

А.П. Волосовец, д.м.н., професор, С.А. Крамарев, д.м.н., професор, С.П. Кривоустов, д.м.н., професор, Т.С. Мороз, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

# Патогенетическая терапия постинфекционного астенического синдрома при вирусных заболеваниях

**При вирусных заболеваниях в период, начинающийся с момента подавления активной репликации вирусов и регрессии клинических симптомов заболевания, ведущими в патогенезе являются метаболические нарушения в организме. Главным клиническим синдромом в этот период является астенический, при этом чем тяжелее и длительнее болезнь, тем более выражено отставание метаболической ремиссии от клинической.**



А.П. Волосовец



С.А. Крамарев



С.П. Кривоустов

Астенический синдром — состояние устойчивой неадекватной усталости при повседневной активности, сопровождающееся снижением энергии, необходимой для обеспечения нормальной жизнедеятельности. Кроме постоянной усталости, клиническая картина астенического синдрома включает большую группу симптомов, среди которых имеются нарушение внимания, рассеянность, расстройство сна, снижение памяти, общей резистентности организма, аппетита, физической выносливости и работоспособности.

Для астенического синдрома характерна определенная последовательность включения систем организма в клиническую картину заболевания. Так, первыми возникают вегетативные нарушения (сердцебиение, гипергидроз, похолодание конечностей, слабость, гипертермия, гиперсаливация, изменчивые пульс и артериальное давление, дрожание пальцев и век, головокружения, мышечная слабость при минимальных физических нагрузках, диарея либо запор, метеоризм), к которым затем присоединяются сенсомоторные расстройства (перепады температуры тела, непереносимость яркого света, шума), эмоциональные нарушения в виде раздражительности, плаксивости, депрессивных состояний, агрессивности вплоть до неврастения, а затем нарушения интеллектуальной деятельности (снижение памяти, концентрации внимания). В некоторых случаях возможно возникновение болевого синдрома в виде артралгии, оссалгии, цефалгии, миалгии.

Выделяют несколько клинических форм астении. Функциональная, или первичная, астения — это самостоятельная клиническая единица, не связанная с конкретными органическими заболеваниями. Среди функциональных форм астении выделяют реактивную астению, или астенический синдром, возникающий у исходно здоровых людей при физическом, психическом, интеллектуальном перенапряжении, воздействии различных факторов. Он особенно распространен у детей, перенесших инфекционные заболевания, в частности грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции.

Астенический синдром также сопровождается различными соматическими заболеваниями (очаги хронической инфекции ЛОР-органов, хронические заболевания сердца, заболевания щитовидной железы, ожирение, бронхиальную астму, анемию, лейкозы, гастроинтестинальные, ревматологические, неврологические заболевания и др.). Если он носит психогенный характер, то, как правило, рассматривается в качестве самостоятельного заболевания (табл. 1).

Доказана патогенетическая связь астенического синдрома с большинством инфекционных заболеваний, среди них основное место занимает EBV-инфекция (С.А. Крамарев и соавт., 2008). Кроме того, имеются указания на связь астенического синдрома с хронической инфекцией вирусами Коксаки А, В. Астенический синдром могут вызывать вирусы гриппа, герпесвирусы, вирус ветряной оспы, ретровирусы, некоторые респираторные вирусы — пикорна- и аденовирусы, а также бактерии.

Органическая астения (вторичная) возникает как следствие различных соматических заболеваний и является проявлением этих заболеваний. Определяющими факторами

в ее патогенезе являются иммунная дисфункция и вторичный иммунодефицит, ассоциированные с инфекционным процессом. Не исключено развитие астенического синдрома на фоне генетических нарушений в иммунной системе.

А. David и соавт. (1988) показали, что вирусы являются неспецифическими биологическими стрессорами. Биологический эффект виремии сопровождается повышением концентрации оксикетостероидов в моче и нарушениями почечного клиренса кортизола, которые в конечном итоге влияют на азотистый обмен. Инфекционный процесс приводит к метаболическим нарушениям в организме.

