

Современные представления о причинах, патогенезе и инновационных направлениях терапии астенического синдрома в клинической практике

С. А. Живолупов¹✉

А. А. Смирнова²

¹ Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия, peroslava@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0363-102X>

² Клиника ООО «МедЭксперт», Санкт-Петербург, Россия, aaa.smirnova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6914-258X>

Резюме

Введение. Астенический синдром представляет собой болезненное состояние, проявляющееся повышенной физической и психической утомляемостью и истощаемостью с неустойчивостью настроения, раздражительностью, нарушением сна, сопровождающееся ослаблением самообладания, нетерпеливостью, неусидчивостью, непереносимостью громких звуков, яркого света, резких запахов. Клинические проявления астенического синдрома отличаются от состояния физиологической утомляемости и переутомления тем, что усталость или истощение возникают спонтанно, в отсутствие физических или умственных усилий. Кроме того, астенический синдром не является физиологическим явлением, не корректируется в результате отдыха и требует медицинского вмешательства. По литературным данным частота встречаемости астенического синдрома в популяции колеблется от 12% до 18%, на приеме врача общей практики – от 20% до 25%, при наличии соматических заболеваний – от 50% до 100%. Наиболее распространенным инструментом диагностики астенического синдрома в настоящее время является анкетирование по Субъективной шкале астенического состояния (Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20), в Российской Федерации также широко используется Шкала астенического состояния Л. Д. Малковой.

Результаты. В обзорной статье изложено современное состояние проблем терминологии астенического синдрома, его классификации, диагностики, статистического кодирования. Астенический синдром представлен как полиэтиологическое заболевание, в качестве профилактики которого целесообразно корректировать модифицируемые факторы риска его развития. Рассмотрены некоторые механизмы формирования астенического синдрома и вследствие перенесенной инфекции COVID-19, подчеркнута общность патогенеза ряда патогенетических звеньев данных заболеваний. Инновационным направлением терапии и профилактики астенического синдрома является модулирование функции оси «кишечник – мозг». С этой целью применение биологически активной добавки к пище, содержащей в составе продукт возгонки мясокостной муки, представляется вполне перспективным.

Ключевые слова: астенический синдром, астения, ось «кишечник – мозг», дисбактериоз кишечника, биологически активная добавка к пище

Для цитирования: Живолупов С. А., Смирнова А. А. Современные представления о причинах, патогенезе и инновационных направлениях терапии астенического синдрома в клинической практике. Лечащий Врач. 2024; 11 (27): 80-89. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.11.013>

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Modern ideas about the causes, pathogenesis and innovative areas of therapy for asthenic syndrome in clinical practice

Sergey A. Zhivolupov¹✉

Anastasia A. Smirnova²

¹ Military Medical Academy named after S. M. Kirov, Saint Petersburg, Russia, peroslava@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0363-102X>

² Clinic "MedExpert" JSC, Saint Petersburg, Russia, aaa.smirnova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6914-258X>

Abstract

Background. Asthenic syndrome is a morbid condition manifested by increased physical and mental fatigue and exhaustion with mood instability, irritability, sleep disturbance, accompanied by weakening of self-control, impatience, restlessness, intolerance to loud sounds, bright light, strong odours. Clinical manifestations of asthenic syndrome differ from the state of physiological fatigue and overwork in that fatigue or exhaustion arise spontaneously, in the absence of physical or mental effort. In addition, asthenic syndrome is not a physiological phenomenon, is not corrected as a result of rest and requires medical intervention. According to literature data, the frequency of occurrence of asthenic syndrome in the population ranges from 12 to 18%, at the appointment of a general practitioner – from 20 to 25%, in the presence of somatic diseases – from 50 to 100%. The most common tool for diagnosing AS is currently the Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20) questionnaire, and the L. D. Malkova Asthenic Scale is also widely used in the Russian Federation.

Results. The review article outlines the relevant problems of the terminology of asthenic syndrome, its classification, location, and statistical coding. Asthenic syndrome is presented as a polyetiological disease, for the prevention of which it is advisable to correct modifiable risk factors for its development. Some mechanisms of the formation of asthenic syndrome as a result of COVID-19 infection are considered, and the common pathogenesis of a number of pathogenetic links of these diseases is emphasized. An innovative direction in the treatment and prevention of asthenic syndrome is modulation of the function of the "gut-brain" axis. For this purpose, the use of a biologically active food supplement containing in its composition the product of meat and bone meal distillation seems to be quite promising.

Keywords: asthenic syndrome, asthenia, gut-brain axis, intestinal dysbiosis, biologically active food supplement

For citation: Zhivolupov S. A., Smirnova A. A. Modern ideas about the causes, pathogenesis and innovative areas of therapy for asthenic syndrome in clinical practice. Lechaschi Vrach. 2024; 11 (27): 80-89. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.11.013>

Conflict of interests. Not declared.

Aстенический синдром (АС, или астеническое состояние, астеническая реакция, астенические нарушения/расстройства) представляет собой серьезную междисциплинарную проблему современной медицины. Несмотря на широкую распространенность АС в общей популяции (от 15% до 50%) [1], до сих пор во врачебном сообществе не сформирован унифицированный подход к терминологии, классификации, критериям диагностики, статистическому кодированию и стратегии лечения астенических расстройств.

Большинство авторов под определением «астенический синдром» понимают болезненное состояние, проявляющееся повышенной физической и психической утомляемостью и истощаемостью с неустойчивостью настроения, раздражительностью, нарушением сна [2, 3], а также с ослаблением самообладания, нетерпеливостью, неусидчивостью, непереносимостью громких звуков, яркого света, резких запахов [3].

Клинические проявления астении отличаются от состояния физиологической утомляемости и переутомления тем, что усталость или истощение возникают спонтанно, в отсутствие физических или умственных усилий [1, 3, 4]. Кроме этого, АС не является физиологическим явлением, не корректируется в результате отдыха и требует медицинского вмешательства [3].

Пациент с АС предъявляет многочисленные жалобы, включающие общую слабость, повышенную утомляемость, снижение работоспособности, возникновение чувства внутреннего напряжения, тревожность, снижение настроения, раздражительность, нарушение концентрации внимания, рассеянность, снижение памяти, сердцебиение, повышенную потливость, нарушение терморегуляции, боли различной локализации (миалгии, кардиалгии, абдоминальные, дорсалгии, головные боли), нарушения сна, снижение либido, изменение аппетита, снижение массы тела и другие [5].

КЛАССИФИКАЦИЯ И ЭТИОЛОГИЯ АС

Авторы, исследующие проблему астении в общемедицинской практике, предлагают несколько классификаций АС. Так, выделяют физическую (чувство физического истощения, неспособность выполнять действия, требующие определенных физических нагрузок, например, бегать, плавать, ездить на велосипеде, подниматься по лестнице и т. д.) и психологическую астению (нарушение когнитивной деятельности, обучения) [1, 6].

Ряд авторов выделяет гиперстенический вариант АС, характеризующийся сверхвозбудимостью сенсорного восприятия с повышенной восприимчивостью нейтральных в норме внешних раздражителей (непереносимость звуков, света и др.), психической возбудимостью, повышенной раздражительностью, сокращением продолжительности сна, и гипостенический вариант АС, отличающийся снижением порога возбудимости и восприимчивости к внешним стимулам в сочетании с вялостью, повышенной слабостью, дневной сонливостью [7, 8].

