

Влияние Нобена на вызванный антителами к фосфолипидам лактат-ацидоз при церебральной венозной дистонии

А.П. Ельчанинов, Ю.Н. Чайковский, А.В. Артюшкин, М.А. Светавская, М.А. Фофанова, И.В. Жаткина

В исследованиях последних лет, посвященных проблеме защиты мозга от очаговой ишемии, подчеркивается приоритет метаболических нарушений в развитии каскада, приводящего к гибели нейронов. Аденозинтрифосфат (АТФ) играет фундаментальную роль в функционировании мозга. В норме более 95% АТФ синтезируется в процессе окислительного фосфорилирования, вклад гликолиза в этот процесс не столь значителен. При растормаживании гликолиза выход АТФ увеличивается на 5% [18]. Косвенная оценка скорости синтеза АТФ по количеству утилизируемой глюкозы, плотности митохондрий и (или) содержанию их ферментов (в том числе цитохром с-оксидазы) показывает, что ЦНС является гетерогенной структурой, в которой уровень энергетического обмена различен для разных областей, типов клеток и даже отдельных частей

одной и той же клетки. Основная часть (до 50–60%) произведенной клеткой в форме АТФ энергии используется для поддержания ионных градиентов (мембранного потенциала действия) [11, 19]. На немитохондриальное окисление, происходящее на мембранах эндоплазматического ретикулума и в пероксисомах, приходится 5–10% кислорода, поступающего в организм [4]. Особый интерес представляют каротиноксисомы – комплекс ферментных систем и органоидов клетки, куда включены и каротиноиды – группа флавиновых жиросодержащих ферментов. Исследования В.Н. Карнаухова [7] показали активное участие каротиноидов в окислительном метаболизме нервных клеток животных. Обнаружена четкая связь между степенью ишемии и гипоксии мозга человека и содержанием этих внутриклеточных пигментов в крови [9, 10]. Принимая во внимание, что основным энергетическим субстратом каротиноксисом являются жирные кислоты, при окислении которых образуется почти в 4 раза больше АТФ, чем при аэробном гликолизе, можно согласиться с мнением авторов о том, что эти органоиды клетки играют не последнюю роль в ее жизнеобеспечении.

Снижение уровня макроэргов (АТФ и креатинфосфата) считается одним из главных признаков гипоксии мозга [5, 19]. Показано, что при гипоаэрации среды, окружающей клетку, одновременно происходит изменение активности митохондриальных ферментов (биоэнергетическая гипоксия), кото-

рое начинается не на цитохромном, а на субстратном участке дыхательной цепи в области митохондриального ферментного комплекса I [10]. При тяжелой и длительной кислородной недостаточности структуры мозга повреждаются в порядке, обратном их эмбриогенезу. Наиболее чувствительными к гипоксии оказываются более васкуляризованные слои коры, а также гиппокамп, мозжечок, центральные серые ядра [8]. Известно, что недостаток кислорода и других источников энергии, сочетающийся с нарушением метаболизма эндотелиоцитов мозговых капилляров, ведет к накоплению потенциально опасных нейротоксинов в интерстициальной жидкости мозга. Длительная сохранность нейронов в условиях субперфузии свидетельствует о включении реликтовых механизмов биоэнергетического обеспечения. Одним из них является анаэробный гликолиз. Однако обладая незначительной энергетической ценностью, последний приводит к развитию лактат-ацидоза (ЛА), который, снижая рН ткани мозга, входит в спектр ведущих повреждающих факторов, вызывающих выраженные функциональные и морфологические изменения нервных клеток [5]. Повышение лактата крови положительно коррелирует с вязкостью крови и отрицательно – с вязкостью эритроцитов. При повышении вязкости крови увеличивается содержание лактата крови; напротив, микроциркуляторная адаптация способствует удалению лактата, влияя на поддержание балан-

ФГУЗ КБ № 122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России, Санкт-Петербург.

Александр Петрович Ельчанинов – докт. мед. наук, зав. отд. неврологии.

Юрий Николаевич Чайковский – врач-невролог.

Анатолий Вячеславович Артюшкин – канд. мед. наук, зав. отд. радиоизотопной диагностики.

Мария Александровна Светавская – врач-лаборант клиничко-диагностической лаборатории.

Мария Александровна Фофанова – врач-лаборант клиничко-диагностической лаборатории.

