



Ю.Д. Воробьева

Астенический синдром в контексте пандемии COVID-19

Ю. Д. Воробьева, ассистент кафедры неврологии¹

Г. М. Дюкова, проф. кафедры неврологии¹, в.н.с. неврологического отделения²



Г. М. Дюкова

¹Институт профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

²ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения Москвы»

Asthenic syndrome in context of COVID-19 pandemic

Yu. D. Vorobyeva, G. M. Dyukova

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center; Moscow, Russia

Резюме

Статья посвящена актуальным проблемам астении в период пандемии новой коронавирусной инфекции. Рассмотрены патогенетические механизмы формирования астении в остром периоде, а также приведены потенциальные механизмы и факторы, влияющие на формирование пост-вирусной астении после перенесенной инфекции COVID-19. Предлагается биопсихосоциальный подход к патогенезу и лечению пост-вирусной астении. В заключении рассматриваются факторы, способствующие формированию карантинной астении и методы ее терапии.

Ключевые слова: COVID-19, астения, пост-вирусная астения, синдром хронической усталости, карантинная астения.

Summary

The article is devoted to the current problems of fatigue during the new coronavirus infection pandemic. The pathogenetic mechanisms of fatigue in the acute period of infection are considered, as well as potential mechanisms and factors influencing post-viral fatigue development after COVID-19 infection. A biopsychosocial approach to the pathogenesis and treatment of post-viral fatigue is proposed. In conclusion, the factors contributing to quarantine fatigue development and methods of its therapy are considered.

Key words: COVID-19, fatigue, post-viral fatigue, chronic fatigue syndrome, quarantine fatigue.

Астенический синдром в контексте пандемии COVID-19

«Астения» переводится с древнегреческого как бессилие или отсутствие сил. Астения определяется как снижение физических функций, связанных с длительными физическими и (или) умственными нагрузками, в то время как усталость указывает на состояние, при котором мозг распознает снижение физических функций [1]. В контексте данной статьи в большей степени имеет значение астения в виде патологической утомляемости, то есть возникающей без нагрузки и не проходящей после отдыха [2]. В клиническом смысле астения проявляется не только усталостью, но целым рядом разнообразных жалоб и признаков. Их спектр широк и включает [2]:

- когнитивные симптомы – нарушения внимания, рассеянность, снижение памяти;
- широкий спектр болевых расстройств – цефалгии, кардиалгии, абдоминалгии, дорсалгии;
- вегетативную дисфункцию – тахикардию, гипервентиляционные расстройства, гипергидроз;
- эмоциональные расстройства – чувство внутреннего напряжения, тревожность, лабильность или снижения настроения;
- мотивационные и обменно-эндокринные расстройства – диссомнии, снижение либидо, изменения аппетита, похудание, отечность, дисменорею;
- гиперестезии – повышенную чувствительность к свету и звуку.

Согласно современным представлениям астения – это мотивационный феномен, то есть сигнал организму к снижению активности в ответ на реальную, потенциальную или воображаемую угрозу истощения энергии. Важно подчеркнуть возникновение астении до реального истощения ресурсов. Таким образом, выявляется роль астении как одной из сигнальных систем организма. В этом ключе ее можно сравнить с болью, также являющейся предупреждающим сигналом [3]. Как боль дает понять о наличии или потенциальной угрозе травмы, так и астения призвана сигнализировать о потенциальной угрозе. В контексте инфекционного варианта астении это становится особенно явно.

В целом астению можно разделить на три большие категории – первичную, вторичную и реактивную. К реактивной относится астения крайнего психического или физического истощения, проходящая после должного отдыха. К первичной – получивший в последнее время широкую известность синдром хронической усталости, о котором речь пойдет ниже. К категории вторичной – астении, возникающие на фоне различных соматических заболеваний, от инфекционных до онкологических.

Астения в острый период инфекции COVID-19

В контексте острой инфекции COVID-19 астению можно рассматривать с нескольких позиций. Во-первых, она может быть первым и единственным симптомом легких форм, согласно нашим собственным наблюдениям, а также

данным Гарвардского университета [4]. Таким образом, в данном случае астения является предупреждающим симптомом о произошедшей вирусной инвазии.

Во-вторых, астения наблюдается в дебюте заболевания и является важным симптомом клинически манифестного периода. Согласно различным данным, как отечественным, так и зарубежным, астения встречается в 44–70% случаев инфекции COVID-19 [5, 6]. Согласно большому исследованию, проведенному в Европе среди 1420 пациентов, усталость статистически значимо чаще наблюдалась у женщин и пожилых людей [7]. При легких и среднетяжелых формах астения чаще встречается в дебюте заболевания вместе с различными болевыми симптомами, а затем при нарастании симптоматики сменяется кашлем и одышкой [7], что также согласуется с представлениями об астении как о сигнальной системе.

