

Голубовская О.А., Гудзенко О.А., Шестакова И.В., Гайнутдинова Т.И., Левчук О.О.
Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Golubovska O., Gudzenko O., Shestakova I., Gainutdinova T., Levchuk O.
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Постинфекционный астенический синдром и возможности его коррекции

Post-infectious asthenic syndrome: ways of correction

Резюме

В статье приведены результаты исследования эффективности препарата фенилпирацетама у пациентов с постинфекционным астеническим синдромом при менингитах разного генеза и гриппе. Проведен анализ динамики результатов клинико-неврологического и патопсихологического обследования на фоне лечения. У пациентов отмечено достоверное улучшение психоэмоционального состояния. Результаты исследования продемонстрировали эффективность и хорошую переносимость монотерапии фенилпирацетамом в суточной дозе 200 мг в 2 приема в течение 20 дней в лечении постинфекционной астении при менингитах и гриппе.

Ключевые слова: постинфекционный астенический синдром, менингит, грипп, лечение.

Abstract

The article considers the study results of fenilpyracetam efficacy in patients with past infectious asthenic syndrome secondary to meningitis of different origin and influenza. Dynamics of clinical-neurological and path-psychological examination results under the treatment were analyzed. Psych emotional state of patients is shown to be significantly improved. Monotherapy with fenilpyracetam 200 mg per day in 2 divided doses for 20 days appeared to be safe and effective against past infectious asthenia in patients with meningitis and influenza.

Keywords: post-infectious asthenic syndrome, meningitis, influenza, treatment.

■ ВВЕДЕНИЕ

Астенический синдром, более или менее выраженный, всегда сопровождает инфекционные болезни, но далеко не всегда исчезает одновременно с элиминацией возбудителя и завершением инфекционного процесса. Нередко мы видим, как после купирования клинических проявлений болезни, нормализации температуры и лабораторных показателей у пациентов появляется множество жалоб неспецифического характера. Особенно это характерно для пациентов с тяжелым течением инфекционных болезней – выраженной интоксикацией, высокой лихорадкой, различными осложнениями, а также для лиц с

нейроинфекцией. Такие пациенты часто оказываются без должного внимания – ведь по объективным критериям они считаются выздоровевшими, а такой «легкий» синдром как астения как бы и не требует коррекции. При этом врач невольно игнорирует вероятность значительного и пролонгированного снижения работоспособности, а также нарушения качества жизни у таких пациентов. С другой стороны – и это не менее важно – астенические проявления нередко служат поводом к необоснованному назначению антибактериальной терапии и других ненужных лекарственных препаратов.

В структуре инфекционной патологии менингиты занимают весомое место, несмотря на относительно невысокую распространенность, которая варьирует в разных возрастных группах и географических регионах и преимущественно носит спорадический характер. Клиническая значимость патологии обусловлена возможным тяжелым течением с серьезными осложнениями и неблагоприятным прогнозом, особенно – при несвоевременной диагностике и поздно начатом лечении, а также – на фоне иммунодефицитных состояний различного генеза. В структуре общей патологии нервной системы удельный вес инфекций составляет около 40% [4]. При этом менингиты являются наиболее частыми клиническими формами нейроинфекционных заболеваний. Менингит – полиэтиологичное инфекционное заболевание, характеризующееся воспалением мягкой мозговой оболочки и сопровождающееся лихорадкой, общей инфекционной интоксикацией, синдромом повышенного внутричерепного давления, менингеальными знаками, а также воспалительными изменениями цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). Тяжесть течения и прогноз менингита зависят от вида возбудителя (как правило, бактериальные менингиты протекают более тяжело); сочетания с энцефалитом, когда в воспалительный процесс вовлекается вещество головного мозга; возраста и иммунного статуса пациента; наличия сопутствующих заболеваний; а также коррелируют со сроками постановки диагноза и начала адекватного лечения. Но даже среднетяжелое циклическое течение болезни у иммунокомпетентных пациентов среднего возраста практически всегда сопровождается более или менее выраженным астеническим синдромом, который может сохраняться в течение дней и недель после купирования основных клинических проявлений болезни и нормализации показателей ЦСЖ.