По этиологии выделяют реактивную, первичную и вторичную формы АС [5, 9]. Реактивная астения описана как компенсаторная реакция здорового человека при воздействии условно-патогенных физических и психофизиологических факторов (недостаточность адаптационных механизмов в условиях сменной работы, при авиаперелетах, длительной ответственной работе без эмоциональной и физической разгрузки и отпусков, вследствие перенесенной травмы или оперативного вмешательства и др.). Для реактивной астении обязательна четкая связь с провоцирующим фактором [9].

Под первичной (функциональной) астенией предложено понимать самостоятельное заболевание, обусловленное конституциональными и психогенными причинами. Конституциональным астеникам присущи такие характеристики, как низкая масса тела, высокий рост, удлиненные конечности, артериальная гипертония, вестибулопатия, низкая толерантность к физическим и эмоциональным нагрузкам.

Вторичная (симптоматическая) астения ассоциирована с онкологическими, гематологическими, ревматологическими, инфекционными (туберкулез, ВИЧ-инфекция, заболевания, вызванные вирусами простого герпеса и Эпштейна – Барр, гепатита В и С, бактериальные пневмонии и др.), сердечно-легочными (в том числе ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, саркоидоз, синдром обструктивного апноэ сна), эндокринными (болезни надпочечников, щитовидной железы, сахарный диабет и др.), гастроэнтерологическими (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, воспалительные заболевания кишечника, целиакия и др.), неврологическими (острая и хроническая ишемия головного мозга, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, хроническая дорсопатия и др.), психическими (большое депрессивное или биполярное расстройство, расстройство пищевого поведения, соматоформные расстройства, злоупотребления психоактивными веществами и др.) и другими заболеваниями, ятрогенными факторами (прием снотворных, антигипертензивных препаратов, диуретиков, миорелаксантов, антидепрессантов и др.) [9].

В реальной клинической практике, принимая во внимание многомерную концепцию мультиморбидности, у большинства пациентов следует подозревать мультифакториальный генез АС.

ДИАГНОСТИКА АС И КОДИРОВАНИЕ ДИАГНОЗА

Гетерогенность АС затрудняет его выделение в самостоятельную нозологию, кодирование и статистический учет. Для клинических ситуаций, когда астения является ведущим проявлением заболевания, в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) могут быть использованы следующие коды: F45.3 Соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы; F48.0 Неврастения; R53 Недомогание и утомляемость; R54 Старость. Безусловно, несовершенство кодирования АС делает невозможным корректный учет заболеваемости, маскирует реальный масштаб распространенности данной патологии среди пациентов.

По литературным данным частота АС в популяции колеблется от 12% до 18%, на приеме врача общей практики – от 20% до 25% [5], при наличии соматических заболеваний – от 50% до 100% [10-12].

Для АС не сформулированы строгие диагностические критерии. Объективная верификация АС затруднена. Наиболее распространенным инструментом диагностики АС в настоящее время является анкетирование по Субъективной шкале астенического состояния (Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20) [13]. Шкала MFI-20 состоит из 5 подшкал (каждая из которых содержит 4 утверждения): общая астения, физическая астения, снижение активности, снижение мотивации и психическая астения. При сумме баллов больше 12 хотя бы по одной шкале и при общей сумме баллов более 60 по всем подшкалам астения считалась значимой. В норме общее количество баллов не должно превышать 20-30. В Российской Федерации также широко используется Шкала астенического состояния (ШАС) Л. Д. Малковой.

Пандемия новой коронавирусной инфекции (НКИ) COVID-19 значительно расширила представленность АС в попу-

ляции и привела к появлению понятия «синдром хронической усталости/миялгический энцефаломиелит» (СХУ) [1].

СХУ характеризуется наличием необъяснимой, стойкой (в течение 6 или более месяцев подряд) и рецидивирующей хронической усталости с новым началом, не купирующейся отдыхом, что приводит к значительному снижению качества жизни. СХУ как диагноз устанавливается только при исключении другой возможной этиологии заболевания, при выявлении четырех или более из следующих восьми симптомов (согласно Оксфордским критериям 2015 г.) [1, 14]:

1. Мозговой туман (нарушение кратковременной памяти или концентрации, достаточно серьезное, чтобы вызывать снижение прежнего уровня активности).
2. Боль в горле.
3. Болезненные шейные или подмыщечные узлы.
4. Мишечная боль.
5. Многоочаговая боль без отека суставов.
6. Головные боли нового типа, характера или степени тяжести.
7. Неосвежающий сон.
8. Недомогание после нагрузки продолжительностью более 24 часов.
9. Повышенная чувствительность к свету и звуку, тошнота.
10. Озноб и ночная потливость.
11. Аллергия или повышенная чувствительность к пище, запахам, химическим веществам или лекарствам.

ПАТОГЕНЕЗ АС ПРИ НЕКОТОРЫХ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

С точки зрения патогенеза астении ряд авторов расценивают ее как универсальный защитный механизм, сопровождающий различные психофизиологические процессы и соматические заболевания, в основе которых лежат механизмы энергетической недостаточности [5, 15]. Дефицит энергии, развивающийся на фоне гипоксии тканей и органов (например, при хронической или острой ишемии головного мозга), приводит к однотипным метаболическим и структурным изменениям в органах и системах организма [5]. При недостатке кислорода в качестве основного пути энергообеспечения клетки выступает анаэробный гликолиз, конечным продуктом которого является лактат [15, 16]. Метаболический ацидоз, дальнейшее снижение усвоения кислорода тканями формируют биохимическую основу АС, своего рода метаболический порочный круг [5], который нарушает центральные механизмы регуляции энергетического обмена и функционирование нейромедиаторных систем [16].

Метаболические изменения в центральной нервной системе (ЦНС) гипоксически-ишемического характера невозможно рассматривать в отрыве от конформационных изменений компонентов белкового обмена ЦНС. Именно поэтому в реальной клинической практике чаще всего встречаются энцефалопатии смешанного генеза в результате нарушения кровоснабжения головного мозга (чаще хронического) и нейродегенеративных процессов [17].

Изучение расстройств деятельности желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с изменением клеточного состава биоценоза кишечника привело к появлению понятия «комму-

никационная ось «кишечник – мозг» (или «микробиота – кишечник – мозг») [18, 19]. Согласно кишечной теории дегенеративные изменения начинаются в нервном аппарате толстого кишечника (в так называемой энтеральной нервной системе, представленной нейронами межмышечного сплетения Ауэрбаха, подслизистого сплетения Мейснера, а также в энтеральных глиальных клетках), а затем распространяются в головной мозг. Изменение состава кишечной микробиоты может способствовать развитию нейродегенеративного процесса через невральный, иммунный и эндокринный механизмы, а также посредством биологически активных веществ [20, 21]. При этом доказан двусторонний характер связи.

