ нед., осложненные длительным безводным периодом, быстрые по 2-му периоду. Оценка по шкале Апгар — 6/6/7 баллов. При осмотре ребенка в родильном зале: состояние средней тяжести за счет перенесенной гипоксии, мышечный тонус диффузно снижен, рефлексы новорожденного с истощением, дыхание затруднено, родовая опухоль в теменно-затылочной области. После проведения реанимационных мероприятий и стабилизации состояния был переведен в отделение новорожденных. Состояние ухудшилось на 2-е сутки жизни. Появились оперкулярные судороги в покое и при повороте головы вправо с остановкой взгляда, горизонтальным нистагмом в течение 3–5 с (6 серий за 30 мин). Прогрессировала диффузная мышечная гипотония, отмечалось пронаторное положение обеих рук с ограничением активных движений в правом плечевом суставе, левая рука свисала, движения в кисти и локте были сохранены. Рефлексы новорожденного (поисковый, Бабкина, хватания) не вызывались. В течение последующих 2 дней отмечено нарастание синдрома угнетения со снижением уровня сознания. На 3-й день жизни появились приступы апноэ до 4 раз в течение 1 ч с падением сатурации O₂ до 84%, в связи с чем ребенок был переведен на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Общий анализ крови, лабораторное исследование кислотно-основного состояния крови и рентгенологическое исследование органов грудной клетки изменений не выявили. На нейросонограмме определялись признаки внутричерепной гипертензии, умеренно выраженные перивентрикулярные уплотнения и образование со стенками овальной формы с четкими ровными контурами 1,3 мм, прилегающее к переднему рогу справа. Участки очаговой ишемии, ослабление пульсации сосудов, неоднородные субэпендимальные кровоизлияния размером 4,8 мм. Для дальнейшего лечения и обследования ребенок был переведен в отделение реанимации ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ» (Казань) с предварительным диагнозом: «Перинатальное повреждение ЦНС гипоксически-ишемического генеза, с вовлечением ствола головного мозга в форме синдрома угнетения, судорожного синдрома, внутрижелудочковые кровоизлияния справа? Синдром дыхательных расстройств II смешанного генеза». При поступлении в ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ» (Казань) состояние оценивалось как крайне тяжелое. Ребенок угнетен, вялый. Спонтанная двигательная активность снижена, мышечный тонус значительно снижен, рефлексы резко угнетены, сухожильные рефлексы S≥D, зрачки D=S, фотореакция сомнительная. Грудная клетка правильной формы, с умеренным западением грудины, втяжением межреберий. Дыхание аппаратное, са-

мостоятельное отсутствует. Тоны сердца ритмичные, приглушены с тенденцией к брадикардии, частота сердечных сокращений 116 в 1 мин. Паренхиматозные органы не увеличены. С учетом клонико-тонических судорог с рождения, сопорозного сознания при отсутствии менингеальных знаков, асимметрии сухожильных рефлексов ребенку была проведена люмбальная пункция с обследованием ликвора на внутриутробные инфекции. Назначена антиконвульсантная терапия препаратом вальпроевой кислоты. Бактериологическое исследование крови и ликвора, мазок из зева патогенной микрофлоры не обнаружили, результаты ПЦР-диагностики на врожденные TORCH-инфекции были отрицательными, прокальцитонин, биохимические показатели ликвора, показатели гормонального профиля щитовидной железы, кортизола были в пределах возрастных референсных значений.

Через 14 дней появилось самостоятельное дыхание, ребенок был снят с аппарата ИВЛ. Несмотря на противосудорожную терапию препаратом вальпроевой кислоты с постепенным увеличением дозы с 20 до 30 мг/кг/сут, у ребенка сохранялся судорожный синдром в виде зажмуривания глаз, оперкулярных движений языка, клонических подергиваний рук и туловища, клонусов стоп, пареза взора. Наблюдались глазодвигательные нарушения в виде сходящегося/расходящегося косоглазия. Мышечный тонус оставался значительно сниженным, рефлексы новорожденного были угнетены. Получал кормление через зонд адаптированной молочной смесью. Отсутствие эффекта от антиконвульсантной терапии позволило заподозрить эпилепсию генетического генеза. Вальпроевая кислота была заменена на фенобарбитал. В литературе имеются данные об усилении судорожного синдрома, связанного с приемом вальпроатов, в результате транзитного (вторичного) снижения активности ферментов GCS в печени. Подобные изменения могут встречаться при пропионовой, метилмалоновой, изовалериановой ацидемиях [7, 15, 21]. Для исключения данных состояний были проведены исследования органических кислот в моче, вальпроевой кислоты в крови и моче. Уровень вальпроевой кислоты в крови составил 18 мкг/мл (норма 50–100 мкг/мл), в моче не обнаружена. С целью диагностики наследственных болезней обмена была проведена тандемная масс-спектрометрия, выявлено повышение уровня глицина в плазме крови до 1213 мкМ/л при норме 1060 мкМ/л. Содержание глицина в СМЖ составило 31,579 мкМ/л (норма <20 мкМ/л), а соотношение ликвор/плазма равнялось 0,186 при норме менее 0,06. Динамика показателей нейросонографии характеризовалась умеренным повышением гидрофильности тканей, слабой выраженностью рисунка извилин и борозд, субвентрикулярными уплотнениями с обеих сторон, наличием многокамерных псевдокист справа и слева. Контур мозжечка визуализировался хорошо. Пульсация сосудов была в норме. Структура вещества мозга неоднородная крупнозернистая. По результатам ЭЭГ определялась мультифокальная эпилептиформная активность на фоне значительного замедления фоновой активности с полиморфными комплексами «острая — медленная волна», «пик — волна» с периодами ЭЭГ-паттерна «вспышка — подавление». МРТ головного мозга выявила незавершенную миелинизацию, выраженное уменьшение объема больших полушарий, кистозные изменения, углубление и обеднение рисунка корковых борозд. Мозолистое тело истончено, растянуто. В возрасте 19 дней ребенок перенес пневмонию,

осложнившуюся ателектазом верхней доли справа. В течение последующих 4 мес. наблюдения и лечения состояние пациента оставалось тяжелым за счет грубого неврологического дефицита, постоянной респираторной поддержки после перенесенной пневмонии. Сохранялось сомнительное сознание, пассивное положение тела, минимальные движения в конечностях; зрачки равные, фотореакция сохранена. В ответ на тактильное раздражение — вялое шевеление, спонтанное открывание глаз. Сохранялись эпизоды судорог в виде подергиваний мимических мышц и конечностей клонического характера на фоне сочетанного лечения антиконвульсантными препаратами (фенобарбитал + левитирацетам). Ребенок получал адаптированную молочную смесь через зонд, питание усваивал недостаточно.

Клиническое течение заболевания, результаты лабораторных и инструментальных исследований дали основание выставить диагноз: «ГЭп, неонатальная тяжелая форма. Симптоматическая эпилепсия. Грубая задержка психомоторного развития». При отсутствии положительной динамики проводимой терапии ребенок был переведен на паллиативное лечение.