Среди других инфекционных заболеваний, сопровождающихся постинфекционным астеническим синдромом, особое место занимает грипп. И это неслучайно. Наиболее часто встречающееся на земле заболевание, способное к пандемическому глобальному распространению в считанные недели – грипп – с одной стороны, остается практически неуправляемой инфекцией сегодня, с другой – характеризуется высокой лихорадкой, нередко – тяжелой интоксикацией и может приводить к серьезным осложнениям с неблагоприятным прогнозом, особенно в группах риска. Хорошо изучены иммуносупрессивные свойства вирусов гриппа, что и определяет высокую вероятность осложнений, а также лежит в основе постинфекционного астенического синдрома – постоянного спутника этого заболевания.

Астения (от греческого *astheneia* – бессилие, слабость) – психопатологическое состояние, характеризующееся спонтанной, неадекватно

стойкой слабостью (вялостью), которая возникает без физических или интеллектуальных нагрузок и не исчезает после отдыха. Сопровождается снижением энергетического потенциала, необходимого для жизнедеятельности. Клинически астения проявляется преимущественно в виде эмоционально-аффекторных, когнитивных и поведенческих изменений. В синдроме астении можно выделить 4 основные группы симптомов [3]:

1. Физические: а) мышечная слабость; б) повышенная утомляемость; в) быстрое истощение после минимальных усилий; г) снижение аппетита.
2. Когнитивные: а) расстройство внимания, способности к концентрации, усвоению информации; б) ухудшение памяти.
3. Эмоционально-психологические: а) эмоциональная лабильность, раздражительность, частая смена настроения; б) мотивационные и сексуальные расстройства; в) отсутствие уверенности в себе; г) неспособность расслабиться.
4. Расстройства сна.

Неспецифичность астенических нарушений обуславливает их широкую распространенность. Это патологическое состояние не имеет кода в МКБ-10, так как нарушения, объединенные под общим названием «астения», свойственны очень многим заболеваниям [2]. Астению этиологически можно разделить на две группы: органическую (45%) и функциональную (55%). Функциональная астения характеризуется, прежде всего, принципиальной обратимостью, так как возникает в структуре ограниченных во времени или курательных патологических состояний или вслед за ними. К их числу относится постинфекционная астения – частый синдром, который развивается в периоде ранней реконвалесценции большинства острых инфекционных заболеваний [8]. Выраженность и продолжительность астении при инфекционных болезнях обусловлена тяжестью общеинтоксикационного синдрома, высотой температуры и продолжительностью лихорадочного периода, степенью вовлечения нервной системы в патологический процесс, наличием осложнений, возрастом и преморбидным фоном пациентов. Очевидно, что астенический постинфекционный синдром является одним из наиболее постоянных при менингитах различного генеза, а поиск новых путей его оптимизации важен для восстановления физического и эмоционально-психического состояния пациентов, перенесших нейроинфекцию.

Ноотропные препараты являются основным классом лекарственных средств, обладающих в силу своей фармакологической активности непосредственным (прямым) антиастеническим действием. Их клиническая эффективность обусловлена преимущественным влиянием на когнитивные процессы, что повышает умственную и физическую работоспособность, устраняет повышенную утомляемость [7]. Одним из ноотропов новой генерации, который сравнительно недавно внедрен в клиническую практику, но уже успел завоевать весьма широкую популярность, является препарат Энтроп (М-карбамоилметил-4-фенил-2-пирролидон). Химическая структура Энтропа имеет много общего с пирацетамом, но отличается от последнего наличием фенильного радикала, что определило существенные различия в спектрах

