Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2020, т. 120, № 5, с. 131-137
https://doi.org/10.17116/jnevro2020120051131

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2020, vol. 120, no 5, pp. 131-137
https://doi.org/10.17116/jnevro2020120051131

Стресс-индуцированные расстройства

© Р.Г. ЕСИН[1,2], О.Р. ЕСИН[2], А.Р. ХАКИМОВА[1-

[1]Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Россия;
[2]ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия

Резюме

Обзор посвящен заболеваниям и состояниям, являющимся последствиями острого и хронического стресса. Авторы освещают патогенез стресс-индуцированных расстройств с позиций нарушения баланса между стресс-реализующими и стресс-лимитирующими системами (симпатическая и парасимпатическая нервные системы). Рассмотрено влияние острого и хронического стресса на кардиоваскулярную, респираторную, иммунную системы, вклад стресса в патогенез заболеваний кожи, желудочно-кишечного тракта, постинсультных расстройств, головных болей и головокружения. Авторы освещают роль гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) как основного медиатора стресс-лимитирующих систем в обеспечении защиты нервной системы и органов-мишеней от повреждающего действия острого и хронического стресса. Авторы рекомендуют аналог ГАМК — аминофенилмасляной кислоты гидрохлорид — как препарат, оказывающий протективное воздействие на органы и системы, подвергающиеся негативному влиянию острого и хронического стресса. Аминофенилмасляной кислоты гидрохлорид (Анвифен) успешно применяется как у взрослых, так и у детей, имеет хорошую переносимость, не имеет значимых лекарственных взаимодействий и побочных эффектов.

Ключевые слова: *стресс, стрессоры, аминофенилмасляной кислоты гидрохлорид, анвифен.*

Информация об авторах:
Есин Р.Г. — https://orcid.org/0000-0001-6762-8845
Есин О.Р. — https://orcid.org/0000-0003-4244-4446
Хакимова А.Р. — https://orcid.org/0000-0001-9986-3217

Как цитировать:
Есин Р.Г., Есин О.Р., Хакимова А.Р. Стресс-индуцированные расстройства. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(5):131–137. https://doi.org/10.17116/jnevro2020120051131

Stress-induced disorders

© R.G. ESIN[1,2], O.R. ESIN[2], A.R. KHAKIMOVA[1]

[1]Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia;
[2]Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, Russia

Abstract

The review analyses the diseases and conditions caused by acute and chronic stress. The authors describe the pathogenesis of stress-induced disorders from the perspective of imbalance between stress-realizing and stress-limiting systems (sympathetic and parasympathetic nervous systems). The effects of acute and chronic stress on the cardiovascular, respiratory, and immune systems, the contribution of stress to the pathogenesis of skin diseases, the gastrointestinal tract, post-stroke disorders, headaches, and dizziness are considered. The authors highlight the role of gamma-aminobutyric acid (GABA) as the main mediator of stress-limiting systems in protecting the nervous system and target organs from the damaging effects of acute and chronic stress. The authors recommend aminophenylbutyric acid hydrochloride, an analogue of GABA, as a drug with protective effect on organs and systems that are exposed to the negative effects of acute and chronic stress. Aminophenylbutyric acid hydrochloride (anvifen) is successfully used in both adults and children, has good tolerance, has no significant drug interactions and side-effects.

Keywords: *stress, stressors, aminophenylbutyric acid hydrochloride, anvifen.*

Information about authors:
Esin R.G. — https://orcid.org/0000-0001-6762-8845
Esin O.R. — https://orcid.org/0000-0003-4244-4446
Khakimova A.R. — https://orcid.org/0000-0001-9986-3217

To cite this article:
Esin RG, Esin OR, Khakimova AR. Stress-induced disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(5):131–137. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro2020120051131

Автор, ответственный за переписку: Есин Радий Германович — e-mail: radyesin@gmail.com

Corresponding author: Esin R.G. — e-mail: radyesin@gmail.com

Вероятно, немного найдется биологических терминов, так часто произносимых людьми, как «стресс» и его производные. Несмотря на высокую частоту констатации факта стрессовых событий у пациентов, практикующие врачи с недостаточным вниманием относятся к стрессорам как факторам, способным инициировать или усугублять соматическое заболевание или неврологическую дисфункцию.

Термин «стресс» означает ответ (реакцию) живого организма на любое внешнее или внутреннее воздействие, вызывающее нарушение гомеостаза. Стрессорами называют факторы, вызывающие нарушение гомеостаза, которые могут быть экзогенными (факторы окружающей среды, в том числе информация) или эндогенными. В ответ на стрессоры активируются стресс-реализующие и стресс-лимитирующие системы. Стресс-реализующая система представлена нейронами, секретирующими кортикотропин-рилизинг-гормон; аргинин-вазопрессин; катехоламины (в основном норадреналин). Основная стресс-лимитирующая система реализует свои эффекты через секрецию гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и эндогенные опиоиды [1].

При сбалансированной работе этих систем ответ организма будет адекватен дестабилизирующему воздействию по силе и длительности (биологически положительный стресс). При снижении активности стресс-лимитирующей системы поддержание гомеостаза будет неполноценным (стадия биологически негативного стресса или дезадаптации) с возможным переходом в следующую стадию устойчивой патологии [2].