ОБСУЖДЕНИЕ

Неонатальные формы некетотической энцефалопатии проявляются характерной прогрессирующей вялостью, миоклоническими судорогами и апноэ с первых часов и дней после рождения [5, 7] с последующим формированием грубой задержки психомоторного развития. В представленном нами случае наблюдались все компоненты данного заболевания. Появление судорожного синдрома в раннем неонатальном периоде может наблюдаться при нарушении обмена ряда органических кислот [7, 15, 21], при инфекционном или травматическом повреждении мозга. Однако проведенные дополнительные исследования крови и мочи, исследование ликвора, данные нейросонографии отвергли инфекционную природу судорожного синдрома и позволили предположить их генетическую природу у данного больного. Выявленные изменения на ЭЭГ и МРТ головного мозга в нашем случае согласуются с данными литературы и позволяют прогнозировать тяжелую ГЭп у новорожденных с чувствительностью 60–70% [11, 22]. Патология мозолистого тела и клинические проявления — наиболее частые характерные признаки тяжелой ГЭп [17]. Согласно данным литературы, в качестве предикторов тяжелой ГЭп выделяют [6]: появление симптомов в первую неделю заболевания, высокие концентрации глицина в ЦСЖ, пороки развития головного мозга на МРТ и повышенный глициновый индекс, что наблюдалось в нашем случае. Мультикистозная трансформация мозга с последующим развитием гидроцефалии, выявленная у нашего больного, согласуется с данным литературы, характеризующими тяжелую ГЭп [7, 17]. У пациентов с классической формой заболевания часто встречаются фармакорезистентные формы эпилепсии, которые требуют назначения трех и даже четырех противосудорожных препаратов. Ввиду гетерогенности эпилептических приступов при ГЭп в неонатальном периоде положительный эффект отмечается при лечении фенобарбиталом и левитирацетамом [22]. Однако полного купирования судорожного синдрома при лечении данными препаратами у нашего пациента достигнуто не было. Молекулярно-генетическое исследование в данном случае

не выявило вероятных патогенных нуклеотидных вариантов генов, ассоциированных с развитием наследственных болезней обмена веществ. Спектр мутаций может иметь обширную внутригенную молекулярную гетерогенность в классической ГЭп, включая 78 новых мутаций в гене *GLDC* и 18 новых мутаций в *AMT*. Из-за ограниченный метода массового параллельного секвенирования покрытие ряда генов при анализе не всегда является полным, поэтому некоторые мутации могут быть не выявлены. Имеются данные литературы об отсутствии идентификации мутаций *GLDC* стандартным методом секвенирования экзонов ввиду их значительного количества. Примерно у 4% пациентов с недостаточной активностью фермента GCS мутации в *GLDC* или *AMT* не выявляются [5, 18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Глициновая энцефалопатия — тяжелое заболевание, связанное с накоплением аминокислоты во всех клетках организма, включая головной мозг. Нарушение метаболизма глицина приводит к необратимым изменениям в головном мозге. Диагностика заболевания затруднена в связи с его редкой встречаемостью, клиническими проявлениями, сходными с таковыми у инфекционных заболеваний, эпилепсии, детского церебрального паралича. Для точной и своевременной диагностики требуются проведение тандемной масс-спектрометрии и полное экзомное секвенирование.

Литература

1. Иванова (Цацулина) О.А. Глициновая энцефалопатия. ГЕНОКАРТА. Генетическая энциклопедия. 2020. (Электронный ресурс.) URL: https://www.genokarta.ru/disease/Glicinovaya_encefalopatiya. (дата обращения: 03.01.2023). [Ivanova (Tsatsoulina) O.A. Glicinovaya encefalopatiya. GENOCARD. Genetic Encyclopedia. 2020. (Electronic resource.) URL: https://www.genokarta.ru/disease/Glicinovaya_encefalopatiya. (access date: 03.01.2023) (in Russ.)].
2. Coughlin C.R. 2nd, Swanson M.A., Kronquist K. et al. The genetic basis of classic nonketotic hyperglycinemia due to mutations in *GLDC* and *AMT*. *Genet Med*. 2017;19(1):104–111. DOI: 10.1038/gim.2016.74.
3. Krawiec C., Anastasopoulou C. Nonketotic hyperglycinemia. 2002. Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2022. PMID: 32310600.
4. Khraim W., Abu-Libdeh B., Ayesh S., Dweikat I. Clinical heterogeneity of glycine encephalopathy in three Palestinian siblings: A novel mutation in the glycine decarboxylase (*GLDC*) gene. *Brain Dev*. 2017;39(7):601–605. DOI: 10.1016/j.braindev.2017.03.005.
5. Volpe J.J., Inder T.E., Darras B.T. et al. Volpe's Neurology of the Newborn. 6th ed. Elsevier; 2018.
6. Swanson M.A., Coughlin C. R., Scharer G.H. et al. Biochemical and molecular predictors for prognosis in nonketotic hyperglycinemia. *Ann Neurol*. 2015;78(4):606–618. DOI: 10.1002/ana.24485.
7. Van Hove J.L.K., Coughlin C. II, Swanson M. et al. Nonketotic Hyperglycinemia. 2002 Nov 14 [Updated 2019 May 23]. In: Adam M.P., Mirzaa G.M., Pagon R.A. et al., eds. *Gene Reviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023.
8. Elabd H.S.A., Bastaki F., Khalifa M. Homozygous Novel Variants in the Glycine Decarboxylase Gene Associated with Nonketotic Hyperglycinemia in a Distinct Population. *J Pediatr Genet*. 2021;12(1):23–31. DOI: 10.1055/s-0041-1729741.
9. Bhumika S., Basalingappa K.M., Gopenath T.S., Basavaraju S. Glycine encephalopathy. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg*. 2022;58(1):132. DOI: 10.1186/s41983-022-00567-6.
10. McDonald J.W., Johnston M.W. Excitatory amino acid neurotoxicity in the developing brain. *NIDA Res monograph*. 1993;133:185–205. PMID: 8232513.
11. Hennermann J.B., Berger J.M., Grieben U. et al. Prediction of long-term outcome in glycine encephalopathy: a clinical survey. *J Inher Metab Dis*. 2012;35(2):253–261. DOI: 10.1007/s10545-011-9398-1.
12. Студеникин В.М. Представления о некетотической гиперглицинемии в XXI веке. *Лечащий врач*. 2022;9(25):44–48. [Studenikin V.M. Concepts of non-ketotic hyperglycinemia in the 21st century. *Lechaschij vrach*. 2022;9(25):44–48 (in Russ.)]. DOI: 10.51793/OS.2022.25.9.008.
13. Genç S.Ç., Kılıç M., Yüksel D. et al. Nonketotic hyperglycinemia: Clinical range and outcome of a rare neurometabolic disease in a single-center. *Brain Dev*. 2018;40(10):865–875. DOI: 10.1016/j.braindev.2018.06.007.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Коморбидный пациент на приеме у невролога. Вопросы и решения

РЕЗЮМЕ

Междисциплинарная конференция с международным участием «Вейновские чтения» прошла с 8 по 10 февраля 2023 г. в Москве. В рамках конференции был проведен симпозиум «Коморбидный пациент на приеме у невролога. Вопросы и решения», посвященный применению пептидов в клинической практике врачей-неврологов. На симпозиуме был представлен алгоритм терапии коморбидного пациента с хронической ишемией головного мозга с применением препаратов полипептидов коры головного мозга скота (ПКГМС) и цитохрома С. Были рассмотрены принципы рациональной фармакотерапии пациента с постковидным синдромом (ПКС), поскольку зачастую ПКС сопровождается нарушениями со стороны нервной системы, в том числе вегетативной, и может сопровождаться когнитивными нарушениями. Обсуждались вопросы эффективности включения ПКГМС и цитохрома С в схему ведения пациентов с ПКС. Поскольку в современной неврологии актуальна проблема полипрагмазии, заключительный доклад был посвящен тому, как избежать ее при назначении пептидных препаратов. Предлагаемая комбинация пептидных препаратов Цитохром С и ПКГМС позволяет суммировать лечебные эффекты неселективных цитопротекторов с выраженными антигипоксическими свойствами и нейропротекторов, воздействующих на нейропластичность и нейротрофику.

