DOI: 10.48612/cgma/vp6t-98ka-98uk

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГАЛЯЦИИ КСЕНОНА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ МОЗГА

Л.П. Соколова[1, 2*], О.В. Зайцева[3], Н.И. Базий[3], С.М. Крыжановский[4], И.В. Казанцева[3]

[1] ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

[2] ФГБУ «Поликлиника № 1» Управления делами Президента РФ, Москва

[3] ФГБУ «Клиническая больница № 1» Управления делами Президента РФ, Москва

[4] ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва

XENON INHALATIONS IN PATIENTS WITH CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA

L.P. Sokolova[1, 2*], O.V.Zaytseva[3], N.I.Baziy[3], S.M. Kryzhanovskiy[4], I.V.Kasantseva[3]

[1] Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

[2] Out-patient Unit No 1 of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

[3] Clinical Hospital No 1 of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

[4] Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

E-mail: lsocolova@yandex.ru

Аннотация

Хроническая церебральная ишемия представляет собой сложное клиническое состояние, осложненное высокой коморбидностью и сниженной метаболической активностью пациентов, что существенно ограничивает эффективность фармакотерапии и повышает риск лекарственных ятрогенезов. В этих условиях разработка инновационных нелекарственных методов лечения с высоким профилем безопасности приобретает особую практическую значимость. **Цель исследования –** оценить эффективность применения ксенонотерапии в виде курсовой терапии у пациентов с хронической ишемией мозга (ХИМ). **Материалы и методы.** Проведено одноцентровое проспективное исследование поискового характера в одной когорте пациентов с ХИМ. У 10 пациентов с установленным диагнозом ХИМ (по МКБ: I67.3, I67.4, I67.8, I67.1, I67.2) оценивали неврологический статус, результаты нейропсихологического тестирования: MoCA-тест, тест на уровень внимания (тест Мюнстерберга), тест по таблицам Шульте, шкала запоминания 10 слов, оценка речевой (фонетической и семантической) активности, субъективной оценки астении (MFI-20), госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS); проводили комплексную оценку когнитивных функций с использованием Монреальской когнитивной шкалы (MoCA, от англ. Montreal Cognitive Assessment) до и после курса ксенонотерапии. **Результаты.** По завершении курса ксенонотерапии регистрировали значимое улучшение эмоционального фона и общекогнитивных показателей: вырос уровень внимания, улучшились память и речевая активность, а также отмечено выраженное снижение симптоматики астенического синдрома. **Заключение.** Курсовое применение ксенонотерапии у пациентов с хронической церебральной ишемией существенно повышает эффективность комплексного лечения и способствует улучшению качества жизни пациентов. Дальнейшие рандомизированные контролируемые исследования необходимы для оптимизации режима и подтверждения полученных результатов.

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга, ксенонотерапия, когнитивный статус.

Abstract

Introduction. Chronic cerebral ischemia is a complex clinical state which is accompanied with high comorbidity and reduced metabolic activity in patients. It substantially limits pharmacotherapy effectiveness and increases the risk of drug-induced iatrogenic events. In this context, development of innovative non-pharmacological methods, having a high safety profile, is of practical importance. **Purpose.** To evaluate the efficacy of xenon course-based therapy in patients with chronic cerebral ischemia. **Materials and methods.** A single-center, prospective, exploratory trial included ten patients with the confirmed diagnosis of chronic cerebral ischemia (ICD-10 codes I67.3, I67.4, I67.8, I67.1, I67.2). The neurological state and results of neuropsychological testing after the xenon therapy course were assessed with: Montreal Cognitive Assessment (MoCA), attention tests (Münsterberg test and Schulte tables), 10-word recall scale, phonetic/semantic speech activity, asthenia with Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). For the assessment of comprehensive cognitive function, MoCA (Montreal Cognitive Assessment) test before and after xenon therapy was used. **Results.** Upon completion of the xenon therapy course, patients demonstrated significant improvement in their emotional state and global cognitive parameters: increased attention level, better memory and speech activity, and marked reduction in the asthenic syndrome. **Conclusion.** The course-based xenon therapy in patients with chronic cerebral ischemia significantly enhances the management effectiveness and contributes to better quality of patient's life. Further randomized controlled trials are necessary to optimize dosage regimens and confirm these findings.

Keywords: chronic cerebral ischemia, xenon therapy, cognitive status.

Ссылка для цитирования: Соколова Л.П., Зайцева О.В., Базий Н.И., Крыжановский С.М., Казанцева И.В. Опыт применения ингаляции ксенона у пациентов с хронической ишемией мозга. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2025; 2: 42–45.