Ирина Владимировна Жаткина – врач-лаборант клиничко-диагностической лаборатории.

Таблица 1. Лабораторные показатели, которые целесообразно определять у больных с цереброваскулярными заболеваниями

Обычные биохимические и гематологические показатели	Специальные лабораторные показатели (некоторые пациенты)
<ul style="list-style-type: none"> • Электролиты и лактат крови • Мочевина, креатинин • Креатинфосфокиназа (КФК), МВ-фракция КФК • Трансаминазы • СОЭ, С-реактивный белок • Фенотипирование липидов сыворотки крови • Эритроциты, лейкоциты • Фибриноген, D-димер, гематокрит • Внутрисосудистая активация тромбоцитов (ВАТ) • Гомоцистеин (ГЦ) • Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)*, международное нормализованное отношение (МНО) 	<ul style="list-style-type: none"> • Скрининг на АФС: скинтиграфия печени и селезенки • ELISA-исследование уровней АКЛ, At-β_2GPI, At-Ann V • Скрининг-тесты и подтверждающие тесты на ВА • Система протеинов С и S (естественные антикоагулянты плазмы), резистентность активированного протеина С • Скрининг на васкулит • Показатели спинномозговой жидкости

* “Укороченные” показатели свидетельствуют о состоянии гиперкоагуляции и в большинстве случаев не имеют клинического значения. При удлинении АЧТВ должен быть выполнен поиск патологических антикоагулянтов (в первую очередь ВА) и продуктов деградации фибрина (D-димер).

са между углеводами и окислением жиров, которые служат главными детерминантами концентрации лактата крови в физиологических условиях [15]. Токсические концентрации лактата в мозге возникают в ответ не только на его очаговую ишемию, но и при таких состояниях, когда системная гипоксия, недостаточность кровообращения или лекарственное отравление, сами по себе непосредственно нарушают окислительный метаболизм ЦНС [8, 14].

Более 20 лет назад на большой группе больных с различными неврологическими заболеваниями была продемонстрирована диагностическая ценность определения молочной кислоты в спинномозговой жидкости. Наиболее часто содержание лактата было повышено в ликворе при инфарктах мозга, его контузии, опухолевом поражении, воспалении, нейролейкемии, атеросклеротической деменции и непосредственно после больших эпилептических припадков [21]. Молекулы лактата имеют небольшую массу и проникают через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) по механизму активного переноса, что увеличивает концентрацию лактата в мозге примерно в 3–4 раза по сравнению с его нормальным содержанием в плазме, составляющим 0,5–1,6 ммоль/л. Имеются данные, что анаэробный гликолиз, отражаемый по уровню лактата крови, коррелирует со степенью повреждения мозга и определенным образом свя-

зан с периферической вазодилатацией [16, 20]. Особенно заметным ЛА крови становится при артериальной гипотензии в условиях экспериментальной гипоксии [17].

Учитывая, что дистрофические изменения нейрона могут наблюдаться задолго до вовлечения в ишемический процесс микроциркуляторного русла, привлекают внимание антифосфолипидные механизмы повреждения митохондрий головного мозга. В самом начале изучения антифосфолипидного синдрома (АФС) Meroni P.L. et al. [23] описали перекрестную реактивность антител (At) к митохондриям типа M5 и антикардиолипинам (АКЛ). Как известно, кардиолипин представляет 10% всех фосфолипидов (ФЛ) на внутренней мембране митохондрий. Еще более притягательными для антифосфолипидных антител (АФА) могут быть основные немитохондриальные АТФ-энергопроизводящие органоиды (каротиноксисомы), расположенные в цитоплазме клеток и состоящие на 20–50% из липидов и ФЛ [7, 9]. Складывается впечатление, что по мере совершенствования технологий иммуносорбентного анализа (ELISA) число белков-кофакторов для АФА будет расти. Так, в качестве кандидатов обсуждается ферментирующая ФЛ наружной мембраны митохондрий фосфолипаза A₂ [6]. Нетромботические проявления АФС, как и митохондриальный дистресс, не входят в число опубликованных в 2006 г. Междуна-