Ключевые слова: полипептиды коры головного мозга скота, цитохром С, хроническая ишемия головного мозга, постковидный синдром, полипрагмазия, нейропластичность.

Для цитирования: Щукин И.А., Журавлева М.В., Путилина М.В. Коморбидный пациент на приеме у невролога. Вопросы и решения. РМЖ. 2023;3:49–56.

ABSTRACT

Comorbid patient at a neurologist's office. Questions and solutions

The interdisciplinary conference with international participation Veynov Readings was held from February 8–10, 2023 in Moscow. As part of the conference, there was a symposium devoted to the topic «Comorbid patient at a neurologist's office. Questions and solutions», dedicated to the use of peptides in the clinical practice of neurologists. The symposium presented an algorithm for the therapy of a comorbid patient with chronic cerebral ischemia (CCI) using preparations based on polypeptides of the cerebral cortex of cattle (PCCC) and cytochrome C. The principles of rational pharmacotherapy of a patient with postcovid syndrome (PCS) were considered, since PCS is commonly accompanied by the nervous system disorders, including vegetative, and can be accompanied by the CI. The issues of the efficacy concerning the inclusion of PCCC and cytochrome C in the patient management with PCS were discussed. Since the problem of polypragmasia is relevant in modern neurology, the final report was devoted to how to avoid polypragmasia when prescribing peptide drugs. The proposed combination of cytochrome C and PCCC peptide preparations allows to summarize the therapeutic effects of non-selective cytoprotectors with significant antihypoxic properties and neuroprotectors affecting neuroplasticity and neurotrophu.

Keywords: polypeptides of the cerebral cortex of cattle, cytochrome C, chronic cerebral ischemia, postcovid syndrome, polypragmasia, neuroplasticity.

For citation: Shchukin I.A., Zhuravleva M.V., Putilina M.V. Comorbid patient at a neurologist's office. Questions and solutions. RMJ. 2023;3:49–56.

«Алгоритмы терапии коморбидного пациента с ХИМ» (И.А. Щукин).

Одной из наиболее значимых медицинских и социальных проблем неврологической практики в РФ является проблема острой и хронической цереброваскулярной патологии, а именно хроническая ишемия головного мозга (ХИМ) и церебральный инсульт.

Общемировая тенденция свидетельствует о том, что в большинстве стран мира отмечается рост средней продолжительности жизни. Так, по последним данным Росстата, средняя продолжительность жизни в РФ составила 72,2 года. Такая тенденция обусловлена целым рядом факторов, в первую очередь это определенный рост уровня жизни и совершенствование медицинских технологий. В то же время, по данным крупных эпидемиологических исследований, структура заболеваемости населения болезнями, свя-



занными с возрастом, несколько различается, что напрямую зависит от уровня экономического развития страны. Так, в государствах с развивающейся экономикой заболеваемость населения болезнями, традиционно относящимися к заболеваниям, связанным с возрастом, отмечается в возрасте 60–70 лет, в то время как в государствах с высоким уровнем экономического развития эти же болезни выявляются в старшей возрастной группе (70–80 лет). В неврологии принято выделять 2 типа старения когнитивной функции:

- ♦ нормальное старение, под которым понимают закономерные инволютивные изменения головного мозга в пожилом возрасте, не являющиеся основанием для постановки какого-либо диагноза (уменьшение массы головного мозга на 10% к 70–80 годам, уменьшение нейрональной пластичности, снижение активности нейротрансмиттерных систем);

- ♦ патологическое старение, т.е. развитие ХИМ или нейродегенеративных заболеваний (НДЗ), кроме того, возможно совместное течение хронической цереброваскулярной патологии и нейродегенерации.

В развитии ХИМ важную роль играют сосудистые факторы риска: артериальная гипертензия (АГ), атеросклероз, сахарный диабет (СД), заболевания сердца (мерцательная аритмия, ишемическая болезнь сердца (ИБС)), метаболический синдром, венозная недостаточность и т. д. Все перечисленные сосудистые факторы риска наносят непоправимый урон и головному мозгу, и интеллекту каждого конкретного пациента. На формировании ХИМ, к сожалению, течение коморбидной патологии не останавливается. Ухудшая с каждым днем когнитивное и соматическое состояние пациента, комплекс заболеваний продолжает существовать вместе. Прогностическим, наиболее неблагоприятным в плане развития сосудистых когнитивных нарушений (КН) является сочетание влияния АГ и других сосудистых факторов риска, в первую очередь СД.

Основной мишенью сосудистых факторов риска, в первую очередь АГ, является микроциркуляторное звено мозгового кровотока. Достаточно сложное устройство мозгового капилляра и обуславливает его главную барьерную функцию, а именно формирование гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Термин «церебральная микроангиопатия», встречающийся в отечественной медицинской литературе, или более поздний, традиционно используемый в мировой литературе — «болезнь малых сосудов» как раз и отражает те изменения, которые происходят в микроциркуляторном звене мозгового кровотока при ХИМ. Ключевым звеном патогенеза является разрушение связей между эндотелиоцитами, что приводит к значимому повышению проницаемости ГЭБ, проникновению внутрь мозга иммунокомпетентных клеток — Т- и В-лимфоцитов, которые экспрессируют большое количество провоспалительных медиаторов, повреждающих нейроны, глию и белое вещество. Кроме того, активированные лимфоциты, проникающие в мозг, активируют микроглию, резидентскую иммунную клетку мозга, что усугубляет повреждение. Также не стоит забывать, что через поврежденный ГЭБ происходит проникновение эритроцитов, различных плазменных белков. Данный процесс способствует усилению повреждающих внутримозговых воспалительных реакций, что обозначается термином «нейровоспаление», также угнетается нейрональная пластичность, нарастает эксайтотоксичность, окислительный стресс и реакции апоптоза. В итоге прогрессирует атрофия мозга, нарастает лейкоареоз, что клинически в первую очередь проявляется развитием синдрома сосудистых КН. Следует различать два последовательных ключевых патофизиологических механизма сосудистого церебрального повреждения — церебральную ишемию и гипоксию. Ишемия — это снижение мозгового кровотока, в то время как гипоксия является следствием ишемии, характеризующимся разнообразными механизмами повреждения мозга. Ишемия запускает нейровоспаление — процесс, сопровождающийся активацией клеток врожденного иммунитета и глиальных клеток. Биомаркеры нейровоспаления были найдены в плазме и цереброспинальной жидкости пациентов с сосудистыми КН.

Запуск процессов нейровоспаления характеризуется четырьмя основными механизмами: активацией микроглии, повышением уровня цитокинов и хемокинов, накоплением периферических иммунных клеток и локальным повреждением вещества головного мозга. Церебральное повреждение вызывает нарастание со-

держания в веществе головного мозга целого ряда провоспалительных субстанций (цитокинов и хемокинов, свободных радикалов, вторичных мессенджеров, компонентов поврежденных клеток), активирующих микроглию, которая сама начинает продуцировать провоспалительные цитокины и активные формы кислорода, тем самым усугубляя нейровоспаление и повреждение вещества головного мозга. Далее гипоксия способствует нарастанию нейровоспаления, что характеризуется увеличением зоны ишемического повреждения и снижением процессов нейропластичности.

Наряду со стандартными нейровизуализационными методами оценки структурных изменений при ХИМ, в клинической практике для определения прогноза и эффективности проводимой терапии с помощью таких методов, как КТ-перфузия, ОФЭКТ, ПЭТ и VOLD-MPT, целесообразно определять возможности церебрального перфузионного резерва. Также следует оценивать степень патологической проницаемости ГЭБ с помощью контрастной МРТ. Влиять на сосудистые факторы риска развития ХИМ возможно с помощью немедикаментозных и медикаментозных подходов.

