

Возможности коррекции астенического синдрома при хронической вирусной инфекции Эпштейна-Барр

С.А. Крамарев, д.м.н., профессор, О.В. Выговская, Л.А. Палатная, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

*Одним из наиболее распространенных в медицинской практике синдромов при различных инфекционных и неинфекционных заболеваниях является астения (от греч. *asthenia* - бессилие, слабость) [12]. Клиническая картина астенического синдрома (АС) включает большую группу симптомов, ведущими из которых являются утомляемость и эмоциональные нарушения. АС характеризуется общей слабостью, повышенной утомляемостью, снижением общей резистентности организма, которые возникают при обычных нагрузках и не исчезают после отдыха; чувством постоянной усталости, затруднениями в выполнении обычной работы, снижением или утратой способности к длительным физическим и умственным нагрузкам. Проявления АС нарастают по мере увеличения длительности любого вида нагрузок (обычно под вечер), при этом отдых и сон не приносят ощущения бодрости и восстановления сил [2, 12, 13].*

Одной из обязательных составляющих АС являются эмоциональные нарушения, которые проявляются депрессивными состояниями, эмоциональной лабильностью, нестабильностью настроения, ощущением немотивированной тревоги, а также нарушениями внимания, памяти, агрессивными состояниями [3].

Неврологическая симптоматика при АС включает вегетативные расстройства, нейромиалгии, возможны нарушения чувствительности [3, 4, 13]. У больных отмечаются повышенная потливость, незначительная гипертермия, боли в изолированной группе мышц (чаще конечностей), полимиалгии, которые сопровождаются мышечной слабостью и быстрой утомляемостью при небольших физических нагрузках. Также встречаются болевой синдром (артралгии, оссалгии, головная боль) и головокружения [13].

Астенические расстройства развиваются постепенно и характеризуются нарастающей интенсивностью. Иногда первыми проявлениями АС являются повышенная утомляемость, раздражительность, которые сочетаются с нетерпеливостью, постоянным желанием деятельности, даже в ситуациях, располагающих к отдыху. В тяжелых случаях астенические расстройства сопровождаются аспонтанностью, пассивностью, адинамией. Для АС характерны явления образного ментизма, когда в состоянии крайнего психического истощения возникает поток ярких образных представлений, в частности побочных мыслей и воспоминаний, невольно всплывающих в сознании больного. Течение АС характеризуется сменами состояния на протяжении суток: относительно удовлетворительное утром, ухудшение днем, наиболее тяжелое вечером. При этом кратковременный отдых не улучшает самочувствия [12, 13, 15].

В 1984 г. в США на курорте в районе озера Тахо за короткий срок было зарегистрировано несколько сотен больных, жаловавшихся на сильное физическое и умственное истощение, депрессию, головную боль, невозможность сконцентрировать внимание, увеличение и болезненность лимфатических узлов, лихорадку, боль во всем теле, помутнение сознания. При обследовании у

пациентов обнаружили антитела к вирусу Эпштейна-Барр (ВЭБ). Кроме этого случая, в литературе середины 1980-х гг. имеются еще три сообщения, описывающие синдром, характеризующийся слабостью, различными соматическими жалобами в сочетании с высоким титром антител к ВЭБ. Это состояние было расценено как хроническая ВЭБ-инфекция, хронический мононуклеоз и хронический мононуклеозоподобный синдром, при которых наблюдался АС [14, 17].

Опираясь на результаты многочисленных исследований АС, многие авторы считают, что определяющими факторами в его патогенезе являются иммунная дисфункция и вторичный иммунодефицит, ассоциированные с ВЭБ-инфекцией. В исследованиях с помощью современных методов диагностики у больных АС в слюне и лимфоцитах выявляли ДНК ВЭБ, а также обнаруживали серологические и иммунологические маркеры хронической ВЭБ-инфекции [4, 7, 10, 11, 19].

Кроме того, в литературе имеются указания на связь АС с хронической Коксаки А, В инфекцией и энтеровирусами [11, 14]. Потенциально АС могут вызывать герпесвирусы, вирус ветряной оспы, ретровирусы, некоторые респираторные вирусы — пикорна- и аденовирусы [11, 14].

Некоторые исследователи рассматривают органическое вирусное заболевание и дальнейшую нейропсихическую симптоматику во взаимосвязи [12]. А. David и соавт. (1988) предположили, что вирусы являются неспецифическими биологическими стрессорами [19]. Биологический эффект виремии сопровождается повышением концентрации оксикетостероидов в моче и нарушениями почечного клиренса кортизола, которые в конечном итоге влияют на азотистый обмен. В постинфекционный период баланс азота постепенно восстанавливается, исчезают клинические проявления активности заболевания. Все эти изменения, вероятно, и обуславливают природу АС [14, 15, 18, 19].