Введение

Хроническая ишемия головного мозга (ХИМ) чрезвычайно широко распространена в клинической практике врачей терапевтического профиля [1, 2]. На сегодняшний день более 9 млн человек в мире страдают цереброваскулярными болезнями [3]. С учетом роста продолжительности жизни и старения населения, а также совершенствования методов диагностики, число таких пациентов будет постоянно увеличиваться [1–3].

Хроническая ишемия мозга – прогрессирующая цереброваскулярная патология, связанная с многоочаговым или диффузным поражением головного мозга. В основе патогенеза лежат повторные микроинфаркты мозга, микрокровоизлияния и диффузные изменения белого вещества (сосудистая лейкоэнцефалопатия), которые могут возникать в результате дисфункции эндотелия и/или сосудистого нейрогенного воспаления (нейровоспаления) и/или окислительного стресса [1, 2]. Наиболее частой причиной церебральной микроангиопатии являются артериальная гипертензия, дислипидемия, вызывающая артериосклероз. У пожилых людей возможна амилоидная ангиопатия, вызывающая как ишемические, так и геморрагические осложнения, а также сенильный артериосклероз, связанный с возрастными изменениями стенок сосудов. Дополнительные факторы развития хронической ишемии мозга включают сахарный диабет, метаболический синдром, артериальную гипотензию, повышение вязкости крови, повышенный уровень гомоцистеина (серосодержащей аминокислоты), дыхательные нарушения и др.

На основании этиологических факторов условно выделяют пять основных форм хронической ишемии головного мозга [1]:

- микроваскулярная (микроангиопатическая) – развивается из-за артериальной гипертензии, церебральной амилоидной ангиопатии и церебральных васкулитов;
- макроваскулярная (атеросклеротическая) – развивается из-за стенозирующего атеросклероза магистральных артерий головы, аномалий крупных сосудов, воспаления крупных сосудов;
- кардиальная – развивается на фоне заболеваний сердца: аритмии, ишемической болезни сердца;
- венозная – развивается из-за нарушения венозного кровообращения и застоя венозной крови;
- смешанная – развивается при наличии комбинации цереброваскулярных и нейродегенеративных патологий, например болезни Альцгеймера, болезни телец Леви и др.

Клинически ХИМ проявляется эмоциональными и астеновегетативными расстройствами, очаговыми и микроочаговыми неврологическими синдромами (дизартрией, нарушением походки и равновесия и др.) и когнитивным снижением разной степени выраженности [4].

Терапия хронической ишемии головного мозга достаточно сложна и ограничена высокой коморбидностью с другими заболеваниями органов и систем, которые усугубляют друг друга, стимулируют перекрестные, в том числе аутоиммунные осложнения. Вынужденная полипрагмазия, усугубленная пониженной активностью метаболических процессов у пациентов с ХИМ, провоцирует многочисленные лекарственные ятрогении. В этой связи поиск новых методов эффективной нелекарственной терапии с низкой частотой нежелательных (побочных) явлений представляет практическую значимость. Нелекарственная терапия позволит проводить коррекцию клинических синдромов, улучшить показатели жизнедеятельности и качество жизни пациентов, уменьшить инвалидизацию.

Применение инертного газа ксенон (Xe), обладающего нейропротективными свойствами, влияет на ключевые звенья патогенеза и способно тормозить прогрессирование ХИМ и улучшать функционирование пациентов. Ксенон медицинский (КсеМед®) был впервые разрешен для медицинского применения в Российской Федерации приказом Министерства здравоохранения № 363 от 08.10.1999 г. в качестве средства для общей анестезии. В настоящее время только относительно высокая стоимость является сдерживающим фактором повсеместного применения ксенона в медицине. Кроме своего анальгетического эффекта, ксенон имеет еще ряд полезных свойств, важных при использовании в медицине. Он обладает кардиопротективным эффектом, а также снижает активность нейровоспаления [5] и обладает нейропротекторными свойствами [6–8], которые проявляются в субанестетических его концентрациях [9, 10]. Являясь NMDA-блокатором, Xe хорошо зарекомендовал себя в клинических испытаниях в качестве средства для «защиты мозга».

Цель исследования – оценить эффективность применения ксенонотерапии в виде курсовой терапии у пациентов с ХИМ.

Материалы и методы

Проведено одноцентровое, проспективное исследование поискового характера в одной когорте пациентов с ХИМ. Популяцию составили 10 пациентов, отвечающие следующим критериям:

- установленный диагноз ХИМ (диагнозы по МКБ: I67.3 – прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия; I67.4 – гипертензивная энцефалопатия; I67.8 – другие уточненные поражения сосудов головного мозга; I67.9 – цереброваскулярная болезнь неуточненная; I67.2 – церебральный атеросклероз);
- пациенты, имеющие показания для проведения курса ксенонотерапии;
- пациенты, давшие согласие на участие в наблюдении.