В последнее время проблема астении вызывает интерес мирового научного сообщества, проводятся множество исследований механизмов ее возникновения при различных патологиях, в том числе при инфекционных заболеваниях, онкологии [8, 9] и аутоиммунных заболеваниях [10]. Несмотря на разную этиологию астении (метаболическую, токсическую или инфекционную), в реализации ее проявлений ключевая роль принадлежит цитокинам [8, 9, 10, 11]. Цитокины – это гормоноподобные молекулы, являющиеся полипептидами. Они могут продуцироваться любыми ядродержащими клетками и играют роль эндогенных медиаторов. Действие их реализуется через высокоспецифические рецепторы на мембране клетки-мишени. Они могут оказывать влияние как на близлежащие клетки, так и дистанционно, выходя в системный кровоток [12]. Цитокины можно разделить на несколько семейств: интерлейкины (в настоящее время известно 23 интерлейкина: IL-1 – IL-23); интерфероны (α , β , ω – I тип; γ – II тип); опухолекротизирующие факторы (TNF- α и др.); трансформирующие факторы роста; хемокины; факторы роста и дифференцировки Т- и В-лимфоцитов; факторы роста гемопоэтических клеток [12]. Основными функциями цитокинов являются регуляция эмбриогенеза, закладка и развитие органов иммунной системы, регуляция нормального кровотока, регуляция процессов восстановления поврежденных тканей и, наиболее важная в контексте вирусных инфекций, – регуляция защитных реакций на местном и системном уровне, реализующаяся в том числе при вирусной инвазии.

Влияние цитокинов на астению подтверждается тем фактом, что пациенты, проходящие лечение от вирусного гепатита с использованием интерферона или других цитокинов, испытывают сильную усталость [13]. Однако поскольку различные цитокины часто совместно участвуют в реакциях, идентифицировать, какой цитокин играет центральную роль в возникновении или персистенции чувства усталости, выявить крайне сложно.

Механизм индукции ощущения усталости после вирусной инфекции недостаточно изучен. Ранее считалось, что ощущение усталости вызвано лихорадкой, однако последние исследования моделей перифериче-

ской инфекции, при которой возбудитель не проникает в центральную нервную систему, этого не подтверждают. Недавнее исследование модели вирусной инфекции на животных показало, что астения вызвана не лихорадкой, а воспалением мозговой ткани [11]. Периферическая вирусная инфекция вызывает продукцию провоспалительных цитокинов, в том числе интерлейкин (IL)-1 β и (или) противовирусные цитокины, включая интерфероны (IFN), которые продуцируются путем активации Toll-подобных рецепторов (TLR) на периферии [8]. Считается, что периферически продуцируемые цитокины воздействуют на центральную нервную систему несколькими путями:

- через менингеальные макрофаги, эндотелиальные клетки головного мозга и периваскулярные микроглиальные клетки;
- через клетки в циркумвентрикулярных органах, таких как сосудистый орган терминальной пластинки и самое заднее поле (*area postrema*), у которых отсутствует функциональный гематоэнцефалический барьер;
- через блуждающие афферентные нервы, иннервирующие ядро одиночного пути ствола мозга, связанное катехоламинергическими волокнами с гипоталамусом, или через другие афферентные нервы, в том числе обонятельный за счет обратного аксонального транспорта.

Считается, что афферентная передача воспалительных сигналов вызывает активацию иммунологически чувствительных клеток, таких как микроглия, и экспрессию цитокинов в мозге [8].

Для исследования астении при вирусной инфекции используются животные модели, которым вводят внутрибрюшинно полирибоинозиновую: полирибонуклеиновую кислоту (поли I:C), синтетической двухцепочечной РНК для имитации вирусной инфекции [11]. Введенная кислота распознается Toll-подобным рецептором – 3 (TLR3), который экспрессируется макрофагами, дендритными клетками и эпителиальными клетками кишечника на периферии. Активация TLR3 индуцирует выработку противовирусных интерферонов типа I и воспалительных цитокинов, таких как IL-1 β , IL-6 и фактор некроза опухоли альфа (TNF- α). Периферическая инъекция поли I:C подавляла произвольную активность в беговом колесе у крыс на протяжении недели после регресса лихорадки [11], что еще раз подчеркивает отсутствие прямой корреляции между лихорадкой и астенией. Инъекция также вызвала длительную активацию мРНК IFN- α в коре головного мозга, гиппокампе и гипоталамусе, тоже продолжавшуюся более недели [11]. IFN- α в мозге также модулирует серотонинергическую систему за счет увеличения количества переносчиков серотонина (5-HT), тем самым депонируя серотонин в астроцитах и снижая количество доступного серотонина в нейронах [14]. Наблюдения позволяют предположить, что продукция IFN- α индуцирует астеническое поведение путем подавления серотонинергической системы. При инъекции поли I:C у крыс отмечалось преходящее повышение

температуры и длительное подавление спонтанной активности в течение нескольких дней. Ингибитор циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) полностью предотвращал возникновение лихорадки, но не улучшал спонтанную активность, указывая на то, что подавление спонтанной активности не вызывалось каскадом арахидоновой кислоты, вызывающей лихорадку [11].