Стресс-индуцированные расстройства (как устойчивая патология) могут встречаться в иммунологии (повышение риска развития любых заболеваний), в кардиологии и ангионеврологии (артериальная гипертензия, аритмия, гиперкоагуляция, усугубление атеросклероза), мануальной медицине (мышечное напряжение, сопровождающееся головной болью, болью в шее и спине), гастроэнтерологии (язвенная болезнь желудка, рефлюксная болезнь, синдром раздраженного кишечника, колит), дерматологии (акне, псориаз, атопический дерматит), пульмонологии (астма, хроническая обструктивная болезнь легких).

Ответ на стрессоры опосредуется одновременной активацией симпатической нервной системы (СНС) и парасимпатической нервной системы (ПНС) в реципрокных отношениях (симпатовагальный баланс) [3]. Кратковременная стрессовая ситуация завершается восстановлением гомеостаза. При хроническом действии стрессоров в течение дней и месяцев возникает дисфункция вегетативной нервной системы (ВНС), снижается ее способность контролировать стресс, происходит непредсказуемое усиление ответа на стрессоры, снижается контроль нейроэндокринной реакции [4], нарушается адаптация, развивается стресс-индуцированная патология [5].

Возраст, особенности питания, курение табака, злоупотребление алкоголем, психологические факторы являются хроническими кумулятивными стрессорами, нарушающими работу ВНС и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, приводящими к гиперсекреции катехоламинов и кортизола, повреждающих ткани-мишени с развитием артериальной гипертензии, гипергликемии, дислипидемии. Эти метаболические нарушения как «вторичные стрессоры» нарушают функцию ВНС, вызывая формирование новых патологических каскадов [3].

Говоря о кардиоваскулярных последствиях стресса как примере устойчивой стресс-индуцированной патологии, следует подчеркнуть диагностическую значимость определения вариабельности сердечного ритма (ВСР). ВСР является информативным показателем адекватности регуляторных механизмов ВНС и рассматривается не только как кардиологический показатель, но и как предиктор ишемического инсульта. Нарушение ВСР коррелирует с высоким риском развития инсульта у взрослых, но установлена и обратная зависимость: некоторые типы локализации инсульта (правая островковая зона, бассейн правой средней мозговой артерии, теменная и лобная область) коррелируют с высоким риском вторичной кардиальной дисфункции, фибрилляции предсердий (ФП), ишемии миокарда. Обширный инсульт, являясь более сильным эндогенным стрессором, чем лакунарный инфаркт, обусловливает больший уровень катехоламинов с постинсультным снижением ВСР, большую тяжесть инсульта, ранних и поздних осложнений и смертность [6].

Метаанализ 44 исследований, включавших 5760 пациентов, перенесших инсульт, показал, что при клиническом интервью тревожное расстройство диагностировано у 18% пациентов, а при использовании рейтинговых шкал — у 25%. Обобщенная частота тревоги возрастает с течением времени от момента инсульта (от 20% в 1-й месяц до 24% через 6 мес после инсульта) [7]. Похожие данные получены другими исследователями: после инсульта или транзиторной ишемической атаки тревожное расстройство развилось у 22% пациентов [8]. Авторы, изучающие проблему, едины во мнении, что постинсультная депрессия и даже депрессия после транзиторной ишемической атаки — частое явление, инвалидизирующее пациента и являющееся независимым предиктором худшего исхода. Причинами ухудшения прогноза является то, что тревога и депрессия снижают приверженность пациента лечению: отказ от курения, ограничение приема алкоголя, регулярные физические нагрузки, диета, когнитивный тренинг и т.п. Не устраненные тревожность и депрессия обусловливают многослойные нарушения гомеостаза, многие из которых являются непосредственными причинами как первичного, так и повторного инсульта, о чем будет сказано далее. Поиск оптимальной стратегии лечения тревоги после инсульта является актуальной клинической задачей.

ФП пятикратно увеличивает риск ишемического инсульта [9]. Установлено, что легочная вена в месте генерации импульсов при ФП имеет высокую иннервацию симпатическими и парасимпатическими волокнами. Исследования ВСР показали ключевую роль ВНС с доминированием СНС в возникновении, развитии и поддержании ФП [10]. Классическое лечение ФП включает назначение бета-блокаторов, обладающих противострессорным эффектом за счет подавления СНС [11], но с точки зрения физиологии стресса целесообразным является также назначение ГАМКергических препаратов, особенно при пароксизмальной форме ФП, так как клиническая практика авторов показала, что тревожное расстройство — сильный провокатор пароксизма ФП, а это объясняет эффективность Анвифена в профилактике ФП при пароксизмальной форме заболевания у тревожных пациентов.

Пожилой возраст является фактором накопления стрессовых событий и может рассматриваться как стрессор, приводящий к нарушению функции ВНС [12]. Тревога и депрессия у пожилых, ассоциированные с дисфункцией ВНС, обусловлены также возрастными изменениями в нервной системе. Многие клинические симптомы вызваны доми-

нированием активности СНС и снижением активности ПНС, что приводит к неадекватной реакции на физиологические стрессоры, подтверждающейся худшими показателями ВСР у пожилых, чем у молодых [13].