Немедикаментозные подходы включают ведение здорового образа жизни, физические тренировки и тренировку когнитивных функций, правильное питание, коррекцию нарушений слуха и зрения, коррекцию нарушений эмоций, социальную активность.

К медикаментозным подходам относятся: коррекция сосудистых факторов риска (АГ, дислипидемия, СД, кардиальная патология, венозные нарушения и т. д.), назначение препаратов, обладающих нейропротективным, антиокислительным и противогипоксическим механизмами действия.

В настоящее время изучается применение стратегий, направленных на коррекцию патофизиологических механизмов развития гипоксических повреждений головного мозга:

1. Восстановление поврежденного ГЭБ. В ряде экспериментальных и клинических исследований показана эффективность применения мелатонина, магния, витаминов, α -липоевой кислоты, ацетил-L-карнитина, цитиколина, антиоксидантов, блокада фактора роста эндотелия сосудов А (vascular endothelial growth factor A, VEGF-A), матриксных металлопротеиназ (matrix metalloproteinases, MMP) 2 и MMP-9, эндотелина-1, цитокинов, коррекция диеты.
2. Купирование нейровоспаления. Применение миноциклина, хлорохина, колхицина, подавление активного системного воспаления и активности провоспалительных цитокинов, MMP-2 и MMP-9, ингибирование сигнальных путей, подавление активности митоген-активируемой киназы р38 (МАРК).
3. Ингибирование процессов нейродегенерации и активация нейропластичности — процесса адаптации/репарации нервной ткани в неблагоприятных условиях, реализуемого за счет работы нейротрофических факторов и включающего в себя рост и созревание новых нейронов, миграцию нейронов в поврежденную зону, образование новых синаптических связей и процессы ангиогенеза. С целью ингибирования процессов нейродегенерации и активации нейропластичности применяют:
 - ♦ пептидные препараты (Ренобрейн®);
 - ♦ нейротрофические факторы.

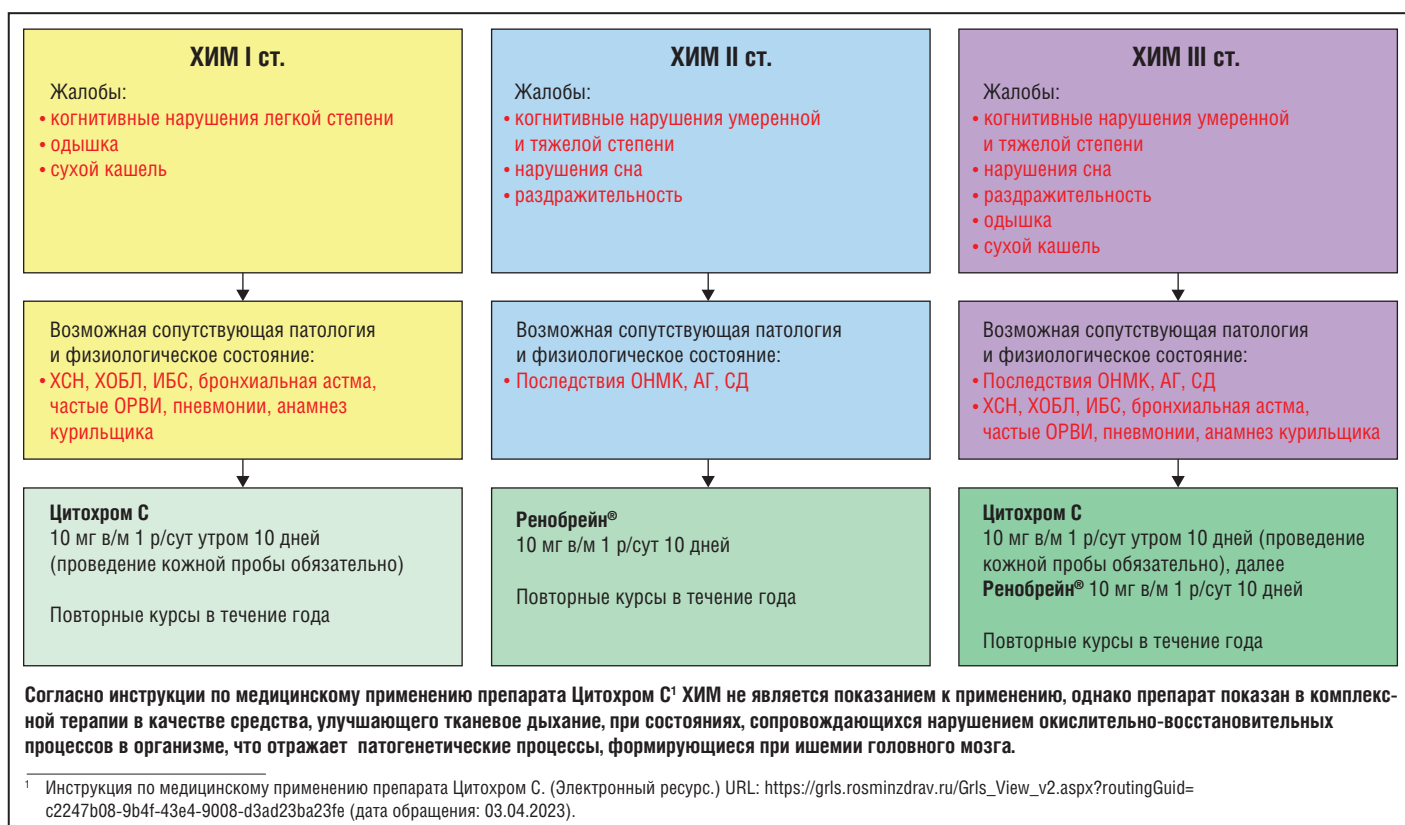


Рис. 1. Алгоритм рациональной терапии пациента с ХИМ в зависимости от преобладающего симптомокомплекса

В настоящее время ведется ряд исследований, изучающих возможность их прямой доставки в очаг церебрального повреждения, однако их клиническое использование в настоящее время по ряду причин ограничено.

4. Подавление окислительного стресса и процессов апоптоза, в частности, с использованием ключевого фермента дыхательной цепи митохондрий — цитохрома С. Он является главным метаболитом дыхательной цепи митохондрий. Без цитохрома С невозможны процессы тканевого дыхания и выработки АТФ. С одной стороны, в условиях тяжелой острой ишемии цитохром высвобождается из поврежденных митохондрий и запускает процессы апоптоза. С другой стороны, он является ключевым ферментом, ответственным за энергетический баланс клетки. Цитохром С образуется в виде предшественника в цитоплазме клетки и поступает в митохондрию извне; является универсальным внутриклеточным антигипоксантом и антиоксидантом, сочетая в себе возможности как донатора электронов, так и окислителя. В условиях ишемии клетки начинают активно «захватывать» цитохром С, что приводит к улучшению их выживаемости.

На настоящий момент выполнено значительное количество международных фундаментальных и клинических исследований, в которых было продемонстрировано антигипоксическое и антиоксидантное действие препарата Цитохром С при различной патологии, в том числе при церебральной ишемии.

При обращении к российской доказательной базе обращают на себя внимание результаты ряда исследований. В частности, было проведено сравнительное изучение нейротропных и прокогнитивных свойств Цитохрома С и этилметилгидроксипиридина сукцината на модели церебральной ишемии у лабораторных животных (оценка неврологических нарушений и поведенческих реакций животных). Установлено, что Цитохром С повышал неврологический статус при ишемии головного мозга, в отличие от препарата сравнения, улучшал клиническое состояние животных, причем эффект не был дозозависимым¹. Также Цитохром С способствовал существенному снижению уровня ключевого маркера церебральной ишемии и гибели головного белка S100b и обеспечивал снижение индекса апоптоза в 3 раза и увеличение индекса пролиферации в 2 раза.