В патогенезе АС ведущую роль играет метаболическая теория, согласно которой при АС развиваются метаболические нарушения, которые приводят к гипоксии и ацидозу с дальнейшим нарушением процессов образования и расходования энергии. В норме наиболее выгодным является анаэробный метаболизм глюкозы, в результате которого образуется 38 молекул АТФ (при анаэробном гликолизе — 2, в цикле Кребса — 36). При нарушении включения пирувата в цикл Кребса и трансформации его в лактат клетка не только недополучает 36 молекул энергетического субстрата, но и страдает от ацидоза, усиливающего метаболические нарушения. При необходимости быстрого синтеза АТФ может образовываться таким образом: $АДФ+АДФ=АТФ+АМФ$. В этом случае постепенное накопление молекул АМФ и аммиака, образованного в процессе их дезаминирования, тормозит синтез АТФ в цикле Кребса, усиливает явления ацидоза и приводит к развитию состояния усталости. Часть аммиака выводится почками, но основным путем его метаболизма является синтез мочевины в гепатоцитах, поэтому любой фактор, стимулирующий синтез мочевины, способен уменьшать выраженность АС, связанного с гипераммониемией. Важным является устранение тканевого ацидоза за счет уменьшения образования лактата, поскольку для синтеза мочевины необходимо достаточное количество CO_2 , получаемого из буферных бикарбонатов. Понимая механизм развития АС на клеточном уровне как нарушение нормального метаболизма клетки (лактатный ацидоз как следствие анаэробного гликолиза и интоксикация аммонием как результат альтернативного пути образования энергии и взаимодействия этих процессов), для устранения причины АС необходимо откорректировать метаболизм [5, 6]. Следует отметить, что ЦНС находится в состоянии

нестабильного равновесия, поэтому значительная часть нервно-психической энергии растрачивается на его поддержание. Если в таком состоянии в ЦНС вследствие действия различных факторов (интоксикация, реактивное состояние, длительная вирусная нагрузка и т. д.) исчерпан энергетический мобилизационный резерв, на потребности других психических систем энергии не хватает. Это проявляется уменьшением количества нервных импульсов за единицу времени, обуславливающим нестабильное состояние мышления, эмоций, памяти [6].

После первичной инфекции вирус Эпштейна-Барр в небольшом количестве сохраняется в организме хозяина в течение всей жизни. Длительная персистенция вируса у больных хронической ВЭБ-инфекцией может приводить к развитию АС.

Медикаментозная терапия АС включает назначение адаптогенов, высоких доз витаминов группы В, ноотропных препаратов, антидепрессантов, психостимуляторов, препаратов с холинергическим механизмом действия, корректоров клеточного метаболизма [1, 7, 14].

Учитывая данные о метаболических нарушениях как превалирующем механизме АС, особого внимания заслуживает препарат Стимол® (комбинация L-цитруллина и малата) производства Laboratoires Biocodex (Франция), обладающий дезинтоксикационными, метаболическими и энергообразующими свойствами. Препарат обеспечивает энергией все ткани организма — нервную, мышечную, эпителиальную, а также печень. В отличие от других препаратов для лечения АС, Стимол® содержит два вещества — малат и цитруллин, которые в норме всегда присутствуют в организме человека, выступают катализаторами метаболических процессов и активируют процесс энергообразования на клеточном уровне. Введение этих веществ в организм в момент развития адаптационного кризиса способствует усилению реакций метаболизма, выведению лактата и аммония. Малат 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 — это одна из аминокислот, являющаяся промежуточным продуктом цикла мочевины, которая активирует образование и выведение мочевины и аммиака из организма; за счет цитруллина осуществляется дезинтоксикационная функция печени. Стимол® способствует утилизации лактата и аммиака, образованию энергии, переводя клетку на более высокий энергетический уровень. Было показано, что при АС повышается уровень образования аммония, который является цитотоксическим и невропатическим ядом. Стимол® способен связывать и выводить аммоний из организма. Основное преимущество препарата заключается в его двойном механизме действия — метаболическом и дезинтоксикационном. Он не запускает отдельную ветвь метаболизма, а сохраняет аэробный распад глюкозы, обеспечивая физиологическое образование 38 молекул АТФ. Кроме инактивации аммония, Стимол® способствует улучшению работы гепатоцитов посредством благоприятного влияния на функционирование цитохромксидазной системы, тем самым усиливая детоксикационную функцию печени.