Адекватная продукция макроэргических субстратов клеткой, а значит, и ее обмен веществ — тонко регулируемый процесс. Основной вклад в глобальную продукцию макроэргов (70–80% всего пула ресинтезированного АТФ и креатинфосфата) вносит система митохондриального окисления свободных жирных кислот (СЖК). Вместе с тем в цитозоле локализована достаточно мощная система аэробного гликолиза, обеспечивающая синтез 20–30% АТФ, АДФ и креатинфосфата. Обе системы продукции макроэргов находятся в тесных взаимоотношениях, подвергаются многоуровневой ауторегуляции, способствующей переключению направления преимущественного синтеза высокоэнергетических субстратов в зависимости от метаболической ситуации.

Когда происходит переключение аэробного пути окисления глюкозы на анаэробный, снижается количество молекул АТФ и креатинфосфата в клетках, развивается ацидоз с дальнейшим нарушением процессов образования и расходования энергии. В анаэробных условиях, поскольку электронных акцепторов для дыхательной цепи не хватает, НАД<sup>+</sup> (никотинамид-аденин-динуклеотид), Н<sup>+</sup> (ион водорода) и QH<sub>2</sub> (двухатомный фенол) не могут окисляться повторно. Вследствие этого останавливается не только митохондриальный синтез АТФ, но почти весь обмен веществ в митохондриальном матриксе. Главной причиной такой остановки является высокая концентрация НАДН, ингибирующая цитратный цикл и пируватдегидрогеназу. Останавливаются также процесс β-окисления и функционирование малатного челнока, зависящие от наличия свободного НАД<sup>+</sup>. Продукция АТФ при этих процессах незначительна: при образовании лактата возникают только 2 молекулы АТФ на молекулу глюкозы.

Снижение рН приводит к повреждению мембран лизосом с выходом из них ферментов и повреждению органелл клеток, в частности митохондрий. В экспериментальных исследованиях установлено, что нарушение морфофункционального состояния митохондрий неизбежно приводит к ограничению конвертации АДФ в АТФ, снижению интенсивности карнитинового и малат-аспартатного челночных механизмов, активности КФК, в том числе и митохондриальной, что сопровождается прогрессирующим снижением отношения креатинфосфат/АТФ в цитозоле. Формирующийся внутриклеточный ацидоз приводит к депрессии активности ключевых ферментов гликолиза, снижению утилизации лактата, депонированию кальция в фосфатных ловушках Кюблера-Катца, индукции оксидантного стресса и депрессии контрактильных качеств фибриллярных белков.

Кроме того, снижение митохондриальной активности и повышенный катаболизм белков и гипераммониемия приводят к поражению миофибрилл, что клинически проявляется миалгией. Накопление фосфатов приводит к электролитным нарушениям: происходит открытие калиевых каналов и выход калия из клетки, в результате чего снижается трансмембранный потенциал и возбудимость клетки. Часть аммиака выводится почками, но основным путем его метаболизма является синтез мочевины в гепатоцитах, поэтому любой фактор, стимулирующий синтез мочевины, способен уменьшать выраженность астенического

синдрома, связанного с гипераммониемией. В постинфекционный период баланс азота постепенно восстанавливается, исчезают клинические проявления активности заболевания.

Известно, что нарушения иммунного статуса нередко лежат в патогенетической основе развития астенического синдрома. Как правило, при астеническом синдроме определяется снижение показателей как клеточного, так и гуморального иммунитета. Снижается количество и пролиферативная активность Т-лимфоцитов, определяется резко выраженный дисбаланс между субпопуляциями Т-лимфоцитов (Т-супрессоры/Т-хелперы), в результате чего нарушается иммунорегуляторный индекс, снижается функция натуральных киллеров. Нередко у лиц с астеническим синдромом отмечается повышение концентрации иммунных комплексов в сыворотке крови, увеличивается спонтанная продукция интерлейкина-1, изменяется метаболическая активность моноцитов (чаще повышается).