К критериям невключения относились противопоказания к ксенонотерапии, низкая приверженность к терапии.

Для верификации диагноза проводили следующие исследования: магнитно-резонансную томографию головного мозга, цветное дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (ЦДС БЦА), исследования стандартного неврологического и соматического статусов. Эффективность применения ксенонотерапии оценивали на основании анализа неврологического статуса, данных нейрофункциональной активности головного мозга, нейропсихологических тестов (МоСА-тест, тесты на уровень внимания (тест Мюнстерберга) и тест по таблицам Шульте, шкала запоминания 10 слов с оценкой непосредственного и отсроченного воспроизведения, оценка речевой (фонетической и семантической) активности, субъективная оценка астении

(MFI-20), госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)), а также на основании комплексной оценки когнитивных функций – Моса-тест до и после курса ксенонотерапии.

Кроме того, оценивали метаболическую активность головного мозга с оценкой адаптации метаболизма на фоне проведения функциональных проб (гипервентиляция, тест литеральных и семантических ассоциаций, восстановление метаболизма в постгипервентиляционном периоде) с использованием электрофизиологического метода – нейроэнергокартирования (НЭК), фиксирующего сверхмедленную активность головного мозга в милливольтном диапазоне [11].

Для проведения сеанса ксенонотерапии применяли контур терапевтический ксеноновый ингаляционный КТК-01 производства «ООО КсеМед». Процедуру проводили в положении лежа или полусидя. Подача газа происходила через анестезиологическую маску. Сначала выполняли денитрогенизацию чистым кислородом по полуоткрытому контуру в течение двух минут, затем дыхательный контур переводили в закрытый режим и пациенту проводили ингаляцию ксено-кислородной смесью в течение 20–30 минут. Расход и концентрацию ксенона у каждого пациента рассчитывали индивидуально. Концентрацию ксенона во время ингаляции постепенно увеличивали до появления клинических эффектов (легкого головокружения, появления парестезий конечностей, гиперемии кожных покровов, ощущения легкого преходящего опьянения, купирования болевых проявлений) в диапазоне 16–23%. Расход ксенона составлял от 2 до 4 л за один сеанс. По окончании процедуры контур переводили в полуоткрытый режим и осуществляли оксигенацию кислородом в течение одной-двух минут.

Результаты и обсуждение

Все пациенты завершили назначенный курс терапии. Оценка неврологического статуса позволила отметить улучшение речевой активности в среднем на 16.7%, причем улучшались как фонетическая, так и семантическая речевые составляющие. По результатам нейропсихологического тестирования, зарегистрировано уменьшение времени прохождения таблицы Шульте в среднем с 83.5 до 67 секунд (улучшение на 19,8%). По тесту Мюнстерберга отмечалось увеличение количества опознанных слов в среднем с 15.5 до 18.5 (улучшение на 19.4%). Улучшалось запоминание 10 слов: на 17% непосредственное воспроизведение и на 50% улучшалось отсроченное воспроизведение. Результаты комплексного исследования когнитивных функций по МоСа-тесту также улучшились с 26.7 до 27.7 баллов (увеличение показателя – 3,75%). Анализ результатов опросника по шкале MFI-20 показал значительное уменьшение (снижение общего балла на 35% по сравнению с исходными значениями) интенсивности астенического синдрома.

Нейроэнергокартирование до и после курса ксенонотерапии продемонстрировало: нормализацию фоновых показателей метаболизма (с повышенных и чрезмерно повышенных до умеренно повышенных и нормальных); нормализацию реакции метаболизма на гипервентиляцию (от извращенной (неадекватной) реакции к физиологической); нормализацию метаболизма при проведении теста фонетических и семантических ассоциаций (от ригидной или чрезмерной реакции к физиологической); улучшение восстановления метаболизма после проведения функциональной пробы гипервентиляции (от ригидного восстановления к физиологическому).

Таким образом, проведенное пилотное исследование продемонстрировало улучшение состояния пациентов. Одним из механизмов эффективности ксенонотерапии является опосредованное влияние газа Xe на функцию мозга через активацию вегетативной нервной системы [12]. Клиническими маркерами эффективности стали: улучшение когнитивного статуса пациента, лучшая его социализация, адаптация в условиях физического и эмоционального стресса. Проведенное исследование подтверждает тезис, что своевременная полноценная диагностика ХИМ позволяет обеспечить выбор адекватной тактики ведения пациента, подбор комплексной терапии, охватывающей весь спектр патогенетических и клинических вариантов этого заболевания и обеспечивающей профилактику осложнений. Своевременное начало лечения позволяет не только существенно улучшить качество жизни пациента, но и продлить период его социальной активности [13, 14].