Метаболическая терапия Стимолом® включает:

- введение малата, способного выступить в роли метаболического посредника, помогающего обойти аммиачный блок окислительного пути и ограничить накопление молочной кислоты посредством ее переориентации в сторону глюконеогенеза;

- назначение цитруллина — промежуточного продукта цикла мочевины, способствующего активации этого цикла и выведению из организма аммиака. Малат (яблочная кислота) — один из важных продуктов промежуточного обмена, поддающихся катаболизму в цикле лимонной кислоты (цикл Кребса) благодаря активности ряда специфических ферментов — дегидрогеназ. В результате серии реакций, протекающих в митохондриях, образуются восстанавливающие эквиваленты в форме углерода или электронов, которые поступают в дыхательную цепь, где происходит окислительное фосфорилирование, то есть синтез АТФ-высокоэнергетического интермедиата — основного поставщика свободной энергии для реализации энергозависимых процессов. Цикл лимонной кислоты является общим метаболическим путем при окислении всех основных пищевых продуктов.

Цитруллин представляет собой аминное основание с кислотной функцией, которое играет важную роль в детоксикации в орнитиновом цикле аммиака, образовавшегося в процессе распада азотосодержащих соединений [16, 18].

Стимол® — безопасный препарат, о чем свидетельствует разрешение на его применение при лечении АС у беременных и спортсменов во всем мире (препарат не считается допингом, поскольку не имеет психотропных и токсических эффектов). Стимол® не стимулирует ЦНС, не вызывает бессонницы и имеет биодоступность около 100%. Недостаток препарата обусловлен кислой реакцией раствора цитруллина, что у некоторых больных с гиперацидными состояниями, особенно в начале лечения, может вызывать кратковременную гастралгию. Для профилактики развития этого состояния препарат рекомендуют принимать во время еды. Стимол® не вызывает психической и физической зависимости [16, 18]. Низкая частота развития побочных эффектов и хорошая переносимость позволяют рекомендовать применение Стимол® у детей.

Препарат выпускается в пакетиках, содержащих по 2,0 г 50% раствора цитруллина малата с приятным апельсиновым вкусом. Стимол® не содержит глюкозы, поэтому может использоваться при лечении АС у больных сахарным диабетом. Препарат рекомендуется принимать во время еды 2-3 раза в день, растворяя содержимое пакетика в воде или подслащенном напитке.

В последнее время появилось много публикаций, посвященных использованию Стимол® у больных с различными патологиями. Препарат включают в схемы лечения хронических заболеваний у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС; для коррекции метаболизма, преодоления физической усталости у спортсменов, коррекции астено-метаболических нарушений у детей с нефротическим синдромом, при астении у беременных женщин и людей пожилого возраста; в процессе выздоровления после инфекционных заболеваний, оперативных вмешательств и длительной иммобилизации; у пациентов, перенесших легкую черепно-мозговую травму с дальнейшим развитием косткоммоционного синдрома [8, 9, 13, 16, 18].

У детей Стимол® использовали в комплексном лечении психовегетативного синдрома у девочек в пубертатном периоде, во время реконвалесценции после гриппа и ОРВИ, на фоне хронического тонзиллита, вегетативной дисфункции, постинфекционных состояний [17, 19].

В клинике детских инфекционных болезней Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца на базе Киевской городской детской клинической инфекционной больницы были проведены ограниченные клинические

исследования по изучению клинической эффективности и переносимости препарата Стимол® при хронической ВЭБ-инфекции у детей с АС.

Под наблюдением находилось 30 пациентов в возрасте 6-18 лет с АС на фоне хронической ВЭБ-инфекции. В группу вошли 15 детей, получавших в период ранней реконвалесценции на фоне базисной терапии препарат Стимол® (по 1 пакетику (2,0 г) 2 раза в день — утром и вечером с чаем или компотом) в течение 30 дней. Во II группу вошло 15 детей, получавших только базисную терапию, включавшую применение противовирусных препаратов (ацикловир, валацикловир, инозина пранобекс, флавозид), антибактериальных, жаропонижающих, антигистаминных средств и симптоматической терапии.

При первичном обследовании у детей обеих групп отмечены общая слабость и быстрая утомляемость, раздражительность, психоэмоциональная лабильность, нарушения концентрации внимания, дневная сонливость, бессонница, боли в животе, мышцах, суставах, в области сердца, головокружения и головная боль, сердцебиение, повышенная потливость, снижение аппетита, гипотония.

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

Таблица. Динамика жалоб на фоне проводимой терапии

Жалобы	I группа		II 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)

В конце исследования у детей I группы наблюдалось уменьшение большинства клинических проявлений АС: 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 детей I группы в динамике обследования на фоне терапии исчезали дневная сонливость, бессонница, чувство разбитости утром, боль в животе, сердцебиение.

У детей II группы в динамике заболевания сохранялись основные клинические проявления АС. При этом было отмечено уменьшение таких жалоб: общая слабость, быстрая утомляемость, боль в животе по сравнению с первичным обследованием.