У некоторых больных отмечается снижение уровня Т-супрессоров, активация В-клеточного звена и системы фагоцитоза, развивается дисиммуноглобулинемия. У нелеченных больных с астеническим синдромом иммунологические нарушения развиваются вплоть до депрессии Т- и В-звена и развития вторичной иммунологической недостаточности.

Терапевтические подходы к лечению астенического синдрома включают применение препаратов различных групп, среди которых растительные адаптогены (экстракт элеутерококка, женьшеня, лимонника китайского и др.), поливитамины, вегетотропные препараты, антидепрессанты, психостимуляторы, препараты с холинергическим механизмом действия, корректоры клеточного метаболизма на фоне коррекции основного заболевания.

Следует подчеркнуть, что назначение данных препаратов всегда должно быть обоснованным. Например, механизм действия адаптогенов реализуется путем повышения активности симпатической вегетативной нервной системы, что в свою очередь может приводить к ряду нежелательных побочных эффектов — повышенной нервной возбудимости, бессоннице, раздражительности. Назначение витаминных препаратов в высоких дозах может приводить к нарушению баланса между витаминами В<sub>1</sub> и В<sub>6</sub>, нарушению функции поджелудочной и щитовидной желез.

Немаловажным является проведение детоксикационной терапии, направленной на нормализацию функции печени. С целью улучшения детоксикационной работы печени применяется аминокислота L-аргинин, которая, кроме участия в синтезе белков, является одним из основных компонентов цикла мочевины (орнитиновый цикл Кребса) — основного пути обезвреживания аммиака в организме.

Следующий класс препаратов, улучшающих метаболизм, — средства, способствующие образованию энергии. К ним относятся препараты янтарной кислоты, улучшающие метаболизм цикла Кребса и способствующие оптимизации энергообразования. К этой группе можно отнести инозин, цитохром С, милдронат, креатинфосфат и др. Многие из них применяются в спортивной медицине, так как обеспечивают энергией в основном мышечную ткань.

При психогенной астении у детей лечение должно быть согласовано с детским психологом.

Учитывая вышеприведенные доказательства наличия метаболических нарушений при астеническом синдроме, особого внимания заслуживает препарат Стимол® производства компании Biocodex (Франция), обладающий дезинтоксикационными, метаболическими и энергообразующими свойствами. В состав Стимола входят две аминокислоты — L-цитруллин и малат, которые в норме всегда присутствуют в организме человека и выступают катализаторами метаболических процессов, активизируют процесс энергообразования на клеточном уровне. Введение этих веществ в организм в момент развития адаптационного

Функциональная астения (реактивная):	Органическая астения как одно из проявлений заболеваний:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• постинфекционная</li> <li>• после соматических заболеваний</li> <li>• послеоперационная</li> <li>• на фоне интенсивных физических нагрузок</li> <li>• при смене часовых поясов</li> <li>• при занятиях (работе), требующих повышенного внимания, эмоционального напряжения</li> <li>• при работе в ночные смены</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• инфекционных</li> <li>• эндокринных</li> <li>• соединительной ткани</li> <li>• онкологических</li> <li>• неврологических</li> <li>• гематологических</li> <li>• других</li> </ul>