В клинической практике было проведено исследование применения Цитохрома С у пациентов с острыми и хроническими нарушениями мозгового кровообращения. На фоне терапии Цитохромом С при ишемическом инсульте наблюдали выраженный регресс двигательных и чувствительных нарушений, при хронических нарушениях мозгового кровообращения — улучшение настроения, уменьшение головной боли и координаторных нарушений, улучшение субъективного состояния, наступавшее уже на 3–4-е сутки применения препарата.

Также патогенетически обоснованным является применение у пациентов с ХИМ полипептидов коры головного мозга скота (ПКГМС) — препарата Ренобрейн®, который обладает полимодальным действием: ноотропным, нейро-

¹ Отчет о научно-исследовательской работе к договору № 0108-ДФ/2018 от 15 октября 2018 г. Изучение специфической фармакологической активности лекарственного препарата цитохром С, лиофилизата для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, 10 мг, на модели ишемического инсульта у крыс. Кашкин В.А. 2019.

протективным, антиоксидантным, тканеспецифическим, в том числе принимает участие в стимуляции нейропластичности. Доказанные эффекты препарата:

- ♦ улучшает высшие функции головного мозга, процессы обучения и памяти, концентрацию внимания, устойчивость при различных стрессовых воздействиях;
- ♦ защищает нейроны от поражения различными эндогенными нейротоксическими факторами (глутамат, ионы кальция, свободные радикалы), уменьшает токсические эффекты психотропных веществ;
- ♦ ингибирует перекисное окисление липидов в нейронах, повышает выживаемость нейронов в условиях оксидативного стресса и гипоксии;
- ♦ активирует метаболизм нейронов центральной и периферической нервной системы, репаративные процессы, способствует улучшению функций коры головного мозга и общего тонуса нервной системы.

Схема применения препарата при ХИМ: 10 мг внутримышечно 1 р/сут 10 дней, повтор курса через 3–6 мес. при необходимости.

Алгоритм рациональной терапии пациента с ХИМ формируется в зависимости от преобладающего симптомокомплекса у каждого конкретного пациента (рис. 1):

♦ При ХИМ I стадии, которая сопровождается КН легкой степени, и наличии симптомов или заболеваний со стороны легочной системы предпочтение отдается Цитохрому С.

♦ При ХИМ II стадии, умеренных и тяжелых КН и отсутствии бронхолегочной патологии (при этом у пациента дополнительно могут присутствовать другие коморбидные состояния со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) и/или СД) препаратом выбора является Ренобрейн®.

♦ При ХИМ III стадии, выраженных КН, появлении симптомов раздражительности и нарушения сна и наличии сопутствующих заболеваний со стороны ССС и дыхательной систем оптимальным будет сочетание препаратов Цитохром С и Ренобрейн® по схеме.

«Рациональная фармакотерапия пациента с постковидным синдромом: взгляд клинического фармаколога» (М.В. Журавлева). Новая коронавирусная инфекция COVID-19 сохраняет актуальность: по состоянию на март 2023 г. прирост заболеваемости составил 33%, а это 60 тыс. новых пациентов с верифицированным SARS-CoV-2. До 20% людей, перенесших коронавирусную инфекцию, страдают от долгосрочных симптомов, длящихся до 12 нед. и дольше. Постковидный синдром (ПКС) является одной из актуальнейших проблем современной медицины. Пациентам с одним или более хроническими заболеваниями особенно сложно достичь быстрого и полного выздоровления от ПКС. Чаще всего у таких пациентов течение заболевания носит среднетяжелый или тяжелый характер, что ухудшает течение сопутствующих патологий и увеличивает количество симптомов ПКС. ПКС затрагивает ССС, нервную систему, в том числе вегетативную, и, безусловно, обеспечивает возможность развития КН.



В настоящее время существует несколько гипотез возникновения ПКС, которые включают в себя знания о пато-

физиологических процессах при возникновении COVID-19 (прямое повреждение органов, тромботические повреждения, вирус SARS-CoV-2 нейротропен и вызывает гиперактивацию иммунной системы).

Выделяют 2 категории ПКС:

♦ подострый, или продолжающийся симптомный COVID-19 (long-COVID-19), который включает различные симптомы и отклонения от нормы, проявляющиеся в течение 4–12 нед. после острого COVID-19;

♦ хронический, или ПКС, который включает симптомы и нарушения, сохраняющиеся более 12 нед. после возникновения острого COVID-19. Характеризуется симптомами, не связанными с альтернативными диагнозами, и выражается, как правило, полиорганными нарушениями, особенно важными для коморбидных пациентов (в особенности у пациентов с заболеваниями ССС, цереброваскулярной патологией, ожирением).

Постковидный синдром проявляет себя множеством патологических состояний. Одним из первых и важных маркеров церебральной патологии является нарушение когнитивных функций, которое может прогрессировать в то время, когда формальный неврологический статус (двигательные, координационные и сенсорные функции) остается стабильным в течение длительного времени в постковидном периоде. Указанная особенность создает иллюзию стабилизации церебрального патологического процесса.

Согласно данным актуального исследования нервно-психических последствий среди пациентов, перенесших COVID-19, были выявлены:

- ♦ КН — у 39%;
- ♦ депрессия — у 36,4%;
- ♦ обсессивно-судорожные расстройства — у 15,6%;
- ♦ панические расстройства — у 15,6%.

По результатам обследования 1539 пациентов старше 60 лет были установлены факторы риска развития КН: тяжелая форма COVID-19, делирий, ХОБЛ, АГ и коморбидность, которая является важнейшей составляющей и коррелирует с тяжестью развития ПКС.

Говоря о патогенетическом подходе к лечению постковидного неврологического синдрома, необходимо установить механизмы повреждения ЦНС, задачи терапии и целевые группы препаратов.

К повреждению ЦНС при ПКС приводят гипоксия, системное воспаление, нейродегенеративные процессы, нарушения микроциркуляции, дисбаланс цитокинов, прямые нейротоксические воздействия, оксидативный стресс и нарушения клеточного дыхания. Таким образом, задачами патогенетической терапии являются повышение устойчивости к гипоксии, уменьшение воспаления, восстановление биорегуляции ЦНС, уменьшение оксидативного стресса, предупреждение апоптоза, восстановление клеточного дыхания на уровне митохондрий. Для проведения таргетной терапии используются, в первую очередь, препараты нейропептидов (Ренобрейн®), препараты холина (холина альфосцерат, цитиколин), антиоксиданты (этилметилгидроксипиридина сукцинат/малат, кавинтон), энергопротекторы (Цитохром С).

Цитохром С и Ренобрейн® являются яркими представителями таргетной терапии пациентов с ПКС, особенно с коморбидной патологией.