фармакологического действия этих препаратов. С химической точки зрения Энтроп является аналогом пирацетама с включением в его молекулу ГАМК-производного препарата Ноофен (гидрохлорид бэта-фенил-гаммааминомасляной кислоты), что при сохранении церебропротективных свойств, а также «классического» для ноотропов преимущественно влияния на когнитивные процессы расширило терапевтические возможности препарата. Так, Энтропу свойственны: наиболее выраженный среди ноотропов антиастенический эффект, что делает его препаратом выбора при астенических состояниях различного генеза; наличие сбалансированной «триады» психотропных эффектов: тимостабилизирующего (улучшающего настроение), психостимулирующего, и анксиолитического, что позволяет рассматривать Энтроп как своеобразный препарат, сочетающий свойства корректора психоэмоционального баланса и анксиолитика; противосудорожное действие; мощный адаптогенный потенциал [1]. Эти клинические эффекты обусловлены уникальной способностью Энтропа влиять на определенные нейромедиаторные процессы, в частности – на ГАМК-ергическую медиацию. Кроме того, Энтроп обладает выраженными нейрометаболическими эффектами: улучшает энергетический метаболизм клетки, нормализует структуру и функцию нейрональных мембран и митохондрий, активизирует биосинтетические внутриклеточные процессы. Для пирролидоновых ноотропов, и в частности для Энтропа, характерна низкая токсичность и отсутствие выраженных побочных эффектов.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение и медикаментозная коррекция постинфекционного астенического синдрома у пациентов с менингитами различного генеза и гриппом.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 56 пациентов с менингитами различного генеза в периоде ранней реконвалесценции (после нормализации показателей ЦСЖ) и неосложненным гриппом. Проявления постинфекционного астенического синдрома у пациентов с менингитами и гриппом были сходными, что позволило ограничиться разделением пациентов на 2 группы. В основную группу были включены 30 пациентов (20 – с менингитами, 10 – с гриппом) в возрасте от 18 до 65 лет, которые принимали фенилпирацетам (Энтроп) производства АО "Olainfarm" в виде монотерапии в течение 20 дней в суточной дозе 200 мг в 2 приема внутрь (в первой половине дня – утром и днем). У 13 пациентов основной группы был диагностирован серозный менингит (из них энтеровирусный – у 5, у 8 возбудитель не был верифицирован), у 7 – гнойный (в 2 случаях подтверждена менингококковая этиология методом микроскопии ЦСЖ, причем бактериологическое исследование ЦСЖ у них было безрезультатным, у одного пациента из ЦСЖ выделен *S. pneumoniae*, у 4 этиологический диагноз гнойного менингита не был установлен). Диагноз гриппа был верифицирован у всех пациентов иммунохроматографическим экспресс-методом и/или ПЦР при исследовании носоглоточных смывов. У 8 пациентов из основной группы был подтвержден грипп В, у 2 – грипп А.

Группу сопоставления составили 26 пациентов в возрасте от 20 до 59 лет, в лечение которых не был включен препарат Энтроп. У 10 пациентов из группы сопоставления диагностирован серозный менингит (у 5 из них при исследовании ЦСЖ методом ПЦР верифицирован менингит энтеровирусной этиологии), у 6 – гнойный менингит (возбудитель верифицирован не был), у 10 – грипп В. Распределение пациентов по полу существенно не отличалось в обеих группах.

Критериями исключения были наличие тяжелой эндокринной (декомпенсированный сахарный диабет), сердечно-сосудистой и другой соматической патологии, онкологические заболевания, рассеянный склероз и другие хронические заболевания нервной системы, ВИЧ-инфекция, туберкулезный менингоэнцефалит, токсоплазменный и другие энцефалиты.

Пациенты в клинику инфекционных болезней поступали в ургентном порядке. Энтроп назначался после нормализации температуры при гриппе, а также – после купирования основных клинических проявлений менингита и нормализации лабораторных показателей ЦСЖ. Пациенты продолжали прием препарата амбулаторно, после выписки из инфекционного стационара.