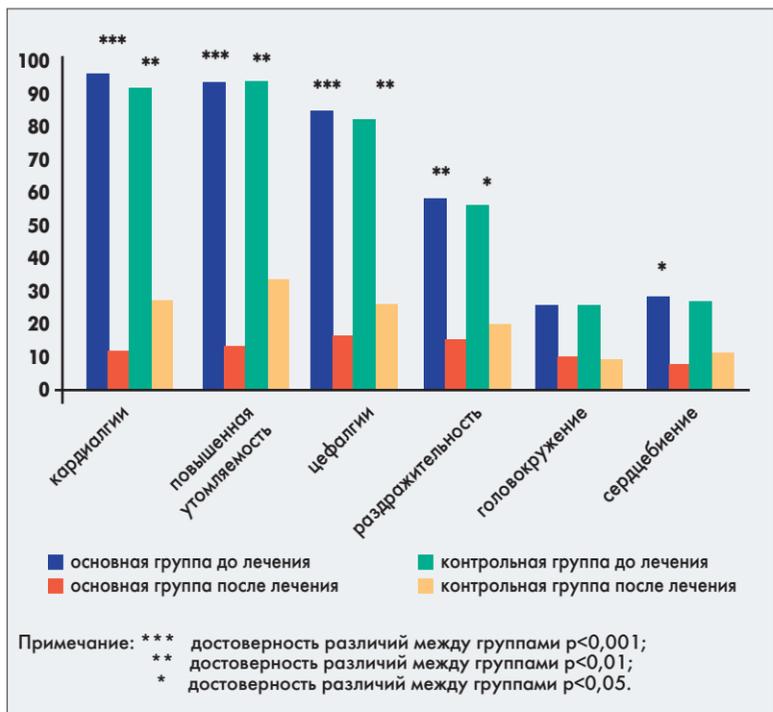


Рис. Динамика основных жалоб у детей с астеническим синдромом на фоне приема Стимол

кризиса способствует усилению реакций метаболизма, выведению лактата и аммония.

За счет уникального сочетания двух аминокислот, участвующих в метаболических реакциях, Стимол® обеспечивает энергией все ткани организма. Улучшая работу цитохромоксидазной системы (цитохром P450), он, в частности, усиливает детоксикационную функцию печени. Малат (яблочная кислота) увеличивает митохондриальную активность, таким образом он стимулирует цикл Кребса, включаясь в процесс глюконеогенеза, уменьшает уровень лактата в крови и тканях, предупреждая развитие молочнокислого ацидоза, увеличивает уровень АТФ. Малат помогает обойти аммиачный блок окислительного пути и ограничить накопление молочной кислоты посредством ее переориентации в сторону глюконеогенеза.

Цитруллин – одна из аминокислот, являющаяся промежуточным продуктом цикла мочевины, которая активирует образование и выведение мочевины и аммиака из организма; за счет цитрулина осуществляется дезинтоксикационная функция печени. Стимол® способствует утилизации лактата и аммиака, выведению аммония из организма, образованию энергии, переводя клетку на более высокий энергетический уровень. Он не запускает отдельную ветвь метаболизма, а сохраняет аэробный распад глюкозы, обеспечивая физиологическое образование 38 молекул АТФ.

Следует отметить, что Стимол® не относится к допингам, так как не обладает психотропным и токсическим эффектами, легко переносится, практически не имеет противопоказаний к применению и не оказывает побочных действий. Стимол® не вызывает психической либо физической зависимости, не стимулирует ЦНС, не вызывает бессонницы. Он не является стимулятором центральной нервной системы, как препараты женьшеня и антидепрессанты, повышающие концентрацию дофамина и серотонина.

Показаниями к назначению Стимол® являются астенический синдром, прежде всего постинфекционный, в том числе после перенесенных гриппа или других острых респираторных инфекций. Препарат эффективен в послеоперационном периоде, в период реконвалесценции, у спортсменов во время интенсивных тренировок для снятия мышечной боли.

Стимол® хорошо усваивается в организме, его биодоступность приближается к 100%. Препарат выпускается в пакетиках, содержащих по 2,0 г 50% раствора цитрулина малата с приятным апельсиновым вкусом. Стимол® не содержит глюкозы, поэтому может использоваться при лечении астенического синдрома у больных сахарным диабетом. Препарат рекомендуется принимать внутрь во время или после еды 2-3 раза в день, растворив содержимое пакетика в воде или подслащенном напитке.

Многочисленные данные литературы подтверждают эффективность и безопасность Стимол® у пациентов с астеническим синдромом различной этиологии, в частности в педиатрии (А.П. Волосовец, 2007, С.П. Кривоустов, 2006 и др.). Статистически подтверждено, что применение препарата Стимол® достоверно улучшает физическое самочувствие детей с астеническим синдромом на фоне постинфекционных состояний, хронического тонзиллита, вегетативной дисфункции. Препарат повышает уровень энергетического обеспечения клетки, способствует нормализации электрокардиографической картины, показателей контрактильности и релаксации

миокарда левого желудочка, повышает толерантность детей к физической нагрузке.