ПКГМС в лечении ПКС оказывают патогенетическое и симптоматическое действие:

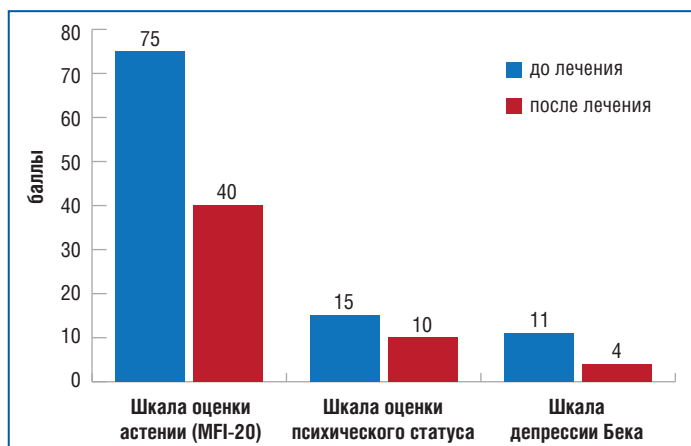


Рис. 2. Динамика выраженности астении, психического статуса и тяжести депрессии у пациентов с постковидной астенией, получавших Цитохром С

- ♦ избирательно связывают нейропептиды и за счет этого улучшают множество нейрорегуляторных процессов;
- ♦ оказывают системное и локальное противовоспалительное действие;
- ♦ обладают нейротрофическим действием;
- ♦ повышают устойчивость клеток ЦНС к гипоксии;
- ♦ улучшают нейромедиаторные процессы;
- ♦ снижают проницаемость ГЭБ;
- ♦ оказывают антиоксидантное действие.

В клиническом исследовании на фоне применения ПКГМС у пациентов, перенесших COVID-19, отмечено достоверное уменьшение частоты утомляемости в 3 раза, нарушений памяти в 3,5 раза, головной боли и нарушений сна в 3,6 раза, общей слабости в 4,6 раза, нарушений концентрации внимания в 3,3 раза, раздражительности в 4 раза и тревоги в 4,5 раза. Логичным будет вывод о том, что ПКГМС обеспечивают выраженную положительную динамику, которая проявляется в действии на сложный с точки зрения этиопатогенеза комплекс постковидных симптомов.

Ренобрейн® как представитель ПКГМС обладает многофакторным механизмом действия: вызывает активацию пептидов нейронов и нейротрофических факторов мозга, оптимизирует баланс метаболизма возбуждающих и тормозных аминокислот, дофамина, серотонина, оказывает ГАМК-ергическое воздействие, снижает уровень пароксизмальной судорожной активности мозга, улучшает биоэлектрическую активность мозга и предотвращает образование продуктов перекисного окисления липидов.

По данным метаанализа (2021 г.), среди 55 симптомов, сохраняющихся у пациентов, перенесших COVID-19, наиболее часто встречаются: астения — у 58% (95% ДИ 42–73%), головная боль — у 44% (95% ДИ 13–78%), нарушение внимания — у 27% (95% ДИ 19–36%). Одним из наиболее частых симптомов, сохраняющихся у пациентов, перенесших COVID-19, является астения, которая может наблюдаться до 1 года после перенесенного заболевания.

Говоря о влиянии терапии на основной патогенетический процесс, сформированный коронавирусной инфекцией, отметим, что на первый план выходит действие на органеллы и митохондриальное дыхание, которое яв-

ляется основным компонентом жизни и функционирования любой клетки.

Вирус SARS-CoV-2 способствует развитию гипоксии и нейровоспаления с повреждением митохондрий, которые перестают быть акцепторами кислорода и субстратов. Нарушение энергообразующих процессов приводит к гибели клеток. На системном уровне в организме гипоксия провоцирует стресс и выработку гормонов стресса. Избыток серотонина приводит к ингибированию генерации потенциала действия и снижению двигательной активности, что служит одним из основных факторов развития симптомов усталости.

На сегодняшний день существуют клинические исследования по эффективности и безопасности препарата Цитохром С при постковидной астении, в том числе у пациентов с коморбидной патологией. После лечения препаратом Цитохром С быстро и значительно (на 35 баллов) уменьшились показатели выраженности астении (MFI-20) (до нормы, т. е. отсутствия астении), на 5 и 7 баллов снизились оценки по шкале психического статуса и шкале депрессии Бека, что свидетельствовало о нормализации психического статуса и отсутствии депрессии (рис. 2).

Применение Цитохрома С в целом способствовало существенному уменьшению количества пациентов с астенией, повышению уровня их социально-бытовой адаптации и качества жизни.

В основе постковидной астении лежат гипоксия и последующая митохондриальная дисфункция с нарушением тканевого дыхания. Цитохром С способствует решению всех задач при ведении пациента с ПКС. Цитохром С — мощный энергокорректор, действующий на уровне дыхательной цепи митохондрий. Он оказывает антигипоксическое и трофическое действие, являясь катализатором клеточного дыхания. Применение Цитохрома С в составе базисной терапии обладает синергизмом с другими лекарственными средствами, что обуславливает целесообразность назначения препарата в комплексной терапии. Цитохром С обладает благоприятным профилем безопасности и не оказывает влияния на артериальное давление, уровень глюкозы в крови, на активность выделительной системы, что крайне важно, особенно для коморбидных пациентов.

В фундаментальных исследованиях показано, что Цитохром С проходит через ГЭБ и обладает высокой тропностью к тканям ЦНС. После введения препарата Цитохром С начинает определяться в тканях мозга в течение 15 мин с определением максимума через 1 ч. Далее концентрация Цитохрома С начинает плавно снижаться и через 24 ч после введения определяется в тканях мозга в минимальных количествах².

С учетом приведенных ранее результатов клинических исследований и фармакотерапевтических показателей Цитохром С и ПКГМС являются препаратами выбора при полимодальном подходе к терапии пациентов с ПКС.

Таким образом, рациональная фармакотерапия пациента с ПКС основана на следующих принципах:

- ♦ В связи с тропностью вируса SARS-CoV-2 к различным тканям человеческого организма необходим полимодальный подход к коррекции состояния пациентов после перенесенного COVID-19.

² ФМБА ФГУИ «Институт токсикологии». Отчет об экспериментальном исследовании фармакокинетики и биораспределения препарата Цитохром С. Научный руководитель к.м.н. в.н.с В.К. Суханкин. 2009.

♦ Рациональная фармакотерапия ПКС требует подключения препаратов различных фармакотерапевтических групп: нейропротекторов, антигипоксантов, энергокорректоров, иммуномодуляторов и т. д.

♦ Для коррекции КН, нарушений сна, снижения раздражительности и тревоги обоснованным является назначение нейропептидов.

♦ У пациентов с астенией Цитохром С продемонстрировал свою эффективность: достоверно снизил выраженность астении, повысил качество жизни.

«Как избежать полипрагмазии при назначении пептидных препаратов» (М.В. Путилина).

В современной неврологии актуальна проблема полипрагмазии. После рассмотрения эффективности применения пептидных препаратов в предыдущих докладах закономерным будет вывод о том, что пептиды — это будущее мировой медицины.

Как сделать терапию рациональной и избежать назначения многочисленных препаратов?

По данным международных исследований, на сегодняшний день в США, Европе и Японии одобрено более 60 пептидных препаратов; более 150 находятся в активной клинической разработке, а еще 260 прошли клинические испытания.

Понимание того, что пептиды — это белковые композиции, которые работают на определенном уровне, необходимо оставить в прошлом. Любой живой организм находится в социуме, под влиянием которого постоянно формируются различные патологические состояния. Даже проявления незначительного стресса под влиянием окружающей среды провоцируют дефицит пептидов. Если говорить об истинном проявлении болезни и тем более о коморбидности, то практически всегда происходят изменения пептидного состава нашего организма. Пептиды — это органические вещества, образованные аминокислотными цепочками. Большую часть организм человека синтезирует сам, меньшую — получает из пищи.

В неврологической практике на первый план выходят нейропептиды, однако пептиды — это не только компоненты нервной ткани, но и мощные регуляторы иммунной и гормональной систем. По биорегуляторному действию выделяют:

♦ нейропептиды, которые вырабатываются в мозге и регулируют работу ЦНС (эндорфины, энкефалины);

♦ пептидные регуляторы иммунитета, повышающие защитные функции (циклоспорин А, тафцин, тимозин);

♦ пептидные гормоны (адренотропный, меланотропины, статины, глюкагон, гастрин, вазопрессин, окситоцин);

♦ пептидные антибиотики (грамицидин S, тироцидин, бацитрацины, актиномицины).