Согласно данным, полученным на лабораторных животных, поведение после вирусной инфекции контролирует баланс IL-1 β и антагониста рецептора IL-1 (IL-1ra) [8]. Также было показано, что внутрижелудочковая инфузия нейтрализующего антитела против IL-1ra значительно задерживала восстановление после снижения спонтанной активности, вызванного инъекцией поли I:C. Эти результаты свидетельствуют, что эндогенный IL-1ra в головном мозге предотвращает переход от острого воспаления к хроническому состоянию после транзиторной вирусной инфекции. Следовательно, нарушение выработки IL-1ra в головном мозге может вызывать хроническое нейровоспаление, а дисбаланс продукции IL-1 β и IL-1ra в головном мозге, возможно, участвует в патогенезе неврологических расстройств астенического спектра [11].

Таким образом, наиболее важную роль в патогенезе астении при вирусной инфекции играют цитокины, а именно INF- α , IL-1 β и IL-6.

В патогенезе инфекции COVID-19 цитокины также играют ключевую роль. Сейчас становится ясно, что главным компонентом в развитии тяжелых форм является «цитокиновый шторм» – выброс большого количества биологически активных веществ, приводящих к резкому повышению проницаемости мелких сосудов легких, накоплению трансудата в интерстиции, альвеолах, к повышению давления в легочной артерии, к отеку альвеолокапиллярной мембраны, приводящему к нарушению газообмена [5]. Ключевым цитокином, определяющим развитие такой реакции, является IL-6 [5]. Таким образом, препараты – блокаторы IL-6 (тоцилизумаб, сарилумаб) рассматриваются в профилактике и лечении «цитокинового шторма» и могут быть ключевыми препаратами лечения инфекции COVID-19 наряду с этиотропной терапией, которая на данный момент представлена относительно неспецифическими препаратами [5].

Следовательно, двумя столпами патогенетической терапии инфекции COVID-19 являются блокаторы IL-6, способствующие нормализации иммунного ответа, и антикоагулянты (низкомолекулярные гепарины), нормализующие микроциркуляцию в легком и уменьшающие появление микротромбовозов [5].

Что касается терапии астении в острой фазе инфекции, специальных препаратов для ее лечения не существует. Есть лишь общие рекомендации, включающие проведение этиотропной и патогенетической терапии инфекции COVID-19, то есть предупреждение развития «цитокинового шторма». Также не рекомендуется назначение стимулирующих препаратов, не имеющих доказательной базы [5].

Поствирусная астения

Все эти меры необходимы для предотвращения развития поствирусной астении (ПВА). ПВА определяется как «усталость и утомляемость, сохраняющаяся после перенесенной острой вирусной инфекции и сопровождающаяся обычно целым рядом различных симптомов, включающих мышечные боли, боли в суставах, головные боли, расстройства пищеварения, неспособность сосредоточиться, потерю памяти, субфебрильную температуру, депрессию, усиливающееся чувство неспособности функционировать, нарушение сна, светочувствительность и непереносимость пищи» [15]. ПВА перекликается с другим диагнозом – синдромом хронической усталости (СХУ). В критериях СХУ, предложенных американским Центром по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), ядром болезни также являются слабость и утомление, не проходящие после отдыха и длящиеся более 6 месяцев, снижение работоспособности (более чем на 50%) в сочетании с когнитивными и психовегетативными расстройствами; при этом авторы включают в критерии и такие симптомы, как субфебрильная температура, частые боли в горле, увеличенные и болезненные шейные, затылочные и (или) подмышечные лимфоузлы, миалгии, артралгии, то есть акцентируют внимание на симптомах, свидетельствующих о возможном инфекционном процессе или иммунной недостаточности [2]. Таким образом, при сохранении ПВА после перенесенной вирусной инфекции на протяжении 6 месяцев более правомочной будет постановка диагноза СХУ. В остальном же, согласно многочисленным определениям, эти состояния схожи, хотя, возможно, термин СХУ шире и включает в себя не только поствирусные нарушения [16].

Существует много инфекций, ассоциированных с СХУ и ПВА, в первую очередь это вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, герпесвирус человека-6, -7, -8, человеческий парвовирус В19, энтеровирусы и лентивирусы [16]. В литературе есть данные о наличии ПВА после перенесенной инфекции SARS [17]. Хронический пост-SARS синдром характеризуется постоянной усталостью, диффузной миалгией, слабостью, депрессией и сном, не приносящим восстановления, с ассоциированными REM-апноэ, -гипноэ [17]. Учитывая схожесть вирусов SARS и SARS-CoV-2, вполне планомерно ожидать ПВА после вспышки инфекции COVID-19.