Так, на базе Киевской городской детской клинической больницы № 2 было обследовано 52 пациента (23 мальчика и 29 девочек) в возрасте 10-18 лет с астеническим синдромом на фоне постинфекционных состояний, хронического тонзиллита, вегетативной дисфункции. Основную группу составляли 32 ребенка, получающие на фоне базисной терапии препарат Стимол® (по 1 пакету, то есть по 2 г, 2 раза в день – утром и вечером – вместе с чаем или компотом в течение 14 дней). Контрольная группа состояла из 20 детей, получавших только базисную терапию, включавшую немедикаментозные (массаж, ЛФК, психотерапию) и медикаментозные (поливитаминные, вегетотропную терапию, ароматерапию) методы с обязательной санацией очагов хронической инфекции.

Эффективность терапии оценивали с учетом динамики жалоб детей, данных клинических и параклинических методов обследования. Лабораторные методы включали определение содержания адениловых нуклеотидов (АТФ, АДФ, АМФ, сумма АН) в эритроцитах периферической крови; инструментальные методы – суточный холтеровский мониторинг сердечного ритма, эхокардиографию, доплероэхокардиографию, пробу с дозированной физической нагрузкой при помощи велоэргометра.

В конце лечения в основной группе детей определялось достоверное уменьшение чувства повышенной утомляемости (у 12,5% пациентов после лечения по сравнению со 100% пациентов до лечения;  $p < 0,001$ ), раздражительности (9,4 и 65,6% соответственно;  $p < 0,01$ ), головной боли (9,4 и 50,0% соответственно;  $p < 0,01$ ), сердцебиения (15,6 и 62,5% соответственно;  $p < 0,01$ ), миалгий (6,25 и 34,5% соответственно;  $p < 0,05$ ) (рис.). Динамика основных жалоб у детей контрольной группы была схожей с таковой в основной группе, но менее выраженной. Так, среди жалоб, уменьшение которых достигало статистической достоверности, были повышенная утомляемость (у 25,0% пациентов после лечения по сравнению со 100% до лечения;  $p < 0,01$ ) и раздражительность (15,0 и 60,0% соответственно;  $p < 0,01$ ). Частота других жалоб характеризовалась динамикой к снижению, которая, однако, не достигала степени статистической достоверности (рис.).

В двойном слепом плацебо контролируемом исследовании была доказана достоверная эффективность и безопасность препарата Стимол® в лечении астенического синдрома у лиц пожилого возраста (J. Dauverchain, 1980).

В исследовании С.Ф. Барсукова (1998) показано, что применение Стимол® у больных с астеническим синдромом после лечебного голодания приводило к нормализации метаболизма, при этом увеличивался уровень глюкозы в крови, нормализовался обмен белков, холестерина и жирных кислот. На фоне применения Стимол® исчезали жалобы на повышенную утомляемость, снижение концентрации внимания, сонливость, нарушения чувствительности, головные боли.

Учитывая данные о патогенетическом влиянии вирусной инфекции на развитие астенического синдрома, было проведено исследование, целью которого было определение эффективности цитрулина малата (Стимол®) в комплексном лечении неосложненных форм острых респираторных вирусных инфекций (В.В. Никифоров, 1999). Было показано, что назначение Стимол® в первые дни заболевания уменьшает длительность заболевания и приводит к более быстрому выздоровлению, что позволяет рекомендовать использование данного препарата в комплексной терапии среднетяжелых и тяжелых форм ОРВИ.

В клинике кафедры детских инфекционных болезней Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца были проведены ограниченные клинические исследования по изучению клинической эффективности и переносимости препарата Стимол® при хронической вирусной инфекции, ассоциированной с персистенцией вируса Эпштейна-Барр у детей, сопровождавшейся астеническим синдромом (С.А. Крамарев, О.В. Выговская, Л.А. Палатная, 2008).