Тревога у пожилых является важнейшим фактором нарушения сна, а уменьшение длительности сна приводит к нарушению работы глиально-лимфатической системы, накоплению метаболитов, являющихся маркерами болезни Альцгеймера [14] и других деменций, в том числе деменции при сахарном диабете. Важнейшим условием нормальной работы глиально-лимфатической системы является полноценный сон. Анвифен, устраняя тревогу, способствует восстановлению нормальной продолжительности сна, не вызывая дневной сонливости. Рекомендуется принимать Анвифен вечером перед сном и при ночных пробуждениях, которые являются признаками тревожного расстройства. Важно отметить, что сочетание транквилизирующего действия Анвифена с активирующим эффектом не должно рассматриваться как прямое активирующее действие препарата, способное нарушить сон, так как ГАМК не является возбуждающим медиатором. Характерными симптомами тревожного и депрессивного расстройства являются снижение настроения, переносимости физических и интеллектуальных нагрузок, астения, нарушение сна и снижение аппетита, выраженная утомляемость даже после незначительных усилий. Устранение тревоги (эффект Анвифена) возвращает пациента к более высокому уровню дневной функциональной активности за счет регресса вышеописанных симптомов астенического и тревожного расстройств.

Метаболические расстройства (гипергликемия, дислипидемия) могут быть следствиями хронического биологически негативного стресса и подтвержденными модифицируемыми факторами риска ишемического инсульта [15]. Артериальная гипертензия (эссенциальная гипертония) является следствием гиперактивности СНС, что подтверждается эффективностью бета-блокаторов [16] и изменением параметров ВСР. Нарушение баланса между СНС и ПНС является причиной стрессового воспалительного ответа, ведущего к развитию и поддержанию гипергликемии [17]. Катехоламины нарушают гликемический контроль, что делает вклад в патогенез сахарного диабета, а снижение активности ПНС — в развитие инсулинорезистентности со значительным снижением ВСР у больных диабетом [18, 19]. Дислипидемия коррелирует с повышением активности СНС и угнетением активности ПНС. Повышение уровня липопротеинов низкой плотности и общего холестерина в крови имеет сильную корреляцию с нарушениями ВСР, характерными для стресс-индуцированной симпатической гиперактивации [20]. Назначение бета-блокаторов эффективно для блокирования мишеней гиперактивной СНС (например, при артериальной гипертензии), но обоснованным является назначение препаратов, активирующих ГАМКергическую систему (Анвифен) в монотерапии или совместно с бета-блокаторами ввиду необходимости купировать стрессорный (тревожный) компонент артериальной гипертензии. Речь идет об артериальной гипертензии как проявлении тревожного расстройства (тревожно-невротическое состояние или психовегетативный синдром) вкупе с головной болью напряжения и иными симптомами, которые диагностируются как гипертоническая болезнь (эссенциальная гипертония) и не реагируют на ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, сартаны, блокаторы кальциевых каналов, но реагируют на бета-блокаторы как ингибиторы активности СНС. К сожалению, клиническая практика свидетельствует о невнимании кардиологов к стресс-индуцированному компоненту патогенеза эссенциальной артериальной гипертензии. В этой ситуации мы рекомендуем даже начинать лечение с Анвифена и препаратов магния, что у большинства пациентов приводит артериальное давление к нормальным цифрам.

Типичный ответ на стрессор — воспаление. Активация ПНС через активацию ГАМК-системы способна подавить тканевое воспаление, оказывая превентивное и терапевтическое воздействие при сосудистой патологии, а холинергические эфференты блуждающего нерва эффективно подавляют провоспалительные цитокины [21, 22].

Важным фактором риска любых сосудистых событий является стресс-индуцированная гиперкоагуляция, эволюционный смысл которой — защита от фатального кровотечения при травмах в ситуациях «борьбы и бегства» [23]. При доминировании СНС (биологически-отрицательный стресс) возникает гиперкоагуляция с последующими венозными и артериальными тромбозами. Лица с атеросклерозом и снижением антикоагулянтной функции эндотелия наиболее уязвимы в плане острых коронарных событий в течение 2 ч после сильной эмоциональной нагрузки [24]. Стресс-индуцированные изменения гемостаза включают повышение уровня фибриногена, D-димера, факторов VII, VIII, XII, активности тканевого активатора плазминогена, активацию тромбоцитов, снижение активированного частичного тромбопластинового времени [23]. Этот факт, к сожалению, игнорируется большинством интернистов, соответственно отсутствуют врачебные рекомендации для снижения последствия отрицательного стресса (ГАМКергические средства, например Анвифен).