Механизм развития ПВА до сих пор не ясен. С одной стороны, аутоиммунная дисрегуляция, в частности нарушение продукции таких цитокинов, как IL-1 β и INF- α , может вызывать ощущение астении не только в острой фазе инфекции, но и при ПВА [11]. Наблюдаемый высокий уровень провоспалительных цитокинов может объяснить некоторые проявления, такие как усталость и гриппоподобные симптомы. Также при ПВА было выявлено снижение функции естественных киллеров (NK), наличие аутоантител и снижение реакции Т-клеток на митогены и другие специфические антигены [18]. Также у пациентов с СХУ содержание TNF- α в сыворотке крови может быть значительно повышено. Известно, что TNF- α стимулирует выработку и усиливает действие провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 β , IL-6, IL-8 [18].

С другой стороны, было показано, что аутоиммунная дисрегуляция затрагивает не только продукцию цитокинов, но и оказывает влияние на митохондрии – энергетические станции клетки. Согласно данным исследований, у 95 % пациентов с СХУ были обнаружены антитела к белкам мембран митохондрий [19]. И хотя структурных нарушений в строении, размере или количестве митохондрий у пациентов с СХУ обнаружено не было, в образцах биопсии передней части большеберцовой мышцы пациентов с СХУ выявляется значительное снижение ферментов митохондрий, необходимых для выработки энергии [19, 20]. В других исследованиях была показана обратная взаимосвязь уровня коэнзима Q10 в плазме и показателей тяжести заболевания пациентов с СХУ, в частности повышенная утомляемость и вегетативные симптомы были связаны с более низкими уровнями коэнзима Q10 [19].

При СХУ может также наблюдаться нарушение метаболизма АТФ – основного источника энергии клетки. У пациентов с СХУ выявлена частичная блокировка аденозин-нуклеотидтранслоказы [21] – белка, необходимого для переноса АТФ из митохондрий в цитоплазму клетки, а также для переноса АДФ из цитоплазмы клетки в митохондрии, чтобы генерировать больше АТФ. Клетки могут компенсировать некоторую дисфункцию в продукции АТФ двумя альтернативными путями – повышенным гликолизом и использованием аденат-киназного пути образования АТФ [21]. Следовательно, частичная блокировка белка аденозин-нуклеотидтранслоказы может привести к нарушению выработки энергии [19].

Была показана существенная взаимосвязь между хронической астенией, психологическими нарушениями и избегающими копинг-стратегиями [22]. В анамнезе пациентов с ПВА и СХУ чаще наблюдаются различные эмоциональные нарушения, такие как тревога и депрессия. Более того, заболеваемость СХУ связана с наличием психиатрического расстройства в анамнезе и психологического стресса в острую фазу инфекции [22].

У пациентов с СХУ также отмечаются изменения головного мозга, выявляемые на МРТ. Так, у пациентов с СХУ отмечается нарушение объема мозга, причем это касается не только белого, но и серого вещества [23]. В исследовании Natelson *et al.* (1993) было показано наличие очагов повышенного сигнала в белом веществе в T2-режиме и увеличение желудочков. В других исследованиях было выявлено общее снижение объема серого вещества, а также снижение объема серого вещества префронтальной коры у пациентов с СХУ по сравнению с контрольной группой. Считается, что общее снижение объема серого вещества связано со снижением физической активности, в то время как снижение объема правой префронтальной коры – со степенью выраженности усталости [23].

Таким образом, замыкается круг проблем, характеризующих патогенез СХУ и ПВА, как мы их понимаем на данный момент: генетическая предрасположенность – иммунная дисрегуляция – митохондриальные нарушения – реакция на стресс. То есть патогенез ПВА рассматривается с точки зрения биопсихосоциального подхода.

Конвертация ПВА в СХУ происходит далеко не всегда, что дает надежду на предотвращение развития СХУ у пациентов с сохраняющимся астеническим синдромом после перенесенной инфекции COVID-19. В Австралии было проведено проспективное когортное исследование развития ПВА после перенесенной острой инфекции, вызванной вирусами Эпштейна-Барр, *Coxiella burnetii* (лихорадка Ку) или вирусом Росса (эпидемический полиартрит) [24]. Через 6 месяцев после острой инфекции сохранение усталости, скелетно-мышечной боли, нейроркогнитивных расстройств и расстройств настроения было выявлено у 12% участников, из которых 11% соответствовали диагностическим критериям СХУ. Фенотип синдрома ПВА был стереотипным и встречался с одинаковой частотой после каждой инфекции [24].