Непосредственно перед началом лечения препаратом Энтроп и по истечении 20 дней с момента начала приема препарата пациенты проходили следующий комплекс исследований для определения наличия и степени выраженности астенического синдрома:

1. Общеклинические методы оценки объективных и субъективных данных, характеризующих состояние пациентов.
2. Оценка памяти и произвольного внимания по методике А.Р. Лурия «10 слов» [10]. Методика позволяет характеризовать состояние кратковременной памяти (запоминание, сохранение и воспроизведение).
3. ШАС – тест-опросник для диагностики астении [5]. Шкала астенического состояния Л.Д. Малковой была адаптирована Т.Г. Чертовой на основе Миннесотского многоаспектного личностного опросника (MMPI – Minnesota Multiphasic Personality Inventory). Методика предназначена для экспресс-диагностики астенического состояния.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием методов вариационной статистики. Достоверность различий между средними значениями определяли по критерию Стьюдента. Достоверность полученных результатов оценивали на уровне значимости не менее 95% ($p \leq 0,05$).

Описание методик

1. Клинико-неврологическое обследование включало тщательный сбор анамнеза, анализ жалоб и данных объективного обследования пациентов.
2. Методика А.Р. Лурия «10 слов».

Испытуемому дают инструкцию: прослушать и запомнить 10 слов, чтобы в дальнейшем воспроизвести их по памяти. Исследователь читает небыстро и четко набор из 10 слов и сразу же по окончании прочтения просит испытуемого воспроизвести запомнившиеся слова. Затем процедура повторяется еще четырежды. Спустя час после 4-го повторения исследователь вновь просит испытуемого повторить запомнившиеся слова.

Интерпретация результата: из количества воспроизведенных слов за каждый раунд повторения составляется кривая запоминания, на основании которой делается вывод об особенностях запоминания. В норме взрослый человек после 4-го повторения воспроизводит 9–10 слов. Число слов, удержанных и воспроизведенных в первой серии, показывает объем слуховой кратковременной памяти, нормой считается объем 7 ± 2 слова. Норма отсроченного воспроизведения, описывающего состояние долговременной памяти, – 7–9 слов.

3. ШАС (шкала астенического состояния, Л.Д. Малкова, Т.Г. Чертова).

Шкала состоит из 30 пунктов-утверждений, отражающих характеристики астенического состояния. Исследуемому предлагается выбрать из следующих ответов: нет, неверно; пожалуй, так; верно; совершенно верно – исходя из того, насколько утверждение соответствует их актуальному состоянию.

Стимульный материал: 30 утверждений, распечатанных на листе бумаги.

Интерпретация результата:

Баллы за каждый ответ начисляются по следующей схеме:

- нет, неверно – 1;
 - пожалуй, так – 2;
 - верно – 3;
 - совершенно верно – 4.
- Возможное количество баллов колеблется в диапазоне 30–120:
- от 30 до 50 баллов – «отсутствие астении»;
 - от 51 до 75 баллов – «слабая астения»;
 - от 76 до 100 баллов – «умеренная астения»;
 - от 101 до 120 баллов – «выраженная астения».

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ частоты выявления симптомов астенического ряда у обследованных пациентов приведен в таблице. Была проанализирована динамика клинической картины по 13 ведущим симптомам.

Как видно из материалов таблицы, до начала лечения препаратом Энтроп в психическом статусе пациентов ведущими были общая слабость, эмоциональная лабильность, раздражительность, нарушения сна, повышенная усталость, нарушение внимания, быстрая истощаемость, ухудшение памяти.

У пациентов основной группы после лечения Энтропом были получены достоверно значимые ($p < 0,05$) различия по таким психопатологическим симптомам: общая слабость, повышенная утомляемость, раздражительность, головная боль, трудности засыпания, тревожность, отсутствие бодрости после сна. У пациентов контрольной группы также отмечалось улучшение состояния по исследуемым симптомам, однако достоверная положительная динамика наблюдалась лишь по некоторым симптомам (головная боль, нарушения сна) по другим достоверной динамики в процессе наблюдения получено не было ($p > 0,1$).