Желудочно-кишечный тракт стресс-чувствителен, а стрессоры могут нарушать желудочную секрецию, моторику кишечника, проницаемость слизистой оболочки и ее барьерную функцию, микробиоту, висцеральную чувствительность и кровоток в слизистой оболочке. Катехоламины могут изменять рост, подвижность и вирулентность патогенной и условно-патогенной флоры (например, *E.coli*, *C.jejuni*), влиять на исходы инфекционных заболеваний, вызванных этими бактериями [25]. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь является дебютом стрессорного (тревожного) расстройства, а редукция стресса уменьшает симптомы заболевания [26]. В этой ситуации назначение прокинетиков (блокаторы рецепторов дофамина) выглядит менее оправданным (вызывают гиперлактинемию, экстрапирамидные расстройства, аритмии), чем активаторов ГАМКергической системы.

Стрессоры могут инициировать язвенную болезнь желудка, снижая защиту желудка и двенадцатиперстной кишки за счет изменения секреции кислоты, снижение кровотока в слизистой оболочке, снижение секреции HCO_3, реабсорбции кислоты, угнетения репарации поврежденной слизистой оболочки, нарушения моторики желудка. Отдельными формами являются острые стрессовые язвы у пациентов отделений реанимации [25].

Стрессоры могут индуцировать колит *de novo* или провоцировать обострение имеющегося колита активацией оксидативного повреждения, тучных клеток, нарушения функции кишечного барьера, активацией бактериальной флоры с последующей ее адгезией и транслокацией из-за повышения проницаемости кишечного барьера. Послед-

ний фактор может активировать иммунный ответ и развитие острого колита [27, 28].

Типичное стресс-индуцированное заболевание — синдром раздраженного кишечника с частотой распространения в популяции 10—20%, который диагностируется при исключении органических причин и характеризуется периодами обострения и ремиссии. Наиболее частые симптомы: диарея, запоры, боль в животе и вздутие [29].

Кожа также является стресс-чувствительным органом. Острый стресс может вызывать перераспределение лимфоцитов из крови в кожу для повышения местного иммунитета, что является реакцией адаптации. Хронический стресс подавляет иммунопротекцию, повышает восприимчивость к инфекциям и обостряет некоторые аллергические и воспалительные заболевания кожи [30]. В эксперименте хронический стресс значительно ускоряет развитие опухолей кожи под действием ультрафиолета из-за снижения количества Т-лимфоцитов в коже и нарушения клеточного иммунитета [31].

Стресс может быть как следствием псориаза у пациента, так и причиной обострений [32]. Провоспалительные цитокины, избыточно экспрессируемые при псориазе, могут активировать гипоталамо-гипофизарную ось, что формирует порочный круг. Стрессоры подавляют активность гипоталамо-гипофизарной оси, снижая ответ на кортизол, и вызывают гиперпродукцию провоспалительных цитокинов.

Патогенез акне рассматривается как следствие колонизации кожи анаэробными бактериями, повышения секреции сальных желез, воспаления и гиперкератоза. Обследование студентов показало значимую ассоциацию акне и уровня стресса [33]. Кортикоторопин-рилизинг-гормон усиливает липогенез в сальных железах, активируя ключевой фермент процесса, индуцирует синтез цитокинов (интерлейкины-6, -11) кератиноцитами, активируя воспаление. В коже лица имеется значительное количество тонких нервных волокон, содержащих субстанцию Р, вокруг сальных желез и в областях акне. Субстанция Р может активировать пролиферацию сальных желез, индуцировать экспрессию гена PPAR-γ, играющего ключевую роль в стимуляции себоцитов, активации синтеза провоспалительных цитокинов, включая интерлейкины-6, -11 и фактор некроза опухоли альфа [34].

Атопический дерматит — хроническое или рецидивирующее заболевание кожи, часто сопровождающееся зудом и экземой. В его развитии ключевую роль играет нарушение барьерной функции кожи. Атопический дерматит и стресс образуют порочный круг: пациенты испытывают тревогу и депрессию, которые усугубляют атопический дерматит [35]. Стресс может влиять на барьерную функцию кожи, проницаемость и гомеостаз, что обусловливает сенсибилизацию к аллергенам и микрофлоре, увеличение трансэпидермальной потери воды и снижение порога зуда, а гиперактивность симпатико-адреналовой системы способствует хронизации атопического дерматита [36].

Говоря о стресс-индуцированных реакциях респираторной системы, следует отметить, что значимые дневные стрессоры ассоциированы с учащением ночных приступов астмы у детей [37]. Психологический стресс может влиять на астму через иммунную систему, цитокиновый паттерн и клеточный компонент иммунитета. Семья и близкое окружение могут быть источником потенциальных стрессоров. Дети, ухаживающие за больным членом семьи, имеют более тяжелое течение бронхиальной астмы. Для детей с тяжелой астмой психологическая поддержка и стресс-протекция являются важнейшими условиями лечения и профилактики [38]. У взрослых с бронхиальной астмой после стрессорной задачи значимо снижаются дыхательный объем, скорость вдоха, минутная вентиляция легких, участие грудной клетки и реберно-абдоминальная асинхронность [39]. Ярким представителем стресс-индуцированной дыхательной дисфункции является психогенное диспноэ у детей и взрослых, недостаточно оцениваемое врачами как один из первых признаков тревоги, имеющий значительное влияние на ухудшение прогноза соматического заболевания [40]. Лечение, направленное на снижение тревожности (активацию стресс-лимитирующих систем), вероятно, может снизить частоту обострений бронхиальной астмы и другие проявления стресс-индуцированной патологии респираторной системы.