В этом же исследовании были выявлены факторы риска развития ПВА, совпадающие с данными метаанализа по распространенности СХУ [24, 25]. К ним относятся женский пол и низкий социально-экономический статус [25], который говорит о низком мотивационном потенциале, а также степень тяжести заболевания и высокий уровень IL-1 β , IL-6 в острой фазе инфекции [24]. Применительно к инфекции COVID-19 тяжесть заболевания не может быть ограничена чисто биологическим определением. Следует помнить, что во время пандемии тяжесть заболевания также усиливает стресс, который испытывает пациент. Нахождение в стационаре, трудности в общении с родными и близкими в силу карантина, постоянное взаимодействие с медицинским персоналом, одетым в разнообразные средства индивидуальной защиты – лишь верхушка айсберга стресса, которому подвергается пациент. Нахождение в реанимации и на искусственной вентиляции легких лишь усиливает стресс для пациента. Таким образом, еще раз подчеркивается биопсихосоциальная природа ПВА.

Согласно последним данным Общества по изучению СХУ (ME Association), у около 10% пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, могут сохраняться симптомы усталости. Выставлять диагноз СХУ предлагается через 3 месяца после перенесенной инфекции COVID-19 для более интенсивной тактики лечения.

Лечение поствирусной астении

Тактика ведения пациентов с ПВА также должна отражать биопсихосоциальный подход и основываться на четырех подходах: профилактика возникновения ПВА в острой фазе инфекции; дозированная физическая нагрузка; психотерапия; медикаментозная терапия. К профилактике относятся меры по адекватному лечению острой инфекции, превенции развития тяжелых форм, что в приложении к инфекции COVID-19 подразумевает профилактику развития «цитокинового шторма». По рекомендации ассоциации СХУ Великобритании, дозированная физическая нагрузка важна не только в реабилитации пациентов с ПВА, но и в фазе реконвалесценции. Необходимо объяснить пациенту отсутствие необходимости в преодолении усталости, то есть желательность останавливаться при возникновении, а лучше и до возникновения усталости.

Психотерапия астенических расстройств должна быть направлена на усиление мотивации пациента. Как было сказано ранее, астения – это в первую очередь мотивационный феномен, поэтому в лечении ПВА целесообразно уделять больше внимания именно мотивации. Оптимальным вариантом выбора становится когнитивно-поведенческая терапия (КПТ). Такой подход подтверждается и данными метаанализа: КПТ сравнивали с другими типами психотерапии при лечении СХУ, в том числе с методами релаксации, консультирования и поддержки или обучения, и было установлено, что после окончания лечения у людей, получавших КПТ, было меньше симптомов усталости, чем у тех, кто получал другие виды психотерапии [26].

Медикаментозную терапию ПВА можно разделить на три блока – симптоматическую, этиологическую и поддерживающую. ПВА может сопровождаться выраженными болевыми, тревожными или инсомническими расстройствами, их купирование является важным фактором, влияющим на качество жизни пациентов.

Этиологическая терапия поствирусной астении

К этиологической терапии ПВА можно отнести препараты, влияющие на серотонинергическую систему, активность которой, как было показано выше, снижается при ПВА. К таким препаратам относятся антидепрессанты. В частности, наиболее оптимальным будет выбор селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), так как они оказывают влияние на серотонинергическую систему, при этом не влияя на другие нейротрансмиттеры, что уменьшает спектр побочных эффектов этих препаратов. Учитывая основную жалобу пациентов с ПВА, а именно усталость и утомляемость, среди СИОЗС необходимо выбрать препарат, обладающий активирующим действием. Таким требованиям отвечает сертралин, являющийся сбалансированным антидепрессантом и при этом оказывающий влияние также на дофамин – нейромедиатор, усиливающий мотивацию [27]. Дофамин не только обеспечивает чувство удовольствия вследствие активации системы вознаграждения, он также способствует формированию нового паттерна поведения, влияя на мотивацию, что крайне важно для устранения хронической астении, проявляющейся в первую очередь мотивационными нарушениями [27]. Таким образом, сертралин является также препаратом, нацеленным на патогенетическое лечение ПВА. Первое исследование его эффективности было проведено еще в 1994 году, оно показало снижение астении более чем наполовину в среднем через 2 месяца лечения у 80% пациентов [28]. Применение сертралина также удобно для пациента, так как препарат принимается раз в день, независимо от приема пищи, также он имеет благоприятный профиль безопасности и эффективности, не влияет на аппетит и вес, что особенно важно для женщин, в большей степени подверженных ПВА [29]. Целевая дозировка при лечении ПВА составляет 50 мг в сутки; начальная, в зависимости от наличия у пациента коморбидного тревожного расстройства, – от 25 мг в сутки [28].