По результатам проведения методики А.Р. Лурия обнаружено, что у всех обследованных с менингитами и неосложненным гриппом в периоде ранней реконвалесценции имеют место нарушения памяти и внимания, при этом у большинства наблюдается повышенная

Частота (%) выявления симптомов астенического ряда у пациентов с постинфекционным астеническим синдромом при менингитах и гриппе, n (%)

Симптомы	Основная группа, n=30 (100%)		Группа сопоставления, n=26 (100%)	
	До назначения Энтропа	Через 20 дней лечения Энтропом	Одновременно с основной группой (до назначения Энтропа)	Спустя 20 дней (без лечения Энтропом)
Общая слабость	30 (100%)	6 (20%)*	26 (100%)	21 (81%)
Повышенная утомляемость	30 (100%)	6 (20%)*	26 (100%)	23 (88%)
Раздражительность	28 (93%)	6 (20%)*	22 (85%)	13 (50%)
Эмоциональная лабильность	28 (93%)	6 (20%)*	24 (92%)	21 (81%)
Головная боль	18 (60%)	0*	16 (62%)	3 (12)*
Нарушение сна, инверсия цикла «сон – бодрствование»	13 (43%)	0*	13 (50%)	11 (42%)
Отсутствие бодрости после сна	19 (63%)	3 (10%)*	13 (50%)	11 (42%)
Быстрое истощение после минимальных усилий	26 (87%)	3 (10%)*	22 (85%)	19 (73%)
Расстройство внимания	27 (90%)	7 (23%)*	26 (100%)	24 (92%)
Расстройство памяти	28 (93%)	5 (17%)*	26 (100%)	22 (85%)
Сниженное усвоение информации	22 (73%)	2 (7%)*	20 (77%)	11 (42%)
Интеллектуально-мнестическое снижение	22 (73%)	3 (10%)*	16 (62%)	11 (42%)
Тревога	21 (70)	0*	21 (81%)	21 (81%)

Примечание:

* достоверная разница до и после лечения, $p < 0,05$.

истощаемость внимания. В результате терапии препаратом Энтроп в течение 20 дней у пациентов отмечено значительное улучшение состояния краткосрочной и долговременной памяти, а также произвольного внимания – в сравнении с группой сопоставления, где положительная динамика была менее существенной. Важно, что у 25 из 30 пациентов (что составило 83,3%) основной группы после применения препарата наблюдались нормальные показатели по всем параметрам. А в группе сопоставления – лишь у 5 из 26 исследуемых (19,2%) (рис. 1).

По результатам исследования уровня астенизации по ШАС у обследованных пациентов с менингитами и гриппом в периоде ранней реконвалесценции обнаружено превалирование умеренной астении. Отмечено, что после 20-дневного курса лечения препаратом Энтроп признаки умеренной и выраженной астении у пациентов отсутствовали, лишь у 9 из 30 (у 30%) была выявлена легкая астения, при этом у 21 из 30 астения полностью регрессировала. В группе сопоставления признаки умеренной и выраженной астении у пациентов лишь несколько снизились, и только у 3 пациентов из 26 констатировано отсутствие астении спустя 20 дней после первого обследования без применения препарата Энтроп (рис. 2).

В результате проведенного исследования установлено, что Энтроп при назначении пациентам с постинфекционным астеническим синдромом при менингитах и гриппе имеет выраженный терапевтический эффект. Даже сравнительно непродолжительный курс лечения