В контексте затронутой темы следует подчеркнуть, что тревожное расстройство встречается у 15—20% детей и подростков. Это расстройство может повышать риск суицидальных действий, смертности, соматической заболеваемости и быть предиктором генерализованного тревожного расстройства, депрессии и злоупотребления легальными и нелегальными средствами в более зрелом возрасте [41]. Соматическая презентация тревоги может включать нарушение толерантности к физическим и интеллектуальным нагрузкам, метеочувствительность, раздражительность, боль в животе и грудной клетке (симптомы, зачастую диагностируемые как «синдром вегетативной дистонии», «астенический синдром», «психовегетативный синдром», «тревожно-невротическое состояние»). Частой клинической маской тревоги являются хроническая боль различной локализации (головная боль, боль в спине, в грудной клетке, широко распространенная боль) [42]. У детей и подростков можно использовать соответствующие опросники, позволяющие диагностировать тревогу начиная с 6-летнего возраста, а хорошо зарекомендовавшим себя средством для лечения тревоги у детей и взрослых является Анвифен.

Возвращаясь к физиологии стресса, следует подчеркнуть, что ведущим трансмиттером стресс-лимитирующих систем является ГАМК, обладающая полимодальным нейро- и органопротективным действиями: антигипертензивным, антидиабетическим, противораковым, антиоксидантным, противовоспалительным, противомикробным, противоаллергическим. Эволюционирование стресс-лимитирующих систем привело к тому, что ГАМК способна подавлять нейродегенеративные процессы, улучшать память и другие когнитивные функции, оказывать антидепрессивный эффект, активируя моноаминергические системы гиппокампа, положительно влиять на сон (укорочение латентного периода сна, повышение длительности медленного сна), вызывать релаксацию, снижение тревоги, модуляцию иммунного ответа при стресс-индуцированных расстройствах, замедлять когнитивное снижение, ассоциированное с деменцией у пожилых, а в эксперименте — улучшать когнитивные функции и активировать нейропластичность на скополаминовой и алкогольной модели деменции у мышей, повышать уровень в крови мозгоспецифического нейротрофического фактора, что ассоциировано со снижением риска деменции и болезни Альцгеймера у женщин среднего возраста, угнетать активность ангиотензинпревращающего фермента, эффективно снижать артериальное давление у взрослых с умеренной артериальной гипертензией. ГАМК ингибирует системное воспаление, подавляя продукцию провоспалительных медиаторов

и снижая выраженность симптомов воспаления за счет угнетения экспрессии индуцируемой синтазы оксида азота, интерлейкина-1β, фактора некроза опухоли α [43].

Оптимальным средством для повышения активности стресс-лимитирующих систем являются синтетические аналоги ГАМК. Аминофенилмасляной кислоты гидрохлорид (АФМКГ) синтезирован и введен в клиническую практику в Советском Союзе в 1960-х годах. Он имеет структурное сходство с ГАМК, а за счет фенильного кольца хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер. Механизм действия АФМКГ: стимуляция рецепторов ГАМК-В и в меньшей степени ГАМК-А (транквилизирующее действие), стимуляция рецепторов дофамина (антидепрессантоподобное действие) [44].

Анвифен — АФМКГ, выпускаемый в желатиновых капсулах, имеет две дозировки — 50 и 250 мг в капсуле. Назначается детям в возрасте 3—8 лет по 125 мг до 3 раз в день, детям 8—14 лет по 250 мг 3 раза в день, детям старше 14 лет и взрослым по 250—500 мг 3 раза в день (максимальная однократная доза 750 мг, для лиц старше 60 лет 500 мг). Наличие формы для применения у детей (50 мг) выгодно отличает Анвифен от аналогов [45].

Использование Анвифена у пожилых чрезвычайно важно и актуально ввиду высокой распространенности тревожного расстройства, отягчающего течение любого соматического заболевания. Анвифен у людей пожилого возраста не вызывает угнетения центральной нервной системы, мышечно-расслабляющее последействие чаще всего отсутствует [45], что выгодно отличает его от бензодиазепинов и барбитуратов, часто используемых для лечения тревожного расстройства. Кроме того, бензодиазепины и барбитураты могут усугублять ночное апноэ и усиливать атаксию. Именно отсутствие седативного и миорелаксирующего эффекта позволяет использовать Анвифен при ночной тревоге, в частности у пожилых, не увеличивая риск атаксии и нарушений равновесия.

Анвифен эффективен при лечении церебрастенического синдрома у детей, который по сути является проявлением тревожного расстройства [46], и так называемых невротических расстройств [47], которые также являются проявлениями стресс-индуцированных заболеваний. Основанием для назначения Анвифена в данных клинических ситуациях является тот факт, что он «уменьшает вазовегетативные симптомы (в том числе головную боль, ощущение тяжести в голове, нарушение сна, раздражительность, эмоциональную лабильность)» [45], которые по своей природе являются признаками тревожного расстройства.