Среди препаратов сертралина особое место занимает препарат Серената®, являющийся дженериком класса А, одобренным Управлением по санитарному контролю

за продуктами и медикаментами США (US Food and Drug Administration, FDA) и включенным в так называемую Оранжевую книгу, что подтверждает его полное соответствие оригинальному препарату. Фармакокинетика таких дженериков может отличаться от таковой оригинального препарата лишь на 5%, в то время как у других дженериков эти различия могут достигать 25%. Фармакодинамика Серенаты® также полностью соответствует оригинальному препарату, что делает ее полным аналогом по эффективности и безопасности.

Еще одним неоспоримым достоинством Серенаты® является низкое межлекарственное взаимодействие [29]; таким образом, ее прием можно сочетать как с антибиотиками, так и противовирусными препаратами; следовательно, становится возможным начать терапию астении как можно раньше, что важно в контексте появления большого пула данных о распространенности астении после перенесенной коронавирусной инфекции.

Сертралин является наиболее кардиобезопасным антидепрессантом. В масштабных исследованиях была показана совместимость препарата с антиагрегантами, антикоагулянтами, антиаритмическими и гипотензивными препаратами.

Поддерживающая терапия поствирусной астении

К поддерживающей терапии ПВА относится широкий спектр препаратов, которые могут оказывать влияние на отдельные звенья патогенеза, к которым относятся различного рода адаптогены и ноотропы, оказывающие влияние на функцию митохондрий, а также препараты, потенциально оказывающие влияние на иммунную дисрегуляцию. Было выявлено положительное влияние на СХУ добавления к терапии магния, цинка, селена, витаминов группы В, а также витамина Е [30].

Отдельно хотелось бы отметить влияние витамина D на ПВА. Согласно результатам большого когортного исследования, у пациентов с СХУ отмечается снижение уровня витамина D до 44,4 нмоль/л (при норме более 75,0 нмоль/л) ($p < 0,0004$) [31, 32, 33].

В период пандемии инфекции COVID-19 рекомендован профилактический курс витамина D в связи с соблюдением режима самоизоляции и снижением количества времени, проведенного на солнце. В настоящее время известно, что витамин D₃ играет важную роль в поддержании нормальной работы иммунной системы [34]. Дефицит витамина D, обусловленный его низким поступлением с пищей или низким воздействием солнечного света, является фактором риска аутоиммунных и инфекционных заболеваний [34]. В ряде исследований отмечено снижение заболеваемости инфекционными заболеваниями дыхательных путей на фоне приема витамина D [36].

Карантинная астения

Режим самоизоляции оказывает влияние на всех людей, независимо от наличия инфекции, что приводит к появлению так называемой карантинной астении. Ее проявления крайне вариативны – от несоблюдения изоляции и участия в митингах протеста, проявлений

тревоги и депрессии, до злоупотребления алкоголем и связанными с ним агрессией и домашним насилием. Это важная социально значимая проблема, с которой столкнулись все страны, охваченные пандемией. Появление карантинной астении связывают с определенными стрессорами, в частности длительностью карантина более 10 дней, страхом заражения, фрустрацией и скукой (отсутствием привычной рутинной деятельности и социальных контактов), недостаточностью финансовых средств, недостаточной информированностью и противоречивостью информации (о тяжести эпидемии, мерах профилактики, уровнях риска и т.д.) [34]. Для предотвращения карантинной астении предлагаются следующие меры: сохранение адекватного уровня физической нагрузки; следование привычному расписанию; ограничение нездоровых копинг-стратегий (ограничение потребления алкоголя, агрессии); выделение времени для себя и оказание поддержки другим людям [37].

Выходы из карантинной астении часто подсказываются обществом и включают различные эмоционально-поведенческие стратегии: снижение социальной изоляции (приобретение домашних животных); планирование отдыха (кэмпинг и туризм); участие в различных образовательных программах, а также возможность находиться вне дома; в большинстве стран уже на первой стадии выхода из карантина разрешаются безопасные прогулки.

Таким образом, астения в контексте пандемии COVID-19 является важной и многофакторной проблемой. Адекватное лечение острой фазы инфекции необходимо для профилактики развития ПВА, состояния, которое легче предотвратить, чем лечить. Однако, несмотря на все сложности, благодаря пандемии проблема ПВА снова привлекла внимание ученых, что позволило улучшить наши знания о патогенезе данного состояния и сформулировать биопсихосоциальный подход как к патогенезу, так и лечению этого заболевания.