Одним из заболеваний, приводящих к нарушению биоценоза кишечника и выраженному АС, является COVID-19. В исследовании 2023 г. АС выявлен у 2/3 обследованных лиц ($n = 133$) через 6 и 12 месяцев после излечения от лабораторно подтвержденной инфекции, вызванной *SARS-CoV-2* [22]. В настоящий момент описан ряд патогенетических звеньев механизма возникновения COVID-19-ассоциированных интестинальных расстройств. В частности, отмечены изменение таксономического состава и снижение суммарной функциональной активности метаболического потенциала микробного консорциума, повышение проницаемости кишечного барьера и микровоспаление слизистой оболочки кишечника, развитие неадекватных нейроиммунных взаимодействий кишечной микробиоты с ЦНС [23]. В микробиоме кишечника пациентов с COVID-19 во время заболевания и после элиминации вируса *SARS-CoV-2* из организма возрастает относительная численность условно-патогенных микроорганизмов и патобионтов (*Clostridium hathewayi*, *Actinomyces viscous*, *Bacteroides nordii*) и снижается доля полезных представителей комменсальной микробиоты, преимущественно бутират-продуцирующих бактерий (*Faecalibacterium prausnitzii*, *Lachnospiraceae*, *Eubacterium rectale*, *Ruminococcus obeum*, *Blautia obeum*) [24].

Подводя итог вышеописанным изменениям микробиома кишечника у пациентов после перенесенной вирусной инфекции, в том числе COVID-19, следует обратить внимание на общность воспалительных каскадов НКИ и некоторых нейроиммунных патогенетических путей [25–27].

КОНЦЕПЦИЯ О МОДИФИЦИРУЕМЫХ И НЕМОДИФИЦИРУЕМЫХ ФАКТОРАХ РИСКА РАЗВИТИЯ АС

С точки зрения превентивной, профилактической медицины рационально выявлять у любого полиэтиологического заболевания, к которым можно отнести и АС, модифицируемые, то есть подлежащие коррекции, факторы риска его

развития. Подводя итог вышеизложенному обсуждению современных представлений об этиологии и патогенезе АС, можно выделить факторы риска (ФР) развития АС (табл. 1).

НОРМАЛИЗАЦИЯ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА КАК СПОСОБ МОДУЛЯЦИИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ОСИ «КИШЕЧНИК – МОЗГ»

Для нормализации микробиоты кишечника у пациентов с АС все более широко применяются биологически активные препараты – пробиотики, пребиотики, синбиотики, метабиотики [28, 29].

Микробиоценоз-ориентированная терапия у пациентов с функциональными расстройствами кишечника вследствие перенесенного COVID-19, проведенная отечественными исследователями, достоверно снижала выраженность не только интестинальных симптомов, но и астении, тревоги и депрессии [30].

В ходе многоцентрового, пострегистрационного наблюдательного исследования состояния пациентов с постинфекционным АС бактериальной или вирусной этиологии применение биологически активной добавки (БАД) к пище «Капсулы А. С. Дорогова», содержащей в своем составе продукт возгонки мясокостной муки, включающей пять групп веществ, относящихся к азотсодержащим гетероциклическим соединениям (структурных фрагментов биологически активных антибактериальных и антисептических веществ [31]), позволило добиться достоверного снижения числа пациентов с астенией по всем субшкалам MFI-20, снижения степени астении по шкале ШАС, повышения качества сна у пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Институт междисциплинарной медицины выступил организатором наблюдательной программы оценки эффективности биологически активной добавки к пище «Капсулы А. С. Дорогова». В данной работе наблюдали 90 пациентов старше 18 лет после перенесенных инфекционных заболеваний (бактериальных и вирусных) с клинической картиной АС.

Все пациенты получали следующий курс терапии: по 2 капсулы 2 раза в день во время еды, запивая 100–150 мл воды, в течение одного месяца.

В ходе исследования динамика АС оценивалась во время трех визитов:

- первый – в день первичного обращения пациента и постановки диагноза;
- второй – промежуточный визит (15-й день \pm 3 дня от первого визита);

Таблица 1. Модифицируемые и немодифицируемые факторы риска развития АС [таблица составлена авторами] / Modifiable and non-modifiable risk factors for the progression of AS [table compiled by the authors]

Модифицируемые факторы и превентивные стратегии	Немодифицируемые (конституциональные) факторы
Соматические заболевания → диспансеризация, раннее выявление заболеваний, своевременная терапия	Последствия перинатальной патологии, родовой травмы
Дисбиоз кишечника → сбалансированное питание, прием БАД	Наследственные заболевания
Нарушения образа жизни → нормализация режима труда и отдыха, гигиена сна	Личностные характеристики и особенности (тревожность, сенситивность, склонность к соматизации)
Невротические расстройства → психотерапия, фармакотерапия	Возраст

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

- третий – (30-й день ± 3 дня от первого визита).
- Оценка динамики АС проводилась по следующим шкалам:
- ШАС Л. Д. Малковой.
 - Субъективная шкала оценки астении (MFI-20).
 - Опросник качества жизни (EQ-5D-5L) с ВАШ.
 - Диагностический тест вегетативных изменений А. М. Вейна.

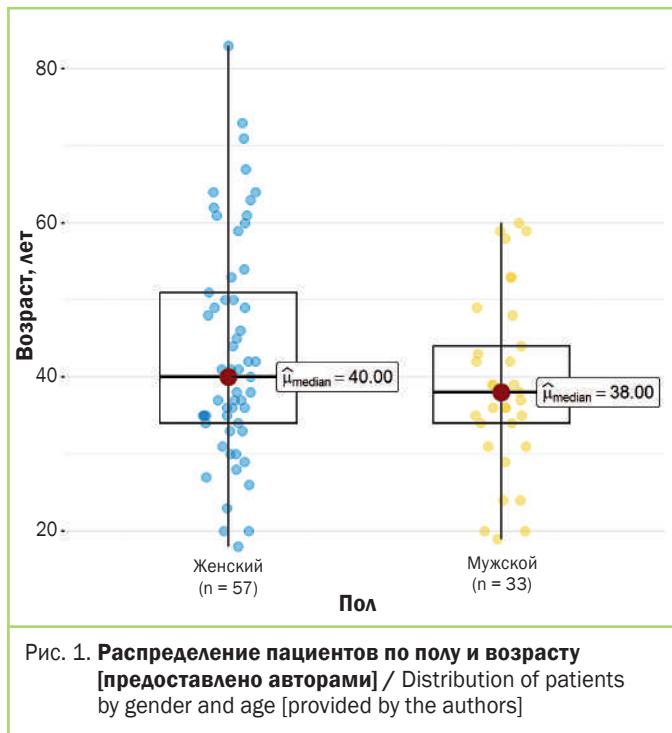


Рис. 1. Распределение пациентов по полу и возрасту [предоставлено авторами] / Distribution of patients by gender and age [provided by the authors]