Наш опыт показал высокую эффективность Анвифена при лечении головной боли напряжения, сочетающейся с астеническими и тревожно-невротическими симптомами, у детей и подростков с хорошей переносимостью и отсутствием побочных эффектов [48, 49], у взрослых со стресс-индуцированной головной болью напряжения [50].

Необходимо напомнить, что постуральное фобическое головокружение (причиной которого является тревожное расстройство)— вторая по частоте причина жалоб пациентов на головокружение [51], но, как правило, игнорируется врачами-неврологами и врачами общей практики, незнакомыми с диагностическими критериями заболевания, и лечится под маской «хронической церебральной ишемии в вертебробазилярном бассейне». Постуральное фобическое головокружение, как правило, развивается у пациентов, перенесших расстройство равновесия или баланса тела любой этиологии, а нарушение равновесия является одним из сильнейших эндогенных стрессоров человека, приводящим к развитию тревожного или тревожно-депрессивного расстройства, затем формируется порочный круг с превалированием и усугублением тревожного и фобического компонентов, который эффективно предупреждается и лечится Анвифеном [52].

Стресс-индуцированный компонент в большей или меньшей степени сопутствует любому соматическому заболеванию, отягчая и видоизменяя его течение. Серьезным недостатком практической медицины является гиподиагностика тревожных и депрессивных расстройств, начиная с педиатрической сети, что вызывает прогрессирующее ослабление с возрастом стресс-лимитирующей ГАМКергической системы, усугубление имеющегося соматического заболевания или развитие нового. Анвифен является эффективным и безопасным препаратом, активирующим механизмы противострессорной защиты, с хорошей переносимостью и длительной положительной историей применения его в отечественной медицине.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Пшенникова М.Г. *Стресс: регуляторные системы и устойчивость к стрессорным повреждениям*. В кн. под ред. Г.Н. Крыжановского Дизрегуляционная патология: Руководство для врачей и биологов. М.: Медицина, 2002;307-328.
Pshennikova MG. S*tress: regulatory systems and resistance to stress damage*. In: Kryzhanovskij GN. ed. Dizreguljacionnaja patologija: Rukovodstvo dlja vrachej i biologov. M.: Medicina, 2002;307-328. (In Russ.).
2. Хананашвили М.М. *Биологически положительный и отрицательный психогенный (информационный) стресс*. В кн. под ред. Г.Н. Крыжановского Дизрегуляционная патология: Руководство для врачей и биологов. М.: Медицина: 2002;294-306.
Khananashvili MM. *Biologically positive and negative psychogenic (informational) stress*. In: Kryzhanovskij GN. ed. Dizreguljacionnaja patologija: Rukovodstvo dlja vrachej i biologov. M.: Medicina: 2002;294-306. (In Russ.).
3. Chrousos GP. Stress and disorders of the stress system. *Nat Rev Endocrinol*. 2009;5(7):374-381.
https://doi.org/10.1038/nrendo.2009.106
4. Koolhaas JM, Bartolomucci A, Buwalda B, de Boer SF, Flugge G, Korte SM, Meerlo P, Murison R, Olivier B, Palanza P, Richter-Levin G, Sgoifo A, Steimer T, Stiedl O, van Dijk G, Wöhr M, Fuchs E. Stress revisited: a critical evaluation of the stress concept. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011;35(5):1291-1301.
https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.02.003
5. Kloet ER, Joëls M, Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci*. 2005;6(6):463-475.
https://doi.org/10.1038/nrn1683
6. Guan L, Collet JP, Mazowita G, Claydon VE. Autonomic Nervous System and Stress to Predict Secondary Ischemic Events after Transient Ischemic Attack or Minor Stroke: Possible Implications of Heart Rate Variability. *Front. Neurol*. 2018;9: 45-49.
https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00090