родным обществом гемостаза и тромбоза (ISTH) классификационных критериев этого заболевания. Поэтому мы считаем оправданным при выявлении АФА у больных с упорными цефалгиями, эпилепсией, мигренями и другими проявлениями пароксизмального мозга считать эти случаи ассоциированными с антифосфолипидной активностью гемостаза (АФЛАГ). Таким образом, предложенный нами термин учитывает рекомендации ISTH по клинической стратификации АФС, не противоречит его лабораторным критериям и отражает наличие факторов гемостаза не только в крови и на сосудистой стенке, но и далеко за ее пределами. На сегодняшний день наиболее актуальными остаются: 1) поиск коагулологических эффектов волчаночного антикоагулянта (ВА); 2) результаты антикардиолипинового теста на все изотипы АКЛ; 3) оценка титра At к β_2 -гликопротеину I (At- β_2 -ГПИ) и аннексину V (At-Ann V). По-видимому, тромбоопасность, как и “несосудистые” осложнения АФА, не столь зависима от уровня АФЛАГ по данным ELISA. Стоит отметить также патогенетическую значимость At- β_2 -ГПИ-I в развитии тромбозов, тогда как β_2 -ГПИ-I-зависимые АКЛ, как правило, обнаруживаются при различных инфекционных заболеваниях и не приводят к развитию тромбозов [6]. Мнение о том, что At-Ann V необходимо исследовать лишь при фетонатальной патологии, вряд ли можно признать справедли-

Таблица 2. Клинические и параклинические критерии ЦВД-АФЛАГ

1. Стойкая метеозависимая венозная цефалгия с синдромом “пароксизмального мозга” (мигрени, панические атаки, височные эпилепсии) в отсутствие артериальной гипертензии и метаболических нарушений у лиц моложе 55 лет.
2. Склонность к ХКГ, липотимии, подкожной кровоточивости (“синяковости”), фотосенсибилизации, эритеме; древовидный подкожный сосудистый рисунок (ливедо-ангиит).
3. Фетонатальная патология у женщин (синдром утраты плода: повторные выкидыши, “замершая беременность”, тяжелые гестозы).
4. Поли- и олигоартриты (артрозы) – сакроилеит или болевая дисфункция крестцово-подвздошных сочленений.
5. Экстракраниальный и экстракардиальный тромбоз (флеботромбоз, ТЭЛА микроциркуляторного типа и т.д.).
6. Допплерографический паттерн венозной гиперемии мозга.
7. Радионуклидный паттерн функциональной гипосплении.
8. ЛА крови.

вым. В действительности почти все аннексины называются плацентарными белками, так как были обнаружены в плаценте, хотя продуцируются и в других нормальных тканях, включая ЦНС, эндотелии, а также в опухолевых клетках. Широкое представительство и биологические свойства этих ингибиторов тромбопластина позволило выделить новый класс заболеваний, с

условным названием “аннексинапатии” [12]. При диагностике цереброваскулярных заболеваний целесообразно использовать нерутинные методы и следовать систематизированным, стандартизированным и ясным методам, адаптированным к лабораторной медицине (табл. 1).

В выполненных нами более ранних исследованиях установлено, что больные с АФЛАГ проявляют общую тенденцию к ЛА крови в отсутствие у них других предикторов митохондриального дефицита. Доказано также, что такая наиболее частая разновидность тромбофилии вызывает первичный ответ не только со стороны центрэнцефалической зоны пограничного кровообращения, но и облигатно сопровождается скинтиграфическим паттерном функциональной гипосплении, по-видимому, связанной с блокадой терминального русла органа микросгустками и фибрином (на рис. 1 – передняя проекция распределения ^{99m}Tc технефита с низкой радиоактивностью селезенки справа). Для сравнения приводим картину нормальной перфузии селезенки (рис. 2).

В клинической картине заболевания доминирует подтвержденная методом дуплексного сканирования церебральная венозная дистония (ЦВД-АФЛАГ) с синдромом “пароксизмального мозга”: паническими атаками, венозными цефалгиями, мигренями, дисмнестическими эпизеквивалентами по типу *déjà vu*. В отличие от артериальной гипертензии изучению хронической конституциональной гипотензии (ХКГ) уделялось меньше внимания. Между тем ХКГ (в нашей стране наряду с этим англоязычным определением используются также термины

“первичная артериальная гипотензия”, “нейроциркуляторная дистония по гипотоническому типу”, “нейроциркуляторная астения”) сочетается с гиперкоагуляционной способностью крови, отставанием в физическом и половом развитии детей, возникновении маскированной депрессии у взрослых. ХКГ характеризуется уменьшением систолического артериального давления (САД) ниже 100 мм рт. ст. и является самостоятельным фактором риска ИБС и, как это ни кажется парадоксальным, эссенциальной гипертензии. Диастолическое артериальное давление имеет значение лишь для диагностики позиционной артериальной гипотонии (уменьшение САД ниже 100 мм рт. ст. только в положении стоя) и ортостатического синдрома.