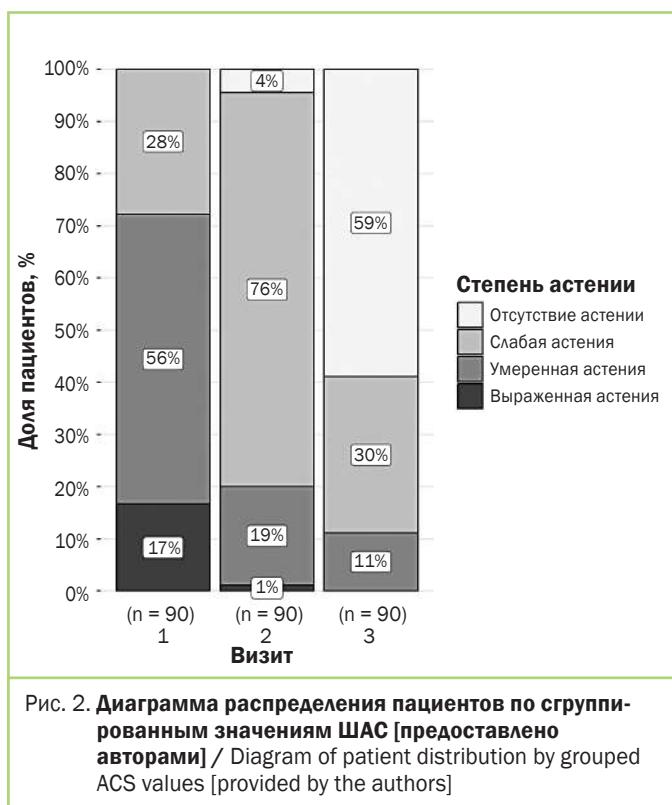


Рис. 2. Диаграмма распределения пациентов по сгруппированным значениям ШАС [предоставлено авторами] / Diagram of patient distribution by grouped ACS values [provided by the authors]

5. Анкета балльной оценки субъективных характеристик сна Я. И. Левина.

РЕЗУЛЬТАТЫ: АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Клинико-демографические характеристики выборки

Распределение пациентов по полу и возрасту представлено на рис. 1.

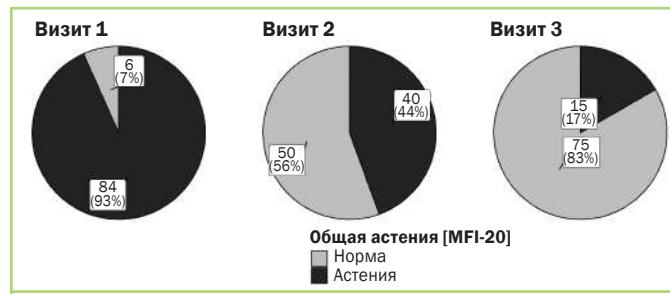


Рис. 3. Динамика изменения доли пациентов с астенией по субшкале «Общая астения» субъективной шкалы оценки астении (MFI-20) [предоставлено авторами] / Diagram of patient distribution by grouped ACS values [provided by the authors]

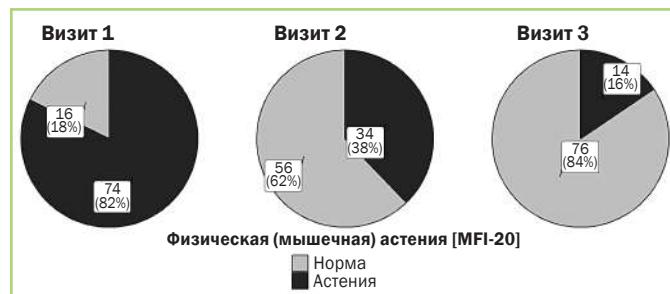


Рис. 4. Динамика изменения доли пациентов с астенией по субшкале «Физическая (мышечная) астения» субъективной шкалы оценки астении (MFI-20) [предоставлено авторами] / Dynamics of change in the proportion of patients with asthenia according to the "Physical (muscular) asthenia" subscale of the subjective asthenia rating scale (MFI-20) [provided by the authors]



Рис. 5. Динамика изменения доли пациентов с астенией по субшкале «Пониженная активность» субъективной шкалы оценки астении (MFI-20) [предоставлено авторами] / Dynamics of change in the proportion of patients with asthenia according to the "Reduced Activity" subscale of the subjective asthenia rating scale (MFI-20) [provided by the authors]

Вывод: различия по возрасту между мужчинами и женщинами в анализируемой выборке не достигают статистической значимости ($p > 0,05$).

ШАС Л. Д. Малковой

Диаграмма распределения пациентов по сгруппированным значениям ШАС представлена на рис. 2.

Выходы:

1. Наблюдается клинически и статистически значимое снижение степени астении по шкале ШАС между визитами ($p < 0,0001$).

2. При последнем визите улучшение наблюдается у 82% пациентов, а снижение значений показателя ШАС составляет в среднем 38%.

3. Доля пациентов без астении возрастает с 0% при первом визите до 59% при третьем визите.

Субъективная шкала оценки астении (MFI-20)

Динамика изменения доли пациентов с астенией по субшкале «Общая астения» субъективной шкалы оценки астении (MFI-20) представлена на рис. 3.

Динамика изменения доли пациентов с астенией по субшкале «Физическая (мышечная) астения» субъективной шкалы оценки астении (MFI-20) представлена на рис. 4.

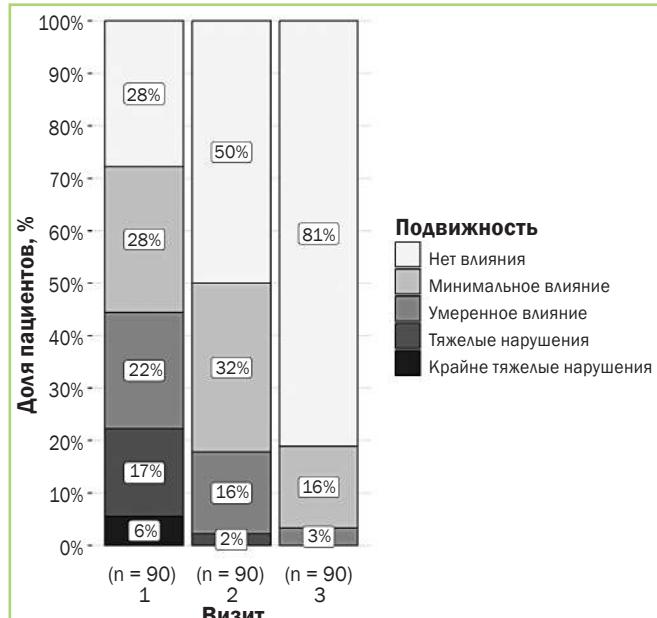


Рис. 8. Динамика изменения степени тяжести показателя «Подвижность» EQ-5D-5L [предоставлено авторами] / Dynamics of changes in the severity of the EQ-5D-5L Mobility score [provided by the authors]