7. Burton CAC, Murray J, Holmes J, Astin F, Greenwood D, Knapp P. Frequency of Anxiety after Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *International Journal of Stroke*. 2013;8(7):545-559. https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2012.00906.x
8. Chun H-YY, Whiteley WN, Dennis MS, Mead GE, Carson AJ. Anxiety After Stroke. *Stroke*. 2018;49(3):556-564. https://doi.org/10.1161/strokeaha.117.020078
9. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study. *Stroke*. 1991;22:983-988. https://doi.org/10.1161/01.str.22.8.983
10. Shen MJ, Choi E-K, Tan AY, Lin S-F, Fishbein MC, Chen LS, Chen PS. Neural mechanisms of atrial arrhythmias. *Nat Rev Cardiol*. 2012;9(1):30-39. https://doi.org/10.1038/nrcardio.2011.139
11. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Kay GN, Le Huezey J-Y, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann LS. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2011;123(10):e269-e367. https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318214876d
12. Marigold JRG, Arias M, Vassallo M, Allen SC, Kwan JS. Autonomic dysfunction in older people. *Rev Clin Gerontol*. 2010;21(1):28-44. https://doi.org/10.1017/s0959259810000286
13. Stein PK, Barzilay JI, Chaves PHM, Domitrovich PP, Gottdiener JS. Heart rate variability and its changes over 5 years in older adults. *Age Ageing*. 2009;38(2):212-218. https://doi.org/10.1093/ageing/afn292
14. Rasmussen MK, Mestre H, Nedergaard M. The glymphatic pathway in neurological disorders. *Lancet Neurol*. 2018;17(11):1016-1024. https://doi.org/10.1016/s1474-4422(18)30318-1
15. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, Fang MC, Fisher M, Furie KL, Heck DV, Johnston C, Kasner SE, Kittner SJ, Mitchell PH, Rich MW, Richardson DJ, Schwamm LH, Wilson JA, on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(7):2160-2236. https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000024
16. Wiysonge CS, Bradley HA, Volmink J, Mayosi BM, Opie LH. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;8:1-77. https://doi.org/10.1002/14651858.cd002003.pub4
17. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest*. 2005;115(5):1111-1119. https://doi.org/10.1172/jci25102
18. Schlaich M, Straznicky N, Lambert E, Lambert G. Metabolic syndrome: a sympathetic disease? *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(2):148-158. https://doi.org/10.1016/s2213-8587(14)70033-6
19. Tarvainen MP, Laitinen TP, Lipponen JA, Cornforth DJ, Jelinek HF. Cardiac autonomic dysfunction in type 2 diabetes — effect of hyperglycemia and disease duration. *Front Endocrinol*. 2014;5(AUG):1-9. https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00130
20. Christensen J, Toft E, Christensen M, Schmidt E. Heart rate variability and plasma lipids in men with and without ischaemic heart disease. *Atherosclerosis*. 1999;145:181-186. https://doi.org/10.1016/s0021-9150(99)00052-0
21. Kataoka Y, Niwa M, Yamashita K, Taniyama K. GABA receptor function in the parasympathetic ganglia. *Jpn J Physiol*. 1994;44(Suppl 2):S125-129. PubMed PMID: 7752515
22. Black PH. The inflammatory response is an integral part of the stress response: implications for atherosclerosis, insulin resistance, type II diabetes and metabolic syndrome X. *Brain Behav Immun*. 2003;17(5):350-364. https://doi.org/10.1016/s0889-1591(03)00048-5
23. Von Känel R. Acute mental stress and hemostasis: When physiology becomes vascular harm. *Thrombosis Research*. 2015;135:S52-S55. https://doi.org/10.1016/s0049-3848(15)50444-1
24. Austin A, Wissmann T, von Kanel R. Stress and Hemostasis: An Update. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2013;39(08):902-912. https://doi.org/10.1055/s-0033-1357487
25. Mayer EA. The neurobiology of stress and gastrointestinal disease. *Gut*. 2000;47:861-869. https://doi.org/10.1136/gut.47.6.861
26. Mizyed I, Fass SS, Fass R. Review article: gastro-oesophageal reflux disease and psychological comorbidity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29(4):351-358. https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03883.x
27. Singh S, Graff LA, Bernstein CN. Do NSAIDs, Antibiotics, Infections, or Stress Trigger Flares in IBD? *Am J Gastroenterol*. 2009;104(5):129. https://doi.org/10.1038/ajg.2009.15
28. Bailey MT, Dowd SE, Galley JD, Hufnagle AR, Allen RG, Lyte M. Exposure to a social stressor alters the structure of the intestinal microbiota: Implications for stressor-induced immunomodulation. *Brai Behavior Immun*. 2011;25(3):397-407. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2010.10.023
29. Khan S, Chang L. Diagnosis and management of IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7(10):565-581. https://doi.org/10.1038/nrgastro.2010.137
30. Dhabhar FS. Enhancing versus Suppressive Effects of Stress on Immune Function: Implications for Immunoprotection versus Immunopathology. *All Asth Clin Immun*. 2008;4(1):2. https://doi.org/10.1186/1710-1492-4-1-2
31. Parker J, Klein SL, Mc Clintock MK, Morison WL, Ye X, Conti CJ, Peterson N, Nousari CH, Tausk FA. Chronic stress accelerates ultraviolet-induced cutaneous carcinogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51(6):919-922. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2004.08.042
32. Verhoeven EW, Kraaimaat FW, Jong EM, Schalkwijk J, van de Kerkhof PC, Evers AWM. Effect of daily stressors on psoriasis: a prospective study. *J. Invest. Dermatol*. 2009;129(8):2075-2077. https://doi.org/10.1038/jid.2008.460
33. Chiu A, Chon SY, Kimball AB. The response of skin disease to stress: Changes in the Severity of Acne Vulgaris as Affected by Examination Stress. *Arch Dermatol*. 2003;139(7):897-900. https://doi.org/10.1001/archderm.139.7.897
34. Epel ES, Blackburn EH, Lin J, Dhabhar FS, Adler NE, Morrow JD, Cawthon RM. Accelerated telomere shortening in response to life stress. *Proc Natl Acad Sci U.S.A*. 2004;101(49):17312-17315. https://doi.org/10.1073/pnas.0407162101
35. Oh SH, Bae BG, Park CO, Noh JY, Park IH, Wu WH, Lee KH. Association of Stress with Symptoms of Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 2010;90(6):582-588. https://doi.org/10.2340/00015555-0933
36. Manni M, Maestroni GJM. Sympathetic nervous modulation of the skin innate and adaptive immune response to peptidoglycan but not lipopolysaccharide: Involvement of β-adrenoceptors and relevance in inflammatory diseases. *Brain Behav Immun*. 2008;22(1):80-88. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2007.06.016
37. Horner CC, Dula C, Bacharier LB, Garbutt JM, Gonzalez C, Deych E, Shannon WD, Strunk RC. Daily global stress is associated with nocturnal asthma awakenings in school-age children. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(4):1196-1199.e3. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.01.054
38. Bloomberg GR, Chen E. The relationship of psychologic stress with childhood asthma. *Immunol Allergy Clin of North Am*. 2005;25(1):83-105. https://doi.org/10.1016/j.iac.2004.09.001
39. Ritz T, Simon E, Trueba AF. Stress-Induced Respiratory Pattern Changes in Asthma. *Psychosom Med*. 2011;73(6):514-521. https://doi.org/10.1097/psy.0b013e318222050d
40. Niggemann B. Rostrum: How to diagnose psychogenic and functional breathing disorders in children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21(6):895-899. https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2010.01060.x
41. Wehry AM, Beesdo-Baum K, Hennelly MM, Connolly SD, Strawn JR. Assessment and treatment of anxiety disorders in children and adolescents. *Curr Psychiatry Rep*. 2015;17(7):52. https://doi.org/10.1007/s11920-015-0591-z
42. Есин О.Р. Эпидемиология хронической боли у детей и подростков. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(5):20-24. Esin OR. The epidemiology of chronic pain in children and adolescents. *Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova*. 2018;118(5):20-24. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro20181185220
43. Ngo DH, Vo TS. An Updated Review on Pharmaceutical Properties of Gamma-Aminobutyric Acid. *Molecules*. 2019;24(15):E2678. https://doi.org/10.3390/molecules24152678
44. Lapin I. Phenibut (beta-phenyl-GABA): a tranquilizer and nootropic drug. *CNS Drug Rev*. 2001;7(4):471-481. https://doi.org/10.1111/j.1527-3458.2001.tb00211.x
45. *Инструкция по медицинскому применению препарата Анвифен*. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ca6ba9df-69d1-4e26-8f0c-8e3b46204822&t=