У детей I группы по сравнению со II группой при оценке основных клинических симптомов АС в динамике заболевания была зарегистрирована разница в уменьшении таких проявлений, как общая слабость, быстрая утомляемость, раздражительность, психоэмоциональная лабильность, нарушения концентрации внимания, дневная сонливость, ночная бессонница, чувство разбитости утром, головокружения, миалгии, артралгии, абдоминалгии, снижение аппетита. Разницы со стороны снижения частоты встречаемости головной боли, гипотонии, сердцебиения и повышенной потливости у детей I и II групп в этот период обследования отмечено не было.

При лечении АС у детей с хронической ВЭБ-инфекцией препаратом Стимол® в течение всего периода наблюдения побочных эффектов не зарегистрировано.

Выводы

- Включение препарата Стимол® в комплексную терапию астенического синдрома способствует более быстрой инволюции симптомов при хронической вирусной инфекции Эпштейна-Барр у детей.
- Высокая эффективность и хорошая переносимость позволяют рекомендовать препарат Стимол® для коррекции астенического синдрома при хронической ВЭБ-инфекции у детей.

Литература

1. Демиденко Т.Д., Ермакова Н.Г Основы реабилитации неврологических больных. — СПб.: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2004. - 304 с.
2. Дороженок И. Синдром хронической усталости // Врач. - 2001. - № 7. - С. 7-8.

3. Иващук О. «Згорів» на роботі Втома - це хвороба чи...// Будьмо здорові - К., 2002. - № 12. -С. 26-27.
4. Козлова П.В. К дискуссии по теме «нейроциркуляторная дистония у детей и подростков - болезнь или пограничное состояние?» // Педиатрия. -2003. - №2. - С. 105-106.
5. Крыжановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы. - М.: Медицина, 1997. - 352 с.
6. Марфи Р., Греннер Д., Мейес П. и др. Биохимия человека. - М., 1996.
7. Мохорт Т.В. Возможности коррекции и профилактики синдрома хронической усталости // Медицинские новости. - 2003. - №2. - С. 71-78.
8. Надеждин А.В., Иванов А.И., Трофимкин Е.П., Авдеев С.Н., Маршанова Г.П. Опыт применения Стимола® (малата цитруллина) в составе комплексной терапии алкогольного абстинентного синдрома // Здоровье Украины. - 2003. - № 18 (79). -С. 35.
9. Окнин В.Ю., Федотова А.В., Вейн А.М. Применение малата цитруллина (Стимола®) у лиц с вегетативной дистонией в сочетании с артериальной гипотензией // Журнал неврологии и психиатрии. -1999. - Т. 99, № 1. - С. 30-33.
10. Першин Б.Б. Стресс, вторичные иммунодефициты и заболеваемость. - М.: Медицина, 1994. -189 с.
11. Ручко В.М., Махлай Л.И., Борисевич С.В., Мах-лай А.А. Синдром хронической усталости и иммунной дисфункции // Вопросы вирусологии. -2001. - Т. 46, № 3. - С. 46-48.
12. Тополянский В.Д., Струковская М.В. Психосоматические расстройства. - М.: Медицина, 1986. - 384 с.
13. Федорова В.И. Вегетативные нарушения у лиц с астеническим синдромом и их коррекция малатом цитруллина // Журнал неврологии и психиатрии. - 2000. - №4. - С. 32-36.
14. Хайтович М.В., Чернишова О.В. Синдром хронічної втоми у дітей з вегетативними дисфункціями: Матеріали наук.-практ. конф. «Наукові та практичні питання педіатрії та шляхи їх вирішення» (Київ, 12-13 травня 2003 р.) // ПАГ -2003. - № 2 (додаток). - С. 5-6.
15. Albrecht F. Chronic fatigue syndrome // J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry. - 2000. - V. 39, № 7. - P. 808-809.
16. Bendahan D., Mattei J.P., Confort-Gouni S., Leguern M.E., Musial C., Alquier C., Cozzone P.J. 31-P MRS analysis of muscle energetics changes associated to citrulline - malate in humans // Science & Sports. - 2001. - № 16. - P. 3-9.
17. Bourrillon A., Arsan A. Childhood fatigue // Arch. Pediatr. - 2002. - V. 9. - P. 203-207.
18. Callis A. et al. Activity of citrulline malate on acid-base balance and blood ammonia and amino acid levels // Drug. Res. - 1991. - V. 41 (1), № 6. - P. 660663.
19. Vanuxem P., Vanuxem D., Dufлот J.C., Fornaris E. Ammonium et fatigue, in «Asthenies physiques», Serratrice G., (Ed.). Expansion Scientifique Francaise. - Paris, 1990. - P. 49-57.

1 мая 2010 г.