Список литературы

1. Kazuhiro K. Post-Infectious Fatigue. *JMAJ*. 49 (1): 27–33, 2006.
2. Дюкова Г. М. Астенический синдром: проблемы диагностики и терапии. Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. 2012. № 1. С. 16–22 [Diukova G. M. Asthenic syndrome: problems of diagnostics and treatment. *Effective pharmacotherapy. Neurology and psychiatry*. 2012. № 1. S. 16–22 (in Russian)].
3. Borsook D, Yousef AM, Simons L, Elman I, Eccleston C. When pain gets stuck: the evolution of pain chronification and treatment resistance. *Pain*. 2018; 159 (12): 2421–2436. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001401.
4. Intel from an outpatient COVID-19 clinic Harvard health <https://news.harvard.edu/gazette/story/2020/05/why-it-is-critical-to-distinguish-covid-19-from-other-infections/>
5. Временные методические рекомендации МЗ ФР Версия 6 (26.04.2020) «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)».
6. *Clinical care guidelines*. Centers for disease control and prevention. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>
7. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Place S, et al. *Clinical and Epidemiological Characteristics of 1,420 European Patients with mild-to-moderate Coronavirus Disease 2019* [published online ahead of print. 2020 Apr 30]. *J Intern Med*. 2020; 10.1111/joim.13089. DOI: 10.1111/joim.13089.
8. Abbas H, Panju, David Kelvin, Mark D. Minden, Shabbir M. H. Ailbhai; Relationship between Fatigue and Cytokine Levels in Patients Age 50+ with Acute Myeloid Leukemia (AML). *Blood* 2006; 108 (11): 4507. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.V108.11.4507.4507>
9. Bower JE. Cancer-related fatigue—mechanisms, risk factors, and treatments. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014; 11 (10): 597–609. DOI: 10.1038/nrclinonc.2014.127.