Instructions for medical use of the drug Anvifen. (In Russ.). https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ca6ba9df-69d1-4e26-8f0c-8e3b46204822&t=

46. Лукушкина Е.Ф., Карпович Е.И., Чабан О.Д. Амино-фенилмасляная кислота (Анвифен): клинико-фармакологические аспекты и опыт применения в детской неврологии. *Русский медицинский журнал*. 2014;1:1-4.
Lukushkina EF, Karpovich EI, Chaban OD. Amino-phenylbutyric acid (Anvifen): clinical and pharmacological aspects and experience in pediatric neurology. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2014;1:1-4. (In Russ.).
47. Зыков В.П., Комарова И.Б. Возможность использования аминофенилмасляной кислоты в практике детского невролога. *Русский медицинский журнал*. 2013;24:1166-1168.
Zykov VP, Komarova IB. The possibility of using aminophenylbutyric acid in the practice of a pediatric neurologist. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2013;24:1166-1168. (In Russ.).
48. Есин Р.Г., Есин О.Р., Шамсутдинова Р.Ф. Современные подходы к коррекции дезадаптационных (психовегетативных) расстройств у детей и подростков с головной болью напряжения. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2015;94(1):106-112.
Esin RG, Esin OR, Shamsutdinova RF. Modern approaches to the correction of maladaptive (psycho-vegetative) disorders in children and adolescents with tension headaches. *Pediatrija. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2015;94(1):106-112. (In Russ.).
49. Esin OR. Treatment of Tension-Type Headaches in Adolescents (14–15 Years Old): the Efficacy of Aminophenylbutyric Acid Hydrochloride. *Bio Nano Science*. 2018;8(1):418-422.
https://doi.org/10.1007/s12668-018-0507-6
50. Есин О.Р., Хайруллин И.Х., Есин Р.Г., Токарева Н.В. Головная боль напряжения: эффективность ГАМКергического препарата анвифен. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(2):58-61.
Esin OR, Khairullin IK, Esin RG, Tokareva NV. Tension type headache: GABA-ergic drug anvifen efficacy. *Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova*. 2016;116(2):58-61. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro20161162158-61
51. Strupp M, Brandt T. Diagnosis and treatment of vertigo and dizziness. *Dtsch Arztebl Int*. 2008;105(10):173-180.
https://doi.org/10.3238/arztebl.2008.0173
52. Есин Р.Г., Хайруллин И.Х., Мухаметова Э.Р., Есин О.Р. Персистирующее постурально-перцептивное головокружение. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(4):28-33.
Esin RG, Khairullin IK, Mukhametova ER, Esin OR. Persistent postural-perceptual dizziness. *Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova*. 2017;117(4):28-33. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro20171174128-33

Поступила 24.03.20
Received 24.03.20
Принята в печать 24.03.20
Accepted 24.03.20