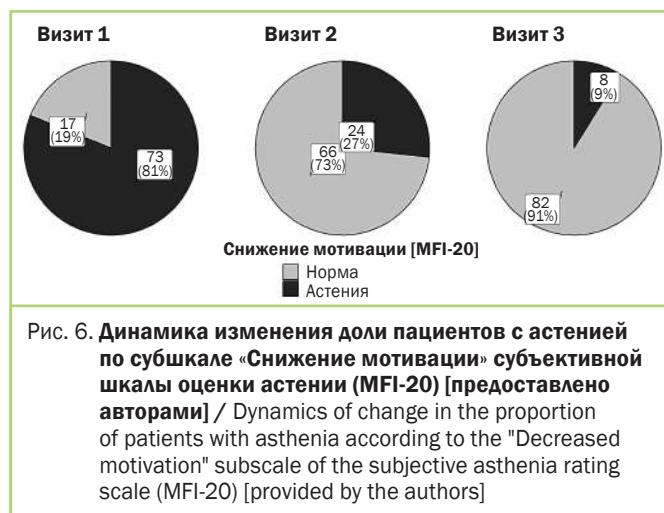


Рис. 6. Динамика изменения доли пациентов с астенией по субшкале «Снижение мотивации» субъективной шкалы оценки астении (MFI-20) [предоставлено авторами] / Dynamics of change in the proportion of patients with asthenia according to the "Decreased motivation" subscale of the subjective asthenia rating scale (MFI-20) [provided by the authors]

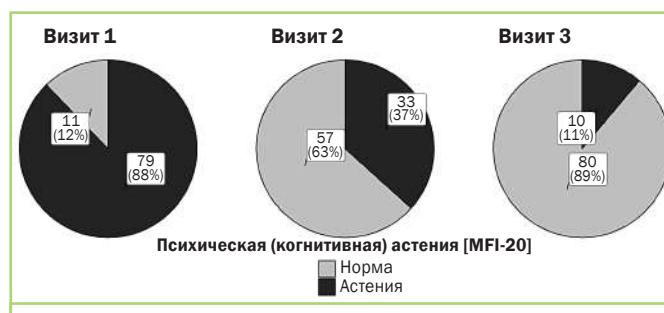


Рис. 7. Динамика изменения доли пациентов с астенией по субшкале «Снижение мотивации» субъективной шкалы оценки астении (MFI-20) [предоставлено авторами] / Dynamics of change in the proportion of patients with asthenia according to the "Decreased motivation" subscale of the subjective asthenia rating scale (MFI-20) [provided by the authors]

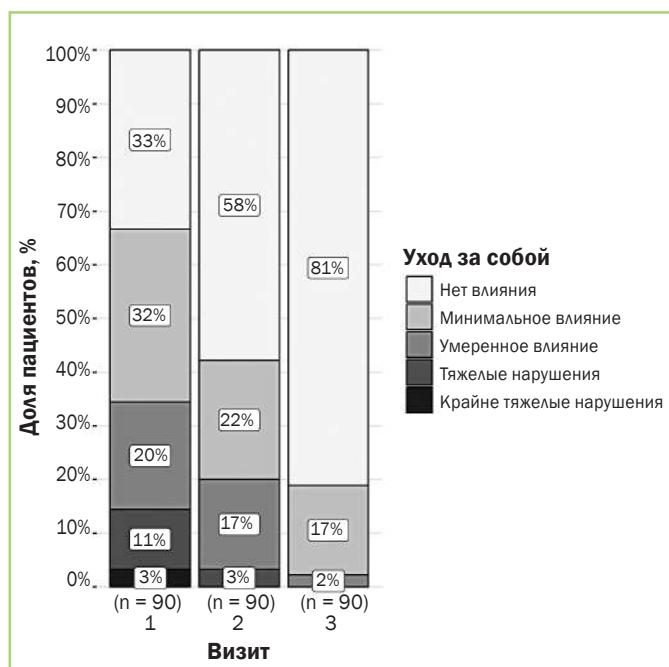


Рис. 9. Динамика изменения степени тяжести показателя «Уход за собой» EQ-5D-5L [предоставлено авторами] / Dynamics of change in the severity of the EQ-5D-5L Self-care indicator [provided by the authors]

Динамика изменения доли пациентов с астенией по субшкале «Пониженная активность» субъективной шкалы оценки астении (MFI-20) представлена на рис. 5.

Динамика изменения доли пациентов с астенией по субшкале «Снижение мотивации» субъективной шкалы оценки астении (MFI-20) представлена на рис. 6.

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА



Рис. 10. Динамика изменения степени тяжести показателя «Привычная повседневная деятельность» EQ-5D-5L [предоставлено авторами] / Dynamics of change in the severity of the EQ-5D-5L Habitual Daily Activities indicator [provided by the authors]

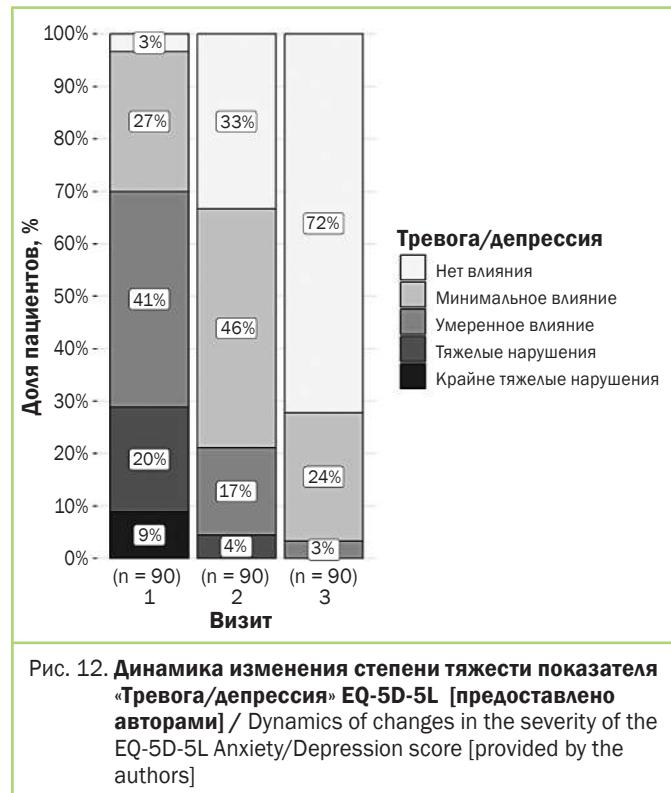


Рис. 12. Динамика изменения степени тяжести показателя «Тревога/депрессия» EQ-5D-5L [предоставлено авторами] / Dynamics of changes in the severity of the EQ-5D-5L Anxiety/Depression score [provided by the authors]



Рис. 11. Динамика изменения степени тяжести показателя «Боль/дискомфорт» EQ-5D-5L [предоставлено авторами] / Dynamics of change in the severity of the EQ-5D-5L Pain/Discomfort score [provided by the authors]