Представленность ХКГ в популяции различна в разных возрастных группах: до 20 лет – у женщин 16,6%, у мужчин 2,4%; от 21 года до 30 лет – соответственно 38,5 и 14,5%; от 31 года до 40 лет – 18,1 и 3,9%; от 41 года до 50 лет – 4,4 и 1,95% [13]. ХКГ представляет реальную угрозу развития дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ), имеется тенденция также к гиподиагностике этого состояния на доинсультной стадии – “псевдоневроз”. Как и инсульт, ДЭ гетерогенна, что находит свое отражение в особенностях клинической и параклинической картины заболевания. Однако, по-видимому, не вполне верно считать ДЭ аналогом хронической ишемии мозга. Ишемическое изменение нейронов, трактуемое как коагуляционный некроз клетки, наблюдается не только при ишемии мозга (состоянии, которому обьязано своим происхождением это определение), но и при олигемичес-

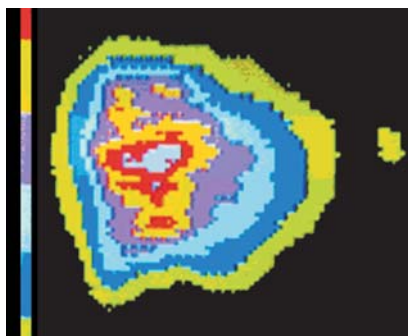


Рис. 1. Скintiграфическая картина печени и селезенки с ^{99m}Tc технефитом при ЦВД-АФЛАГ (передняя проекция). Печень увеличена в размерах. Участки неравномерной фиксации РФП макрофагами печени и радионуклидным феноменом (на рис. справа) функциональной гипосплении.

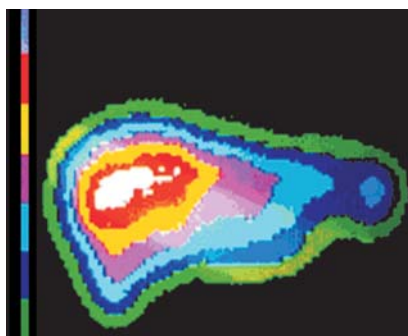


Рис. 2. Нормальная скintiграфическая картина печени и селезенки с ^{99m}Tc технефитом (передняя проекция).

ких, аноксических, гипоксических и гипогликемических состояниях [2]. Благодаря внедрению ультразвуковой доплерографии выяснилось наличие неатеросклеротических форм ДЭ, вызванных внутричерепным венозным застоем в отсутствие значимого дефицита артериального кровоснабжения. По нашим данным, существует гиподиагностика АФЛАГ-зависимой ДЭ, имеющей определенные клинические и параклинические критерии (табл. 2). Немаловажно, что в перечень основных причин тромбозов внутричерепных венозных синусов входят любые нарушения гемостаза – при том, что в течение нескольких десятилетий они диагностировались в основном на аутопсии [1]. Таким образом, для статистического учета ЦВД-АФЛАГ может быть использована рубрика I67.6 (негнойный тромбоз: вен мозга, внутричерепного венозного синуса) МКБ-10.

В течение последних 15 лет на практике с успехом применяется препарат **Нобен** (идебенон) – синтетический аналог кофермента Q_{10} (CoQ_{10}), липофильного бензохинона, содержащегося в мембране митохондрий и участвующего в цепи дыхания. Доказана важная роль этого синтезируемого в печени и сходного по структуре с витаминами К и Е подвижного компонента дыхательной цепи в поддержании нормальной функции сердца, посредством регуляции энергетического метаболизма миокарда [22]. Нобен, обладая по сравнению с CoQ_{10} меньшей молекулярной массой, легче проникает через ГЭБ и имеет определенные преимущества среди антиоксидантов, используемых в лечении когнитивных нарушений [3].