Из приведенной классификации следует, что пептиды — это универсальные регуляторы. Большинство пептидов синтезируются эндогенно и в условиях дефицита не способны восстанавливаться естественным образом, поэтому становится крайне важным поступление данных веществ экзогенным путем.

Экзогенные пептидные препараты можно разделить по типу действия:

♦ органопрпараты:

– с относительно специфическим типом действия (церебролизин, церебролизат, ПКГМС, румалон и др.);

– препараты с неспецифическим (общим) типом действия (актовегин, солкосерил и др.);

♦ полусинтетические пептидные препараты (семакс, коситропин и др.);

♦ синтетические пептидные препараты (селанк, алптит, ноолепт, кортаген и др.).

Знание типов пептидных препаратов необходимо практикующему врачу для правильного выбора терапии, избежания полипрагмазии и создания рациональных комбинаций. Нейропептиды — препараты выбора в неврологической практике.

Нейропептидные препараты, особенно состоящие из небольших молекул, имеют способность к селективному связыванию с эндогенными белками. Пептиды проникают через ГЭБ, активируются в пораженных различными патогенами эндотелиальных клетках. Первичные эффекты того или иного пептида могут развиваться во времени в виде цепных и каскадных процессов. Пептидные препараты обладают выраженными нейротрофическими, медиаторными, эффекторными и противовоспалительными свойствами.

Особенностью структуры нейропептидов является наличие нескольких лигандных групп связывания, обладающих разным сродством к отдельным клеточным рецепторам и обуславливающих разнообразие вызываемых ими эффектов.

На настоящий момент через связь с лигандами доказана эффективность применения пептидных препаратов с целью:

♦ регулирования боли;

♦ модулирования воспалительного процесса;

♦ коррекции тревожных расстройств;

♦ влияния на работу желудочно-кишечного тракта;

♦ терапии наркологической зависимости;

♦ регуляции работы сердечно-сосудистой системы и др.

Также пептидные препараты классифицируются по структуре и, как следствие, по способу их применения:

1. Пептиды, синтезированные из L-аминокислот, образуют конформации, которые разрушаются под действием пептидаз и могут применяться только внутривенно или внутримышечно.

2. Пептиды, синтезированные из D-аминокислот, — синтетические пептиды, которые можно применять только перорально.

Нейропептидная терапия берет свое начало в 1973 г., когда В.Г. Морозов и В.Х. Хавинсон в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова совместно с заводом медицинских препаратов Ленинградского мясокомбината им. С.М. Кирова (впоследствии ООО «Самсон-Мед» (Санкт-Петербург, Россия)) начали разработку группы отечественных препаратов пептидной природы с целью повышения ресурса организма военнослужащих, находящихся в условиях воздействия неблагоприятных факторов.

В настоящее время в Российской Федерации наиболее часто используются ПКГМС (Ренобрейн®, Кортексин®), Церебролизин и синтетические пептиды.

Церебролизин представляет собой длинноцепочечный полипептид с большой молекулярной массой, при приме-



Цитохром С

Оригинальный антигипоксикант
с двойным механизмом
действия



ЭНЕРГИЯ КЛЕТКИ



БЫСТРОЕ

развитие эффекта и снятие
неврологической симптоматики¹



БЕЗОПАСНОЕ

комбинирование с базовыми
препаратами^{1,2}



ОПТИМАЛЬНОЕ

курсовое лечение (10 инъекций)²

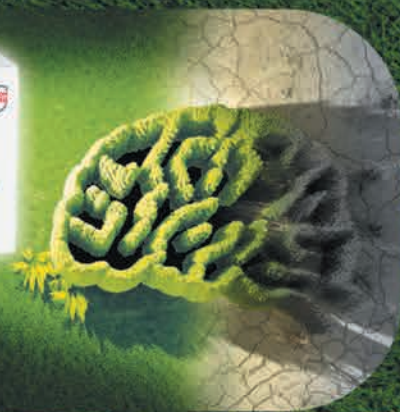
¹ Отчет о научно-исследовательской работе к договору № 0108-ДФ/2018 от 15 октября 2018 года. Изучение специфической фармакологической активности лекарственного препарата цитохром С, лиофилизата для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, 10 мг, на модели ишемического инсульта у крыс. В.А Кашкин. 2019.

² Инструкция по медицинскому применению.

РУ ЛСР-008117/08

Ренобрейн®

Полипептид для активации
и защиты нейронов



НОВИНКА 2022

ЖНВЛП

ВХОДИТ В КР МЗ РФ¹



ПОВЫШАЕТ

выживаемость нейронов
и активирует их метаболизм²



ЗАЩИЩАЕТ

нейроны от поражения
различными факторами²



УВЕЛИЧИВАЕТ

доступность терапии³

¹ Входит в клинические рекомендации МЗ РФ «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых», 2021 г.

² В соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата Ренобрейн®СМ

³ В соответствии с зарегистрированной ценой ЖНВЛП

РУ ЛП-008298 от 24.06.2022

РЕКЛАМА

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

нении которого внутривенно может быть увеличена белковая нагрузка на организм. ПКГМС — это короткоцепочечные пептиды. За счет малой молекулярной массы ПКГМС демонстрируют эффективность при внутримышечном введении в меньшей дозе. Дополнительно малые пептиды способны связывать другие препараты непептидной природы и выступать в роли переносчиков, повышая эффективность сопутствующей терапии.

Существуют следующие стратегии по избежанию полипрагмазии при назначении пептидов:

1. Комбинации органоспецифических пептидов с неспецифическими: например, Цитохром С + ПКГМС. Цитохром С применяют в комплексной терапии в качестве средства, улучшающего тканевое дыхание, при состояниях, сопровождающихся нарушением окислительно-восстановительных процессов в организме, например, при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и сердечной недостаточности (СН) (в том числе у курильщиков). Данная комбинация может назначаться пациентам с КН различной выраженности с соматическим коморбидным фоном (ХСН, ХОБЛ, ИБС, бронхиальная астма, частые ОРВИ, пневмонии, в том числе с последствиями COVID-19) и с поражением легких, пациентам с длительным кашлем, курильщикам, особенно пациентам, получающим статины и бета-адреноблокаторы, прием которых вызывает истощение коферментного статуса. Цитохром С назначают по 10 мг в/в или в/м (с обязательной кожной пробой). Биодоступность одинакова при в/в и в/м введении. Переход через 10 дней на Ренобрейн® в/м 10 мг 1 р/сут является оптимальным и патогенетически обоснованным.
2. Монотерапия нейропептидами. Применение данной стратегии возможно у пациентов молодого возраста (18–45 лет) без выраженной соматической патологии, после интенсивной физической или умственной работы, с жалобами на слабость, утомляемость, нарушения сна, тревожность. Препараты короткоцепочечных пептидов (Ренобрейн®) назначают внутримышечно коротким курсом 10 мг 1 р/сут в течение 10 дней, при этом отмечается выраженный эффект последствия. Установлено, что повторный прием нейропептидов обоснован и возможен у различных групп пациентов через 3–6 мес. после окончания первого основного курса.
3. Комбинированная схема различных пептидов и других непептидных препаратов. Может применяться у пациентов различного возраста с ХИМ, в остром периоде ОНМК, после перенесенного ОНМК, травмы головы, нейроинфекции, при КН, НДЗ, в том числе у пациентов пожилого возраста.