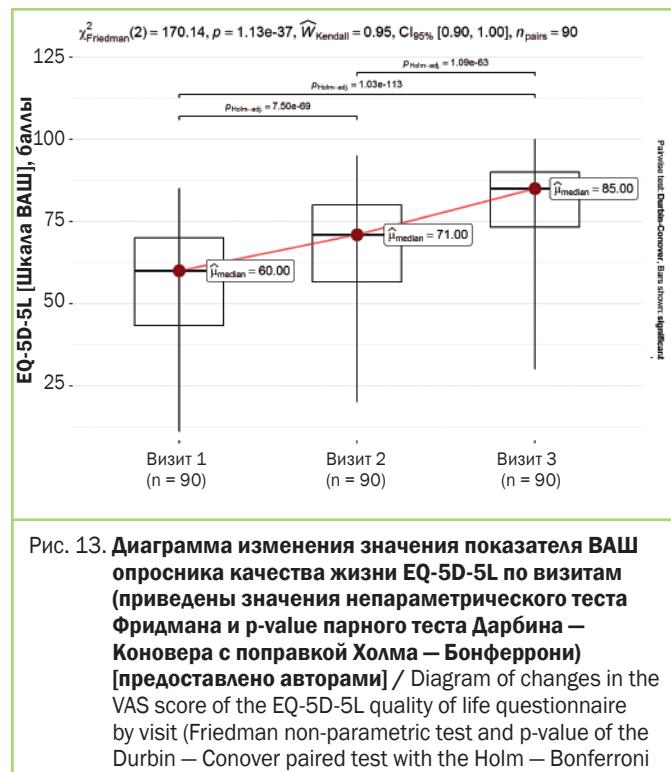


Рис. 13. Диаграмма изменения значения показателя ВАШ опросника качества жизни EQ-5D-5L по визитам (приведены значения непараметрического теста Фридмана и p-value парного теста Дарбина – Коновера с поправкой Холма – Бонферрони) [предоставлено авторами] / Diagram of changes in the VAS score of the EQ-5D-5L quality of life questionnaire by visit (Friedman non-parametric test and p-value of the Durbin – Conover paired test with the Holm – Bonferroni correction are given) [provided by the authors]

Динамика изменения доли пациентов с астенией по субшкале «Психическая (когнитивная) астения» субъективной шкалы оценки астении (MFI-20) представлена на рис. 7.

Вывод: наблюдается клинически и статистически значимое снижение числа пациентов с астенией по всем субшкалам

субъективной шкалы оценки астении (MFI-20) между визитами ($p < 0,001$).

Оценка качества жизни по опроснику EQ-5D-5L

Динамика изменения степени тяжести показателя «Подвижность» EQ-5D-5L представлена на рис. 8.



Рис. 14. Динамика изменения доли пациентов с признаками вегетативных изменений по опроснику Вейна [предоставлено авторами] / Dynamics of change in the proportion of patients with signs of vegetative changes according to the Wein questionnaire [provided by the authors]

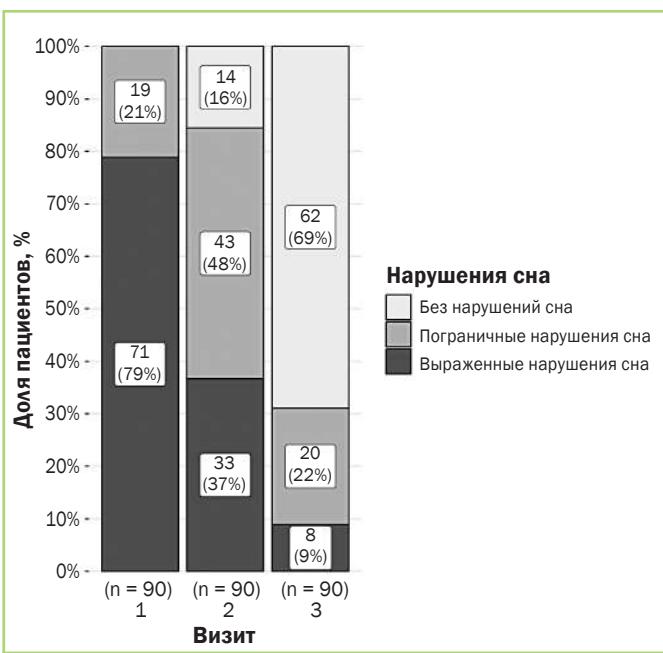


Рис. 15. Динамика изменения доли пациентов с нарушениями сна по опроснику Левина [предоставлено авторами] / Dynamics of change in the proportion of patients with sleep disorders according to the Lewin questionnaire [provided by the authors]

Динамика изменения степени тяжести показателя «Уход за собой» EQ-5D-5L представлена на рис. 9.

Динамика изменения степени тяжести показателя «Привычная повседневная деятельность» EQ-5D-5L представлена на рис. 10.

Динамика изменения степени тяжести показателя «Боль/дискомфорт» EQ-5D-5L представлена на рис. 11.

Динамика изменения степени тяжести показателя «Тревога/депрессия» EQ-5D-5L представлена на рис. 12.

Диаграмма изменения значения показателя ВАШ опросника качества жизни EQ-5D-5L по визитам (приведены значения непараметрического теста Фридмана и p-value парного теста Дарбина – Коновера с поправкой Холма – Бонферрони) представлена на рис. 13.

Выводы:

1. Наблюдается статистически значимое снижение влияния на качество жизни по всем показателям шкалы EQ-5D-5L между визитами (тест Бхапкара, $p < 0,001$).

2. При последнем визите улучшение наблюдается у 63–96% пациентов.

3. К окончанию исследования 96–98% пациентов оценивали влияние на качество жизни по показателям опросника EQ-5D-5L как «минимальное влияние/отсутствие влияния».

4. По показателю качества жизни EQ-5D-5L (Шкала ВАШ) наблюдается статистически значимое улучшение состояния здоровья по EQ-5D-5L между визитами ($p < 0,001$).

5. К третьему визиту улучшение по показателю EQ-5D-5L (Шкала ВАШ) наблюдается у 99% пациентов.

Опросник для выявления признаков вегетативных изменений (A. M. Вейн, 1998 г.)

Динамика изменения доли пациентов с признаками вегетативных изменений по опроснику Вейна представлена на рис. 14.

Выводы:

1. Наблюдается статистически значимое снижение значений показателя к третьему визиту, в среднем на 47% ($p < 0,001$).

2. К окончанию исследования (третий визит) улучшения относительно начала исследования наблюдались у 42% пациентов.

3. К окончанию исследования у 50% пациентов отсутствовали признаки вегетативных изменений.

Оценка качества сна по анкете Я. И. Левина

Динамика изменения доли пациентов с нарушениями сна по опроснику Я. И. Левина представлена на рис. 15.

Выводы:

1. Наблюдается статистически значимое повышение качества сна (по шкале Я. И. Левина) между визитами ($p < 0,001$).

2. При последнем визите улучшение наблюдается у 99% пациентов, а рост значений показателя качества сна составляет в среднем 55%.

3. Доля пациентов без нарушений сна возрастает с 0% при первом визите до 62% при третьем визите.

Отмеченные пациентом нежелательные явления

Наблюдаемые нежелательные явления представлены в табл. 2.

Доля нежелательных явлений при втором и третьем визитах составляет не более 4%.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Российской компанией полного цикла была разработана биологически активная добавка к пище «Капсулы А. С. Дорогова»

Таблица 2. Наблюдаемые нежелательные явления [таблица составлена авторами] / Observed adverse events [table compiled by the authors]

Нежелательное явление	Визит	
	2	3
Головная боль	–	1
Головокружение	1	–
Сонливость	1	2
Утомляемость/общая слабость	2	1
Отсутствуют/не выявлены	86	86

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

с иммуностимулирующими и противоастеническими свойствами. Биологически активная добавка к пище «Капсулы А. С. Дорогова» является водной фракцией конденсированных веществ, получаемых в процессе пиролиза мясокостной муки с содержанием животных белков не менее 50% [31].