Характеристика больных и методов исследования

У 22 больных с ЦВД-АФЛАГ (7 мужчин и 15 женщин) в возрасте от 23 до 67 лет (средний возраст – 39 лет) до и после 1,5-месячного курса приема Нобена в суточной дозе 90 мг определяли содержание лактата в сыворотке крови натошак на анализаторе электролитов и метаболитов крови и мочи EML 100 фирмы “Radiometr” (Дания).

С помощью анализатора кислотно-основного состояния и газового состава крови ABL 50 той же фирмы исследовали рН в цельной капиллярной крови. Измерения титров суммарно IgG-, IgM-, IgA-АКЛ и At- β_2 GPI, а также типов IgG- и IgM-At, распознающих в конформационном эпитопе Anp V, проводили стандартизированным методом ELISA; измерение уровня ВА – в соответствии с рекомендациями субкомитета по ВА ISTH ФЛ-зависимых At. Критерием включения больных в исследование считали радионуклидную иллюстрацию гипосплении. Критерием исключения были нарушения гемоостаза глюкозы.

Для сцинтиграфии печени и селезенки использовали коллоидный радиофармпрепарат (РФП) – ^{99m}Tc технефита, который получали непосредственно перед инъекцией, соединяя элюат из генератора с реагентами отечественного производства. Регистрация изображения проводилась на радиодиагностической системе (гамма-камере, сопряженной со специализированным компьютером) MB 9100–9101/A производства “ГАММА” (Венгрия).

Анализ полученных данных производился при помощи программы Microsoft Office Excel 2003 и пакета прикладных программ STATISTICA 99. Непараметрические критерии (критерий Вилкоксона) были использованы для проверки гипотезы о различии выборок. При $p < 0,05$ различия между выборками считались достоверными.

В задачу исследования не входила дифференциация процесса с генетически детерминированным подавлением аэробного биологического окисления – митохондриальными болезнями. Выбор препарата Нобен для данной работы был связан с его повышенной способностью проникать в клетки и преодолевать ГЭБ, предотвращать снижение уровня АТФ, а также увеличение концентрации лактата и свободных жирных кислот.

Результаты и обсуждение

У всех больных до и после лечения рН крови был в диапазоне нормы,

составляя $7,420 \pm 0,026$ до курса Нобена и $7,416 \pm 0,028$ после лечения (изменения статистически незначимы: $p > 0,05$). Иную картину наблюдали в отношении молочной кислоты, средний исходный уровень которой составил $2,60 \pm 0,29$ ммоль/л, превышая верхнюю границу нормы. В результате лечения произошло достоверное ($p < 0,05$) снижение среднего уровня лактата до $1,7 \pm 0,2$ ммоль/л. Согласно полученным цифрам, а также известным и предполагаемым механизмам тканевой гипоксии при АФЛАГ, мы предлагаем относить обнаруженный ЛА к смешанному типу. При этом учитывалось: 1) отсутствие ацидоза, что характерно для ЛА I типа, наблюдающегося при физических нагрузках, гипервентиляции, действии глюкагона, гликогенозах, тяжелой анемии, введении пирувата или инсулина, приеме аспирина, вальпроатов, чего не было у наших больных; 2) возможность гиперпродукции лактата вследствие тканевой гипоксии, которая усиливает анаэробный гликолиз, в результате чего клетки восстанавливают АТФ в условиях анаэробного ЛА; однако отсутствие выраженного сдвига кислотно-щелочного равновесия не соответствовало анаэробному (тип II А) ЛА; 3) возможность разобщения окислительного фосфорилирования, что имеет место при идиопатическом ЛА типа II В. В случае такого – аэробного – ЛА не происходит адекватной утилизации лактата путем его окисления или включения в глюконеогенез, что влечет изменения рН крови и наблюдается примерно у 50% больных сахарным диабетом.