Под наблюдением находилось 30 пациентов в возрасте 6-18 лет с астеническим синдромом на фоне хронической EBV-инфекции. В 1-ю группу вошли 15 детей, получавших в период ранней реконвалесценции на фоне базисной терапии препарат Стимол® (по 1 пакету 2 раза в день, утром и вечером, с чаем или компотом) в течение 30 дней. Пациенты из 2-й группы (n=15) получали только базисную терапию, включавшую применение

Таблица 2. Динамика симптомов астении на фоне проводимой терапии

Симптомы	1 группа		2 группа	
	До лечения, абс. (%)	Через 1 мес лечения, абс. (%)	До лечения, абс. (%)	Через 1 мес лечения, абс. (%)
Общая слабость	15 (100,0)	5 (33,3)	15 (100,0)	11 (73,3)
Быстрая утомляемость	15 (100,0)	4 (26,7)	15 (100,0)	10 (66,7)
Раздражительность	13 (86,7)	3 (20,0)	12 (80,0)	9 (75,0)
Психоэмоциональная лабильность	13 (86,7)	3 (20,0)	13 (86,7)	8 (61,5)
Нарушения концентрации внимания	9 (60,0)	1 (6,7)	10 (66,7)	5 (50,0)
Сонливость днем	10 (66,7)	0	10 (66,7)	4 (40,0)
Бессонница	5 (33,3)	0	7 (46,7)	4 (57,1)
Чувство разбитости утром	7 (46,7)	0	6 (40,0)	3 (50,0)
Головная боль	10 (66,7)	3 (20,0)	10 (66,7)	6 (60,0)
Головокружения	8 (53,3)	2 (13,3)	9 (60,0)	7 (77,7)
Миалгии	14 (93,3)	3 (20,0)	13 (86,7)	8 (61,5)
Артралгии	13 (86,7)	2 (13,3)	12 (80,0)	7 (58,3)
Абдоминалгии	13 (86,7)	0	12 (80,0)	4 (33,3)
Кардиалгии	6 (40,0)	2 (13,3)	7 (46,7)	4 (57,1)
Сердцебиение	5 (33,3)	0	6 (40,0)	3 (50,0)
Повышенная потливость	7 (46,7)	2 (13,3)	8 (53,3)	4 (50,0)
Снижение аппетита	13 (86,7)	3 (20,0)	12 (80,0)	7 (58,3)
Гипотония	7 (46,7)	2 (13,3)	8 (53,3)	5 (62,5)

противовирусных препаратов (ацикловир, валацикловир), антибактериальных, жаропонижающих, антигистаминных средств и симптоматической терапии.

Эффективность лечения оценивали, исходя из оценки динамики основных клинических симптомов заболевания, изученных через 1 мес терапии (табл. 2).

В конце исследования у детей 1-й группы наблюдалось уменьшение большинства клинических проявлений: общая слабость отмечалась у 33,3% пациентов, повышенная утомляемость – у 26,7%, раздражительность – у 20,0%, психоэмоциональная лабильность – у 20,0%, нарушения концентрации внимания – у 6,7%, миалгии – у 20,0%, артралгии – у 13,3%, снижение аппетита – у 20,0% ( $p < 0,05$ ). У всех пациентов 1-й группы в динамике обследования на фоне терапии исчезли дневная сонливость, бессонница, чувство разбитости утром, боль в животе, сердцебиение. У детей 2-й группы в динамике заболевания сохранялись основные клинические проявления астенического синдрома.

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод о том, что Стимол® (цитрулина малат) является эффективным, безопасным и патогенетически обоснованным средством для лечения астенического синдрома в восстановительном периоде у пациентов, перенесших инфекционные заболевания различной этиологии.

Список литературы находится в редакции.

**СТИМОЛ®**

АКТУАЛЬНО!

**Быстро восстановиться после ОРВИ и гриппа поможет СТИМОЛ®!**

СТИМОЛ® – это жизнь полная сил!

БИОКОДЕКС