При проведении высокоэффективной жидкостной хроматографии было показано, что в препарате содержится до 18 г/л аминокислот в свободном и связанном виде. Кроме того, в состав капсул входят пять групп веществ, относящихся к азотсодержащим гетероциклическим соединениям с одним или двумя атомами азота. Известно, что данные соединения широчайшим образом представлены в качестве структурных фрагментов биологически активных веществ, витаминов, антибактериальных соединений, некоторые из них обладают собственной биологической активностью [31].

Одна из основных групп – вещества из группы пиразинов и пириддинов входят в состав нуклеиновых оснований, нуклеозидов, нуклеотидов, нуклеиновых кислот, играя важную биологическую роль. Другая группа компонентов – имидазолидиноны – включает два вещества, обладающие доказанными антисептическими свойствами [31].

Кроме того, среди органических соединений, содержащихся в биологически активной добавке к пище «Капсулы А. С. Дорогова», привлекает внимание хинолизидин, имеющий строение бициклического ненасыщенного азотсодержащего гетероцикла. Хинолизидин является структурным фрагментом биологически активных алкалоидов, таких как цитизин, пахикарпин, спартеин. Производные хинолизидина синтезируются в живых организмах из аминокислоты лизина [31].

Следующая группа компонентов – дикетопеперазины (циклические дипептиды) ингибируют продукцию афлатоксина и обладают антимикробными свойствами. Кроме того, данные соединения могут обладать анксиолитической и антидепрессивной активностью. Обсуждается и их противоопухолевое действие [31].

Показано, что органическая часть препарата содержит значительное количество (около ста) соединений, являющихся структурными фрагментами биологически активных веществ, витаминов, антибактериальных веществ, а также обладающих собственным терапевтическим действием [31].

Механизм действия биологически активной добавки к пище «Капсулы А. С. Дорогова» заключается в том, что компоненты, входящие в ее состав, интенсифицируют обмен веществ, ускоряют окислительные процессы, повышают естественную сопротивляемость к инфекциям, стрессу и неблагоприятным факторам окружающей среды, усиливают процессы регенерации тканей.

Показания к использованию биологически активной добавки к пище «Капсулы А. С. Дорогова»:

- в качестве адаптогенного средства при повышенных физических и умственных нагрузках;
- астенический синдром, переутомление, психическое и умственное перенапряжение, хронический стресс (в составе комплексной терапии);
- в комплексной терапии состояний, связанных с функциональными расстройствами в работе ЖКТ;
- в стадии реконвалесценции после соматических и инфекционных заболеваний в составе комплексной терапии;

● для нормализации обмена веществ и состояний, связанных с метаболическим синдромом;

● способствует активации работы ЦНС, нормализует нейромедиаторную активность, оказывает ноотропный и вегетостабилизирующий эффект;

● оказывает антисептический эффект, повышает устойчивость организма к бактериальным, вирусным и грибковым инфекциям, способствует адекватному системному и местному иммунному ответу [32].

Полученные в ходе проведенной наблюдательной программы результаты применения биологически активной добавки к пище «Капсулы А. С. Дорогова» свидетельствуют о наличии у нее противоастенического терапевтического спектра при использовании у пациентов с АС по всем применяемым в исследовании шкалам и опросникам. В связи с этим рекомендуется назначение этой БАД в комплексном лечении различных астенических состояний, прежде всего постинфекционной природы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, рассматривая АС как полиэтиологическое заболевание, в качестве профилактики его возникновения целесообразно корректировать модифицируемые ФР развития АС. Одним из инновационных направлений как профилактики АС, так и терапии уже возникшего АС является нормализация кишечной микробиоты, а применение биологически активной добавки к пище «Капсулы А. С. Дорогова» в составе комплексной терапии представляется вполне перспективным. **ЛВ**

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Литература/References

1. Путилина М. В. Астенические расстройства как проявление синдрома хронической усталости. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2021; 121 (8): 125-130. <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121081125>.
Putilina M. V. Asthenic disorders as a manifestation of chronic fatigue syndrome. S.S. Korsakov Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S. S. Korsakova 2021; 121 (8): 125-130. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121081125>
2. Шавловская О. А., Бокова И. А. Коррекция астенических состояний препаратом Рекогнан. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2024; 124 (3): 57-62. <https://doi.org/10.17116/jnevro202412403157>.
Shavlovskaya O. A., Bokova I. A. Asthenic disorders correction with Recognan. Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S. S. Korsakova. 2024; 124 (3): 57-62. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202412403157>
3. Шабров А. В., Соловьева С. Л. Астенические расстройства в терапевтической практике. Рук-во по диагностике и лечению. СПб, 2010. 379 с.
Shabrov A. V., Solovyova S. L. Asthenic disorders in therapeutic practice. Manual on diagnostics and treatment. SPB, 2010. 379 P. (In Russ.)
4. Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness. Mil Med. 2015; 180 (7): 721-723. <https://doi.org/10.7205/MILMED-D-15-00085>.
5. Соколова Л. П., Старых Е. В. Астенический синдром в общетерапевтической практике. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2022; 122 (4): 44-51. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212204144>.
Sokolova L. P., Starikh E. V. Asthenic syndrome in general therapeutic practice. Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S. S. Korsakova.. 2022; 122 (4): 44-51. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202212204144>
6. Aslangul E., Le Jeunne C. Asthénie et fatigabilité [Diagnosing asthenia and chronic fatigue syndrome]. Rev Prat. 2005; 55 (9): 1029-1033. French.