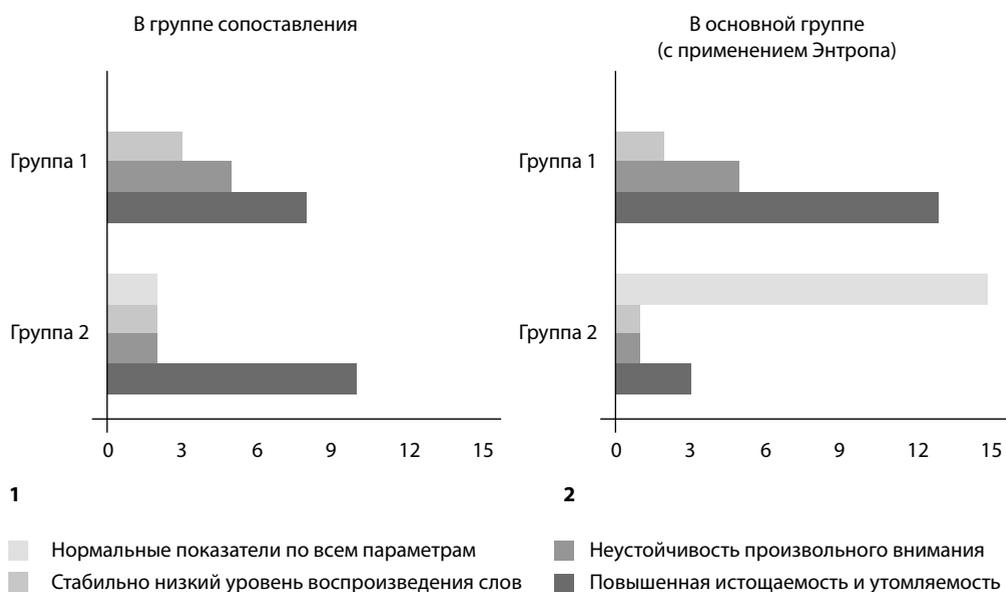


Рис. 1. Результаты проведения методики А.Р. Лурия «10 слов» до лечения препаратом Энтроп (1) и спустя 20 дней (2)

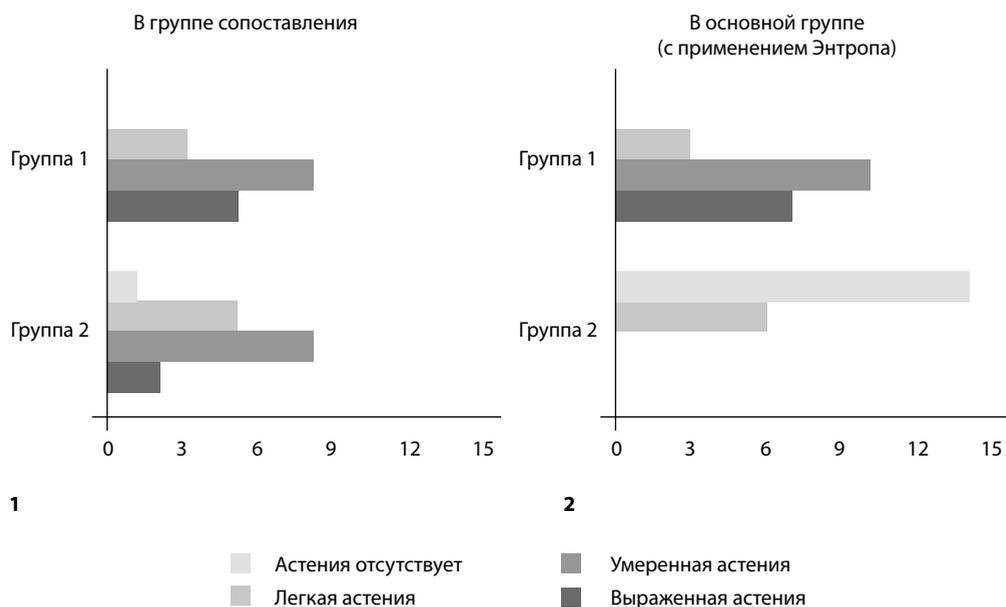


Рис. 2. Результаты проведения методики ШАС (Л.Д. Малковой, Т.Г. Чертовой) до лечения препаратом Энтроп (1) и спустя 20 дней (2)

(20 дней) существенно нормализует субъективные проявления заболевания, вызывает регресс астенического синдрома, оказывает выраженное положительное влияние на мнестическую и эмоциональную сферы. Назначение Энтропа по 100 мг 2 раза в день в течение 20 дней не вызвало каких-либо серьезных явлений непереносимости и в целом его переносимость можно оценить как хорошую.