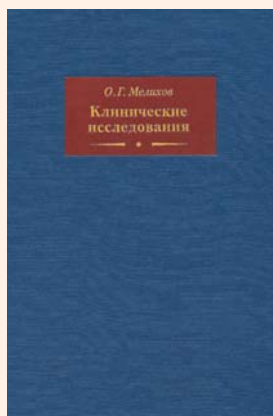
Таким образом, на основании результатов проведенного исследования можно констатировать, что наличие АФЛАГ способно стать причиной системного пониженного аэробноза без значимого сдвига рН крови. Митохондриальная недостаточность у больных ЦВД-АФЛАГ имеет вторичный характер, так как вполне объяснима биологическими свойствами АФА. Препарат Нобен (идебенон) может быть использован в качестве стимулятора окислительного фосфори-

лирования и аэробного гликолиза при данном заболевании. При подозрении на АФС наряду с АФЛАГ-ELISA и коагулологическими тестами на ВА, в качестве скрининга мы предлагаем сцинтиграфию гепатолиенальной системы и анализ крови на молочную кислоту.

Список литературы

- Бурцев Е.М. // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1999. Т. 99. № 7. С. 55.
- Верещагин Н.В. и др. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М., 1997.
- Воронкова К.В., Мелешков М.Н. // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008. Т. 108. № 4. С. 27.
- Глушков С.И. // Биохимические и морфологические основы метаболической терапии нервных болезней / Под ред. Жулева Н.М., Головкина В.И. СПб., 2007. С. 4–11.
- Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М., 2001.
- Калашникова Л.А. Неврология антифолипидного синдрома. М., 2003.
- Карнаухов В.Н., Федоров Г.Г. Каротиноиды в адаптации клеток животных к высокогорной гипоксии. Пущино, 1982. С. 1–42.
- Квитницкий-Рыжов Ю.Н., Белявский В.Г. // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1989. Т. 89. № 4. С. 132.
- Кузин В.М., Колесникова Т.И. // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1987. Т. 87. № 1. С. 42.
- Лукьянова Л.Д. // Бюлл. эксп. биол. мед. 1997. Т. 124. № 9. С. 244.
- Мари Р. и др. Биохимия человека: В 2-х т. Пер. с англ. М., 1993. Т. 1.
- Назаров П.Г. Реактанты острой фазы воспаления. СПб., 2001.
- Окнин В.Ю. и др. // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1999. Т. 99. № 1. С. 30.
- Плам Ф., Познер Дж.Б. Диагностика ступора и комы. М., 1986.
- Ройтман Е.В. // Тромбоз, гемостаз и реология. 2003. № 3 (15). С. 3.
- Dauberschmidt R. et al. // Zbl. Neurochir. 1985. V. 46. № 2. P. 126.
- De Courten-Myers G.M. et al. // Stroke. 1985. V. 16. № 6. P. 1016.
- Clarck D., Sokoloff L. // Basic Neurochemistry (Molecular, Cellular and Medical Aspects). 5th ed. N.Y., 1994. P. 645–681.
- Erecinska M., Silver I.A. // J. Cerebr. Blood Flow. 1989. V. 9. № 1. P. 2.
- Groeneveld A.B.J. et al. // Circ. Shock. 1987. V. 22. № 1. P. 35.
- Horing C.R. et al. // Klin. Wschr. 1983. V. 61. № 7. P. 357.
- Kamikawa T. et al. // Amer. J. Cardiol. 1985. V. 56. № 4. P. 247.
- Meroni P.L. et al. // Clin. Exp. Immunol. 1987. V. 67. P. 484.

Книги Издательского дома "АТМОСФЕРА"



Клинические исследования. 2-е изд., испр. и доп. (автор О.Г. Мелихов)

В монографии достаточно полно и вместе с тем популярно изложены основные теоретические и практические аспекты клинических исследований. Клиническое исследование – это изучение безопасности и эффективности исследуемого препарата у человека для выявления или подтверждения его клинических, фармакологических, фармакодинамических свойств, побочных эффектов и других особенностей действия на организм. Задача всех имеющих отношение к этому процессу специалистов – минимизировать риск, которому подвергаются участвующие в исследованиях пациенты, и получить безупречные научные данные о свойствах нового лекарственного средства. Рассмотрены история, фазы и виды клинических исследований, вопросы планирования, проведения и контроля качества. Особое внимание уделено этическим вопросам.

Второе издание (первое издание выпущено в 2003 г.) дополнено сведениями о нормативных документах Российской Федерации и международных организаций, вышедших в свет в период с 2004 по 2007 г. 200 с.

Для специалистов в области клинических исследований, врачей-исследователей и всех тех, кто интересуется процессом разработки новых лекарственных средств.

Всю дополнительную информацию можно получить на сайте www.atmosphere-ph.ru