Заключение

Применение ксенонотерапии в составе комплексного лечения хронической церебральной ишемии с когнитивными нарушениями приводит к достоверному улучшению эмоционального и когнитивного статуса пациентов: отмечаются повышение внимания, улучшение памяти и речевой активности, а также уменьшение выраженности астенического синдрома. По данным нейрофункциональных исследований (НЭК), ксенонотерапия способствует повышению адаптивных возможностей центральной нервной системы, оптимизации функциональной активности и стабилизации показателей внутреннего гомеостаза.

Литература

1. Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные представления о механизмах развития и лечении // Consilium medicum. – 2006. – № 8 (8). – С. 72–79. [Levin O.S. Discirculatory encephalopathy: current understanding of pathogenesis and treatment // Consilium Medicum. – 2006. – No 8 (8). – P. 72–79. In Russian].
2. Федин А.И. и др. Дисфункция эндотелия, сосудистое воспаление и окислительный стресс у пациентов с хронической ишемией мозга при стенозах внутренних сонных артерий // Лечебное дело. – 2018. – № 1. – С. 66–71. [Fedin A.I. et al. Endothelial dysfunction, vascular inflammation and oxidative stress in patients with chronic cerebral ischemia due to internal carotid artery stenosis // Lechebnoe Delo. – 2018. – No 1. – P. 66–71. In Russian].
3. Virani S.S. et al. Heart disease and stroke statistics – 2021 update: a report from the American Heart Association // Circulation. – 2021. – V. 143. – No 8. – P. e254–e743. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000950.

4. Захаров В.В. Современные представления о хронической недостаточности мозгового кровообращения // РМЖ. – 2014. – № 16. – С. 1188–1192. [Zakharov V.V. Current understanding of chronic cerebral blood flow insufficiency // RMJ. – 2014. – No 16. – P. 1188–1192. In Russian].
5. Шпичко А.И. и др. Эффекты ксенона в отношении маркеров нейровоспаления: проспективное пилотное исследование // Нейромедицинский портал. – 2023. – № 2. [Shpichko A.I. et al. Xenon effects on neuroinflammation markers: a prospective pilot study // Neuromedical Portal. – 2023. – No 2. In Russian].
6. Zhang M. et al. The neuroprotective effect and possible therapeutic application of xenon in neurological diseases // J. Neurosci. Res. – 2021. – V. 99. – No 12. – P. 3274–3283. DOI: 10.1002/jnr.24958.
7. Blatteau J.E. et al. Xenon blocks neuronal injury associated with decompression // Scientific Reports. – 2015. – V. 5. – P. 15093. DOI: 10.1038/srep15093.
8. Ma D. et al. Xenon attenuates cardiopulmonary bypass-induced neurologic and neurocognitive dysfunction in the rat // Anesthesiology. – 2003. – V. 98. – No 3. – P. 690–698. DOI: 10.1097/00000542-200303000-00017.
9. Wilhelm S. et al. Effects of xenon on in vitro and in vivo models of neuronal injury // Anesthesiology. – 2002. – V. 96. – No 6. – P. 1485–1491.
10. Dingley J. et al. Xenon provides short-term neuroprotection in neonatal rats when administered after hypoxia-ischemia // Stroke. – 2006. – V. 37. – No 2. – P. 501–506.
11. Соколова Л.П. и др. Метаболизм мозга по данным нейроэнергокартирования при когнитивных расстройствах различного генеза // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2012. – № 2. – С. 8–12. [Sokolova L.P. et al. Brain metabolism by neuroenergy mapping in cognitive disorders of various genesis // Kreml Medical Journal. Clinical Bulletin. – 2012. – No 2. – P. 8–12. In Russian].
12. Соколова Л.П. Функциональная активность мозга и нейрометаболизм при когнитивных нарушениях различного генеза // Фундаментальные исследования. – 2011. – Т. 11. – С. 131–136. [Sokolova L.P. Brain functional activity and neurometabolism in cognitive disorders of various genesis // Fundamental Research. – 2011. – V. 11. – P. 131–136. In Russian].
13. Шмырев В.И. и др. Ведение пациентов с хронической ишемией головного мозга // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2014. – Т. 22. – № 11. – С. 802–807. [Shmyrev V.I. et al. Management of patients with chronic cerebral ischemia // RMJ. Medical Review. – 2014. – V. 22. – No 11. – P. 802–807. In Russian].
14. Шмырев В.И. и др. Перфузионная компьютерная томография в диагностике цереброваскулярной патологии // Врач. – 2011. – № 7. – С. 2–4. [Shmyrev V.I. et al. Perfusion computed tomography in diagnosis of cerebrovascular pathology // Vrach. – 2011. – No 7. – P. 2–4. In Russian].