■ ВЫВОДЫ

Препарат Энтроп:

1. Является высокоэффективным средством для лечения пациентов с постинфекционным астеническим синдромом при менингитах и гриппе.
2. Хорошо переносится пациентами и не вызывает побочных эффектов при назначении 20-дневным курсом по 100 мг 2 раза в день.
3. Может быть рекомендован к применению в качестве основного средства пациентам с синдромом постинфекционной астении с менингитами разного генеза.
4. Может быть рекомендован к применению в качестве основного средства при лечении синдрома постинфекционной астении пациентам с гриппом.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Burchins'kii S.G. (2008) Nootropi novoi generatsii – novi mozhlivosti farmakoterapii [Nootropics of a new generation – new possibilities of pharmacotherapy]. *Farmakologiya ta likars'ka toksikologiya*, no 4 (5), pp. 17–20.
2. Gritsai N.N., Kobzistaya N.A., Silenko G.Ya., Martinenko A.N. (2008) Vliyaniye nootropnogo preparata Entrop na kognitivnie funktsii mozga patsientov, perenessih neiroidnykh infektsiy ili cherepno-mozgovuyu travmu [Influence of the nootropic drug on the cognitive functions of the brain of patients undergoing neuroinfection or craniocerebral trauma]. *Ukrains'kii visnik psihonevrologii*, vol. 16, no 2(55), pp. 10–11.
3. Kushnir G.M., Miklyaev A.A. (2011) Terapiya astenicheskogo sindroma v ambulatornoi praktike [Therapy of asthenic syndrome in outpatient practice]. *Mezhdunarodnii nevrologicheskii zhurnal*, no 2(40), pp. 38–42.
4. Lobzin Yu.V., Pilipenko V.V., Gromiko Yu.N. (2003) *Meningiti i entsefaliti* [Meningitis and encephalitis]. «Foliant», Sankt-Peterburg. 122 p. (in Russian)
5. Malkova L.D. Shkala astenicheskogo sostoyaniya (SHAS) [Scale Asthenic Conditions (SAC)]. (electronic journal). Available at: <http://psycabi.net/testy/129-test-dlya-diagnostiki-astenii-shkala-astenicheskogosostoyaniya-shas-l-d-malkovoj>.
6. Mihailov B.V., Kudinova E.I., Korshnyak E.V. (2014) Effektivnost' preparata fenilpiracetam (entrop) v lechenii bol'nih astenicheskim sindromom nevrooticheskogo i organicheskogo (posttravmaticheskogo) geneza [Effectiveness of the drug phenylpyracetam (entrop) in the treatment of patients with asthenic syndrome of neurotic and organic (posttraumatic) genesis]. *Kraïns'kii visnik psihonevrologii*, vol. 22, no 3(80), pp. 164–170.
7. Sergienko A.V., Simonyan V.A., Evtushenko S.K. (2010) Astenicheskii sindrom u bol'nih s posledstviyami razlichnoi nevrologicheskoi patologii i vozmozhnosti ego korrektsii [Asthenic syndrome in patients with the consequences of various neurological pathologies and the possibility of correction]. *Mezhdunarodnii nevrologicheskii zhurnal*, no 4 (34).
8. Chebotar'ova L.L., Muravs'kii A.V., Solonovich O.S. (2016) Effektivnost' vikoristannya preparatu Entrop u likuvanni astenii v patsientiv, yakii perenesli cherepno-mozkovu travmu [The effectiveness of Entrop in the treatment of asthenia in patients who have had a brain injury]. *Mizhnarodnii nevrologicheskii zhurnal*, no 7(85), pp. 7–12.
9. James S. Tan, MD., Thomas M. File, Jr, MD, MSc., Robert F. Salata, MD., Michael J. Tan, MD. (ed.) (2008) Expert Guide to Infectious Diseases. Second edition. USA. pp. 49–89.
10. Available at: <http://vsetesti.ru>