7. Федин А. И., Соловьева Э. Ю., Миронова О. П., Федотова А. В. Лечение астенического синдрома у больных с хронической ишемией головного мозга (результаты неинтervенционной наблюдательной программы ТРИУМФ). Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2014; 114 (12): 104-111. <https://doi.org/10.17116/jnevro201411421104-111>.
- Fedin A. I., Solovieva E. Yu.P., Fedotova A. V. Treatment of asthenic syndrome in patients with chronic brain ischemia: results of the non-interventional observational program TRIUMPH. Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S. S. Korsakova. 2014; 114 (12): 104-111. (In Russ.)
8. Бамдас Б. С. Астенические состояния. М.: Медицина, 1961. 120 с.
Bamdas B. S. Asthenic states. Moscow: Meditsina, 1961. 120 P. (In Russ.)
9. Шакирова И. Н., Дюкова Г. М. Астения — междисциплинарная проблема. Трудный пациент. 2012; 5: 14-16.
Shakirova I. N., Dyukova G. M. Asthenia — an interdisciplinary problem. Trudnyi patsient. 2012; 5: 14-16. (In Russ.)
10. Hadjimichael O., Vollmer T., Oleen-Burkey M. North American Research Committee on Multiple Sclerosis. Fatigue characteristics in multiple sclerosis: the North American Research Committee on Multiple Sclerosis (NARCOMS) survey. Health Qual Life Outcomes. 2008; 6: 100. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-6-100>.
11. Jasiukeviciene L., Vasiliauskas D., Kavoliūnienė A., et al. Serganciu vidutinio sunkumo ir sunkiu letiniu sirdies nepakankamumu letinio nuovargio tyrimas [Evaluation of a chronic fatigue in patients with moderate-to-severe chronic heart failure]. Medicina (Kaunas). 2008; 44 (5): 366-372. Lithuanian.
12. Watanabe N., Stewart R., Jenkins R., et al. The epidemiology of chronic fatigue, physical illness, and symptoms of common mental disorders: a cross-sectional survey from the second British National Survey of Psychiatric Morbidity. J Psychosom Res. 2008; 64 (4): 357-362. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2007.12.003>.
13. Smets E. M., Garssen B., Bonke B., De Haes J. C. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. J Psychosom Res. 1995; 39 (3): 315-325. [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(94\)00125-o](https://doi.org/10.1016/0022-3999(94)00125-o).
14. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A., et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Nat Med. 2021; 27 (4): 601-615. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>.
15. Назаренко Г. И., Кишкун А. А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. М.: Медицина, 2006. 544 с.
Nazarenko G. I., Kishkun A. A. Clinical evaluation of laboratory research results. Moscow: Meditsina, 2006. 544 P. (In Russ.)
16. Vanuxem P. Ammonium and Fatigue, in "Asthenics Physiques". Ed. by Serratrice G. Paris. 1990; 49-57.
17. Щукин И. А., Лебедева А. В., Чубыкин В. И. и др. Астения у пациентов с хроническими неврологическими заболеваниями. Клиницист. 2013; 7 (2): 64-72. <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2013-2-64-72>.
Shechukin I. A., Lebedeva A. V., Chubykin V. I., et al. Asthenia in patients with chronic neurological diseases. Klinitsist. 2013; 7 (2): 64-72. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2013-2-64-72>.
18. Ulusoy A., Phillips R. J., Helwig M., et al. Brain-to-stomach transfer of α -synuclein via vagal preganglionic projections. Acta Neuropathol. 2017; 133 (3): 381-393. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1661-y>.
19. Forsyth C. B., Shannon K. M., Kordower J. H., et al. Increased intestinal permeability correlates with sigmoid mucosa alpha-synuclein staining and endotoxin exposure markers in early Parkinson's disease. PLoS One. 2011; 6 (12): e28032. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028032>.
20. Boertien J. M., Pereira P. A. B., Aho V. T. E., Schepers F. Increasing Comparability and Utility of Gut Microbiome Studies in Parkinson's Disease: A Systematic Review. J Parkinsons Dis. 2019; 9 (s2): S297-S312. <https://doi.org/10.3233/JPD-191711>.
21. Sampson T. R., Debelius J. W., Thron T., et al. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. Cell. 2016; 167 (6): 1469-80.e12. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.11.018>.
22. Михайлов А. О., Сокотун С. А., Плехова Н. Г. и др. Клинические проявления астенического синдрома после коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Журнал инфектологии. 2023; 15 (2): 60-67. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-2-60-67>.
Mikhailov A.O., Sokotun S.A., Plekhova N.G., et al. Clinical manifestations of asthenic syndrome after coronavirus infection caused by SARS-CoV-2. Zhurnal infektologi. 2023; 15 (2): 60-67. (In Russ.) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-2-60-67>
23. Гриневич В. Б., Лазебник Л. Б., Кравчук Ю. А. и др. Поражения органов пищеварения при постковидном синдроме. Клинические рекомендации. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022; (12): 4-68. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-208-12-4-68>.
Grinevich V. B., Lazebnik L. B., Kravchuk Yu. A., et al. Gastrointestinal disorders in post-COVID syndrome. Clinical guidelines. Eksperimental'naya
- I klinicheskaiia gastroenterologii. 2022; (12): 4-68. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-208-12-4-68>
24. Zuo T., Zhang F., Lui G. C. Y., et al. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. Gastroenterology. 2020; 159 (3): 944-955.e8. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.048>.
25. Chaudhry Z. L., Klenja D., Janjua N., et al. COVID-19 and Parkinson's disease: shared inflammatory pathways under oxidative stress. Brain Sciences. 2020; 10 (11): 807. <https://doi.org/10.3390/brainsci10110807>.
26. Gordon D. E., Jang G. M., Bouhaddou M., et al. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. Nature. 2020; 583 (7816): 459-468. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2286-9>.
27. Fearon C., Fasano A. Parkinson's Disease and the COVID-19 Pandemic. J Parkinsons Dis. 2021; 11 (2): 431-444. <https://doi.org/10.3233/JPD-202320>.
28. Тютюнина Р. Р., Пилипович А. А., Голубев В. Л., Данилов Ал. Б. Микробиота и болезнь Паркинсона (обзор). Медицинский алфавит. 2020; (1): 10-14. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-1-10-14>.
Tyutynina R. R., Pilipovich A. A., Golubev V. L., Danilov A. B. Microbiota and Parkinson's disease (overview). Meditsinskii alfavit. 2020;(1):10-14. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-1-10-14>
29. Tamtaji O. R., Taghizadeh M., Daneshvar Kakhaki R., et al. Clinical and metabolic response to probiotic administration in people with Parkinson's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Clin Nutr. 2019; 38 (3): 1031-1035. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.05.018>.
30. Пащенко М. Б., Ардатская М. Д., Анучкин А. А. и др. Отдаленные последствия COVID-19 у пациентов с функциональными расстройствами кишечника, реабилитационные возможности микробиоценоз-ориентированной терапии. Терапевтический архив. 2023; 95 (12): 1119-1127. <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.12.202523>.
Patsenko M. B., Ardatskaya M. D., Anuchkin A. A., et al. Long-term consequences of COVID-19 in patients with functional bowel disorders, rehabilitation prospective of microbiocenosis-oriented therapy. Terapevticheskii arkhiv. 2023; 95 (12): 1119-1127. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.12.202523>.
31. Абдрахманов В. И., Краснов В. Л., Сахипов В. Р. Исследование химического состава препарата АСД-2Ф. Проблемы современной науки и образования, 2015; 11 (41): 58-64.
Abdrakhmanov V. I., Krasnov V. L., Sakhipov V. R. Study of chemical composition of the preparation ASD-2F. Problemy sovremennoi nauki i obrazovaniia, 2015; 11 (41): 58-64. (In Russ.)
32. Инструкция по применению биологически активной добавки к пище «Капсулы А. С. Дорогова». Package insert of biologically active food supplement "A. S. Dorogov Capsules". (In Russ.)
- Сведения об авторах:**
Живулупов Сергей Анатольевич, д.м.н., профессор кафедры нервных болезней, Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6, лит. Ж; peroslava@yandex.ru
Смирнова Анастасия Андреевна, невролог, клиника Открытого акционерного общества «Медэксперт»; Россия, 191167, Санкт-Петербург, Невский просп., 163;
- Information about the authors:**
Sergey A. Zhivulupov, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Nervous Diseases, Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education Military Medical Academy named after S. M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation; 6, lit. G Akademika Lebedeva str., St. Petersburg, 194044, Russia; peroslava@yandex.ru
Anastasia A. Smirnova, neurologist, clinic of the Medexpert Joint Stock Company; 163 Nevsky Prospekt, St. Petersburg, 191167, Russia; aaa.smirnova@gmail.com
- Поступила/Received 07.10.2024**
Поступила после рецензирования/Revised 11.11.2024
Принята в печать/Accepted 12.11.2024