10. Zielinski MR, Systrom DM, Rose NR. Fatigue, Sleep, and Autoimmune and Related Disorders. *Front Immunol*. 2019; 10: 1827. Published 2019 Aug 6. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01827/
11. Yamato M, Kataoka Y. Fatigue sensation following peripheral viral infection is triggered by neuroinflammation: who will answer these questions? *Neural Regen Res*. 2015; 10 (2): 203–204. DOI: 10.4103/1673–5374.152369.
12. Zhang JM, An J. Cytokines, inflammation, and pain. *Int Anesthesiol Clin*. 2007; 45 (2): 27–37. DOI: 10.1097/AIA.0b013e318034194e.
13. Neri S, Pistone G, Saraceno B, Pennisi G, Luca S, Malaguarnera M. L-carnitine decreases severity and type of fatigue induced by interferon-alpha in the treatment of patients with hepatitis C. *Neuropsychobiology*. 2003; 35: 94–97.
14. Katakuchi T, Kondo T, Take S, Yoshimura M. Enhanced expression of brain interferon-alpha and serotonin transporter in immunologically induced fatigue in rats. *Eur J Neurosci*. 2005; 22 (11): 2817–2826. DOI: 10.1111/j.1460–9568.2005.04478.x.
15. Archer M. The post-viral syndrome: a review. *J R Coll Gen Pract*. 1987; 37 (298): 212–214.
16. Rasa S, Nora-Krukke Z, Henning N, et al. Chronic viral infections in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *J Transl Med*. 2018; 16 (1): 268. Published 2018 Oct 1. DOI: 10.1186/s12967-018-1644-y.
17. Moldofsky H, Patcai J. Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome; a case-controlled study. *BMC Neurol*. 2011; 11: 37. Published 2011 Mar 24. DOI: 10.1186/1471-2377-11-37.
18. Lorusso L, Mikhaylova SV, Capelli E, Ferrari D, Ngonga GK, Ricevuti G. Immunological aspects of chronic fatigue syndrome. *Autoimmun Rev*. 2009; 8 (4): 287–291. DOI: 10.1016/j.autrev.2008.08.003.
19. Filler K, Lyon D, Bennett J, et al. Association of Mitochondrial Dysfunction and Fatigue: A Review of the Literature. *BBA Clin*. 2014; 1: 12–23. DOI: 10.1016/j.bbaci.2014.04.001.
20. Smits B, van den Heuvel L, Knoop H, Kusters B, Janssen A, Borm G, van Engelen B. Mitochondrial enzymes discriminate between mitochondrial disorders and chronic fatigue syndrome. *Mitochondrion*. 2011; 11 (5): 735–738.
21. Booth N.E., Myhill S., McLaren-Howard J. Mitochondrial dysfunction and the pathophysiology of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) *Int. J. Clin. Exp. Med*. 2012; 5 (3) 208–220.
22. Cope H, Mann A, Pelosi A, David A. Psychosocial risk factors for chronic fatigue and chronic fatigue syndrome following presumed viral illness: a case-control study. *Psychol Med*. 1996; 26 (6): 1197–1209. DOI: 10.1017/s0033291700035923.
23. Chen R, Liang FX, Moriya J, et al. Chronic fatigue syndrome and the central nervous system. *J Int Med Res*. 2008; 36 (5): 867–874. DOI: 10.1177/147323000803600501.
24. Hickie I, Davenport T, Wakefield D, et al. Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: prospective cohort study. *BMJ*. 2006; 333 (7568): 575. DOI: 10.1136/bmj.38933.585764.AE.
25. Lim E., Ahn Y., Jang E. et al. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME). *J Transl Med*. 18, 100 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02269-0>
26. Price JR, Mitchell E, Tidy E, Hunot V. Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. Art. No.: CD001027. DOI: 10.1002/14651858.CD001027.pub2.
27. Salamone JD, Correa M. The mysterious motivational functions of mesolimbic dopamine. *Neuron*. 2012; 76 (3): 470–485. DOI: 10.1016/j.neuron.2012.10.021
28. P. O. Behan, B.A.G. Haniffah, D.P. Doogan, M. Loudon, A Pilot Study of Sertraline for the Treatment of Chronic Fatigue Syndrome. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 18, Issue Supplement_1, January 1994, Page S111, https://doi.org/10.1093/clinids/18.Supplement_1.S111
29. Ronfeld R. A., Tremaine L. M., Wilner K. D. Pharmacokinetics of sertraline and N-demethyl metabolite in elderly and young male and female volunteers. *Clin. Pharmacokinet*. 1997. Vol. 32. Suppl. 1. P. 22–30.
30. Maric D, Brkic S, Tomic S, Novakov Mikic A, Cebovic T, Turkulov V. Multivitamin mineral supplementation in patients with chronic fatigue syndrome. *Med Sci Monit*. 2014; 20: 47–53. Published 2014 Jan 14. DOI: 10.12659/MSM.889333
31. Earl KE, Sakellariou GK, Sinclair M, et al. Vitamin D status in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a cohort study from the North-West of England. *BMJ Open*. 2017; 7 (11): e015296. Published 2017 Nov 8. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-015296.
32. Plescheva A, Pigarova E, Dzeranova L. Changes in anxiety and depression symptoms in patients with chronic fatigue syndrome treated with vitamin D. *Endocrine Abstracts*. 2013; 32: 119 Effect of vitamin D3 on self-perceived fatigue A double-blind randomized placebo-controlled trial.
33. Nowak A, Boesch L, Andres E, et al. Effect of vitamin D3 on self-perceived fatigue: A double-blind randomized placebo-controlled trial [published correction appears in *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jan 20; 96 (3): e6038]. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95 (52): e5353. DOI: 10.1097/MD.0000000000005353.
34. Vanherwegen AS, Gysemans C, Mathieu C. Regulation of Immune Function by Vitamin D and Its Use in Diseases of Immunity. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017; 46 (4): 1061–1094. DOI: 10.1016/j.ecl.2017.07.010.
35. Jayedi A, Rashidy-Pour A, Shab-Bidar S. Vitamin D status and risk of dementia and Alzheimer's disease: A meta-analysis of dose-response. *Nutr Neurosci*. 2019; 22 (11): 750–759. DOI: 10.1080/1028415X.2018.1436639.
36. Кузнецов И. А., Смирнов А. М., Куралева О. О., Быстрякова Е. А., Лакейкина И. А., Бегметова М. Х. Биологические и фармакологические свойства Трекрезана. Современные проблемы науки и образования. 2015. № 1–1. [Kuznetsov I. A., Smirnov A. M., Kuraleva O. O., Bistryakova E. A., Laleikina I. A., Begmetova M. H. Biological and pharmacological properties of Trekresan. *Modern problems of science and education*. 2015. № 1–1 (in Russian)].
37. Brooks SK, Webster RK, Smith LE, Woodland L, Wessely S, Greenberg N, Rubin GJ. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet* 2020; 395 (10227): 912–20 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30460-8/](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30460-8/).

Для цитирования: Воробьева Ю. Д., Дюкова Г. М. Астенический синдром в контексте пандемии COVID-19. *Медицинский алфавит*. 2020; (33): 26–34. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-33-26-34>.

For citation: Vorobyova Yu. D., Diukova G. M. Asthenic syndrome in context of COVID-19 pandemic. *Medical alphabet*. 2020; (33): 26–34. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-33-26-34>.

СЕРЕНАТА®

СЕРТРАЛИН 50, 100 мг №30



Антидепрессант первого выбора для лечения широкого спектра депрессивных и тревожно-фобических расстройств

- Депрессии различной этиологии и степени тяжести
- Паническое расстройство
- Обсессивно-компульсивное расстройство с 6 лет
- Посттравматическое стрессовое расстройство
- Социальная фобия

WWW.SERENATA.SU



“Позволь душе и счастье, и полет!”

Б. ПАСТЕРНАК

Торрент Фармасьютикалс ЛТД., Индия

Представительство в России: Москва, ул. Новочеремушкинская, д. 61
Тел.: (495) 258 59 90, Факс: (495) 258 59 89, www.torrentpharma.ru