Возможно одновременное применение нейропептидов с синтетическими пероральными пептидами (*per os*) и совместное назначение с препаратами непептидной структуры (Ренобрейн® + холина альфосцерат, Ренобрейн® + антиоксиданты, Ренобрейн® + антидепрессанты и т. д.).

В реальной клинической практике использование комбинации пептидов при любой неврологической патологии на начальных или более поздних стадиях позволит уменьшить риск развития полипрагмазии у коморбидных пациентов и повысит эффективность нейропротекции. В то же время необходимо дальнейшее изучение совместного при-

менения препаратов этой группы для выработки оптимальных схем терапии. Предлагаемая комбинация пептидных препаратов Цитохром С и ПКГМС позволяет суммировать лечебные эффекты неселективных цитопротекторов с выраженными антигипоксическими свойствами и нейропротекторов, воздействующих на нейропластичность и нейротрофику, и, соответственно, добиться более значимого клинического результата. ▲

Рекомендуемая литература

1. Яхно Н.Н., Лавров А.Ю. Изменения центральной нервной системы при старении. В кн.: Нейродегенеративные болезни и старение. Руководство для врачей. Под ред. Завалишина И.А., Яхно Н.Н., Гавриловой С.И. М.; 2001:192–203. [Yakhno N.N., Lavrov A.Yu. Changes in the central nervous system with aging. In: Neurodegenerative diseases and aging. Guide for doctors. Zavalishina I.A., Yakhno N.N., Gavrilova S.I., eds. M.; 2001:192–203 (in Russ.).]
2. Путилина М.В. Коморбидный пациент в реальной клинической практике. Consilium Medicum. 2017;19(2):71–79. [Putilina M.V. Comorbid patient in real clinical practice. Consilium Medicum. 2017;19(2):71–79 (in Russ.).]
3. Кольцов И.А., Шукин И.А., Чубыкин В.И., Фидлер М.С. Механизмы нейровоспаления и тромбовоспаления при цереброваскулярной патологии и сосудистых когнитивных нарушениях. Терапия. 2022;8(9):75–81. [Kol'tsov I.A., Shchukin I.A., Chubykin V.I., Fidler M.S. Neuroinflammation and thromboinflammation in cerebrovascular disease and vascular cognitive impairment. Terapiya. 2022;8(9):75–81 (in Russ.). DOI: 10.18565/therapy.2022.9.75-81.]
4. Wang X. The expanding role of mitochondria in apoptosis. Genes Dev. 2001;15(22):2922–2933. PMID: 11711427.
5. Li K., Li Y., Shelton J.M. et al. Cytochrome c deficiency causes embryonic lethality and attenuates stress-induced apoptosis. Cell. 2000;101(4):389–399. DOI: 10.1016/s0092-8674(00)80849-1.
6. Cao G., Xing J., Xiao X. et al. Critical role of calpain I in mitochondrial release of apoptosis-inducing factor in ischemic neuronal injury. J Neurosci. 2007;27(35):9278–9293. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2826-07.2007.
7. Piel D.A., Deutschman C.S., Levy R.J. Exogenous cytochrome C restores myocardial cytochrome oxidase activity into the late phase of sepsis. Shock. 2008;29(5):612–616. DOI: 10.1097/SHK.0b013e318157e962.
8. Yang G., Wu L., Chen S. et al. Mitochondrial dysfunction resulting from loss of cytochrome c impairs radiation-induced bystander effect. Br J Cancer. 2009;100(12):1912–1916. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605087.
9. Pasdois P., Parker J.E., Griffiths E.J., Halestrap A.P. The role of oxidized cytochrome c in regulating mitochondrial reactive oxygen species production and its perturbation in ischaemia. Biochem J. 2011;436(2):493–505. DOI: 10.1042/BJ20101957.
10. Auchter A.M., Barrett D.W., Monfils M.H., Gonzalez-Lima F. Methylene Blue Preserves Cytochrome Oxidase Activity and Prevents Neurodegeneration and Memory Impairment in Rats With Chronic Cerebral Hypoperfusion. Front Cell Neurosci. 2020;14:130. DOI: 10.3389/fncel.2020.00130.
11. Morais F.M., Ribeiro A.M., Moreira F.A., Silva P.V.G. Systematic review and meta-analysis on the role of mitochondrial cytochrome c oxidase in Alzheimer's disease. Acta Neuropsychiatr. 2021;33(2):5–64. DOI: 10.1017/neu.2020.43.
12. Selaković V.M., Jovanović M.D., Mihajlović R.R., Radenović L.L. Dynamics of cytochrome c oxidase activity in acute ischemic stroke. Acta Neurol Scand. 2005;111(5):329–332. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2005.00403.x.
13. Зинченко В.А. Терапия гипоксических нарушений при расстройствах мозгового кровообращения и применение цитохрома в их коррекции. Цитохром С и его клиническое применение. Л.: ЛНИИГиПК; 1990. [Zinchenko V.A. Therapy of hypoxic disorders in disorders of cerebral circulation and the use of cytochrome in their correction. Cytochrome C and its clinical application. L.: LNIIGiPK; 1990 (in Russ.).]
14. Громова О.А., Торшин И.Ю., Семенов В.А. и др. О прямых и косвенных неврологических проявлениях COVID-19. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020;120(11):11–21. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Semenov V.A. et al. Direct and indirect neurological manifestations of covid-19. Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova. 2020;120(11):11–21 (in Russ.). DOI: 10.17116/jnevro202012011111.
15. Путилина М.В., Гришин Д.В. SARS-CoV-2 (COVID-19) как предиктор нейровоспаления и нейродегенерации: потенциальные стратегии терапии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2020;120(8-2):58–64. [Putilina M.V., Grishin D.V. SARS-CoV-2 (COVID-19) as a predictor of neuroinflammation and neurodegeneration: potential therapy strategies. Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova. 2020;120(8-2):58–64 (in Russ.). DOI: 10.17116/jnevro202012008258.]
16. Есин Р.Г., Есин О.Р., Горобец Е.А., Фаттахов И.М. Неврологические осложнения новой коронавирусной инфекции COVID-19: учебно-методическое пособие. Казань: Слово; 2021. [Yesin R.G., Yesin O.R., Gorobets Ye.A., Fattakhov I.M. Neurological complications of the new coronavirus infection COVID-19: a teaching aid. Kazan: Slovo; 2021 (in Russ.).]

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

IV МОСКОВСКИЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС



Эндоваскулярное лечение ишемического инсульта



здание Правительства Москвы,
Новый Арбат, 36

**21-22
ИЮНЯ
2023**

ОЧНО И ОНЛАЙН

Регистрация на сайте www.imfd.ru

ОРГАНИЗАТОР

Центр атеротромбоза

ГБУЗ «ГКБ им. И.В. Давыдовского ДЗМ»

ПРИ ПОДДЕРЖКЕ



Московский
государственный
медико-стоматологический
университет
им. А.И. Евдокимова

ОРГАНИЗАЦИОННО-ТЕХНИЧЕСКИЙ ИСПОЛНИТЕЛЬ





МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОЕ АГЕНТСТВО
НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ПО БОРЬБЕ С ИНСУЛЬТОМ
СОЮЗ РЕАБИЛИТОЛОГОВ РОССИИ

1 - 2 ИЮНЯ
2023 г.

г. Москва, ул. Новый Арбат, д. 36

XV Международный конгресс

НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИЯ

2023

Официальный сайт Конгресса
neurorehab.pro

На правах рекламы

ИНФОРМАЦИОННАЯ ПОДДЕРЖКА



ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР КОНГРЕССА

ООО «МЦРК»