

Эффективность и безопасность применения Милдроната при постинфекционном астеническом синдроме (клинические примеры)

Е. Ю. Эбзеева, к.м.н., доцент кафедры
О. Д. Остроумова, д.м.н., проф., зав. кафедрой

Кафедра терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России, г. Москва

Efficacy and safety of Mildronate in treatment of postinfectious asthenic syndrome (clinical examples)

E. Yu. Ebzeeva, O. D. Ostromova

Russian Medical Academy for Postgraduate Continuous Education, Moscow, Russia

Резюме

Астенический синдром – это неспецифический синдром, часто встречающийся в общей медицинской практике у пациентов с различной соматической патологией как в период обострения хронического заболевания, так и после перенесенного острого процесса. Ведущими симптомами в клинике астении являются патологическая слабость и утомляемость. По данным различных исследователей, они встречаются у 15–45% людей. На сегодняшний день не существует общепринятого определения и четкой классификации этого синдрома. В качестве основных патогенетических концепций выдвигаются психосоциальная, инфекционно-иммунная теории развития астении. Развитие астенического синдрома у пациентов с соматической патологией может быть связано с истощением функциональных возможностей нервной системы вследствие нарушений кровоснабжения мозга, аутоинтоксикации или воздействия экзогенных токсических факторов при бактериальных, вирусных инфекциях. Специфического лечения данного состояния нет. В данной статье представлены два клинических случая развития постинфекционного астенического синдрома у пациента 47 лет на фоне перенесенной внебольничной пневмонии и у пациентки 36 лет после острой респираторно-вирусной инфекции среднетяжелого течения. В обоих случаях проводилось медикаментозное лечение препаратом Милдронат с положительной динамикой в виде регресса симптомов астении, без побочных эффектов на фоне лечения. Милдронат принадлежит к классу цитопротекторов – антигипоксантов, активует гликолиз и предупреждает нарушение транспорта аденозинтрифосфата, обеспечивая достаточный уровень энергосинтеза, который дает клеткам возможность поддерживать гомеостаз и морфологическую целостность. Очень важными при постинфекционном астеническом синдроме являются иммуноадьювантные свойства Милдроната, поскольку в его патогенезе центральную роль играет нарушение иммунного ответа. Иммуноадьювантные свойства Милдроната были обнаружены в ряде исследований.

Ключевые слова: *постинфекционный астенический синдром, клинический случай, лечение, Милдронат.*

Summary

Asthenic syndrome is a non-specific syndrome that is often found in general medical practice in patients with various somatic pathologies both during an exacerbation of a chronic disease, and after an acute process. The leading symptoms in the clinic of asthenia are pathological weakness and fatigue. According to various researchers, they are found in 15–45% of people. To date, there is no universally accepted definition and clear classification of this syndrome. The main pathogenetic concepts are the psychosocial, infectious-immune theory of asthenia. The development of asthenic syndrome in patients with somatic pathology may be associated with the depletion of the functional capabilities of the nervous system due to disturbances in the blood supply to the brain, auto-toxicity or exposure to exogenous toxic factors in bacterial, viral infections. There is no specific treatment for this condition. This article presents two clinical cases of the development of post-infection asthenic syndrome in a 47-year-old patient against community-acquired pneumonia and in a 36-year-old patient after an acute respiratory-viral infection of moderate severity. In both cases, drug treatment with Mildronate was carried out with a positive trend in the form of regression of asthenia symptoms, side effects during treatment. Mildronate belongs to the class of cytoprotectors – antihypoxants, activates glycolysis and prevents impaired transport of adenosine triphosphate, providing a sufficient level of energy synthesis, which allows cells to maintain homeostasis and morphological integrity. The immunoadjuvant properties of Mildronate are very important in post-infectious asthenic syndrome, since a violation of the immune response plays a central role in its pathogenesis. The immunoadjuvant properties of Mildronate have been discovered in a number of studies.

Key words: *postinfectious asthenic syndrome, clinical case, treatment, Mildronate.*

Астения (греч. – бессилie, отсутствие сил) или астенический синдром (АС), по определению в МКБ-10, это – «постоянное ощущение и (или) жалобы на чувство общей слабости, повышенной утомляемости (при любом виде нагрузки), а также снижение работоспособности, в сочетании с двумя и более из нижеперечисленных жалоб: мышечные боли; головные боли напряжения; головокружение; нарушения сна; диспепсия; неспособность расслабиться, раздражительность» [1].

Упоминания об астении встречаются уже в древних работах: у Гиппократов (Джонс, 1924), Паскаля

и Галена (Раймонд [Raymond], 1910) и Пинеля (Pinel, 1829). Термин «астения» впервые введен в 1735 г. Бруном (Brown) (по Гезеру, 1890) [2]. Астения – это защитно-компенсаторная реакция организма на любое состояние, угрожающее истощением энергетических ресурсов [3].

Распространенность

В общей медицинской практике распространенность АС составляет от 15 до 57% [4]. Он встречается у 45% пациентов с хроническими соматическими заболеваниями и у 55% больных, перенесших острое заболевание, в том числе

ОРВИ, грипп [5]. Постинфекционный астенический синдром (ПИАС) в результате перенесенного инфекционного заболевания (в том числе ОРВИ, гриппа) встречается у 75% пациентов.

Частота встречаемости астенического синдрома в амбулаторной практике может достигать 90% [6].

Классификация

У людей с конституциональными особенностями (сниженной массой тела, высоким ростом, удлинненными конечностями, склонностью к гипотонии и плохой переносимостью физических и психоэмоциональных

нагрузок) встречается первичная астения как самостоятельное заболевание [6]. У пациентов с соматическими или психическими заболеваниями, как правило, развивается вторичная астения – клинический синдром, сопровождающий заболевания внутренних органов, в том числе инфекционной природы [5].

Принято выделять органическую форму вторичной астении, связанную с хронической соматической патологией и функциональную, как обратимое состояние, у пациентов с перенесенным острым заболеванием. По типу различают гиперстеническую астению, для которой характерна сверхвозбудимость сенсорного восприятия, и гипостеническую астению, которая характеризуется снижением порога возбудимости и восприимчивости к внешним стимулам [5].

В МКБ-10 астенические состояния представлены в нескольких разделах, в том числе: астения БДУ (R53), состояние истощения жизненных сил (Z73.0), недомогание и утомляемость (R53), синдром утомляемости после перенесенной вирусной болезни (G93.3) [7].

Клиническая картина

Клиническая картина АС состоит из комплекса разнообразных симптомов, которые можно разделить на физические (мышечная слабость, снижение аппетита, быстрая утомляемость и истощаемость), когнитивные (снижение концентрации внимания, памяти, умственной работоспособности), эмоционально-психологические (эмоциональная лабильность, раздражительность, чувство внутреннего напряжения, пониженный фон настроения, апатичность), расстройства сна (бессонница, сонливость). Объективная картина представлена симптомами вегетативной дисфункции различной степени выраженности [8].

Выделяют два основных клинических варианта течения АС: гиперстенического характера (с повышенной раздражительностью, суетливостью, чувством внутреннего напряжения, бессонницей) и гипостенического характера (с сонливостью, мышечной слабостью, отсутствием сил для активности) [5].

Этиология и патогенез.

АС – полиэтиологическое состояние. Ведущий патогенетический механизм астении связан с нарушением функции ретикулярной формации ствола мозга, обеспечивающей поддержание уровня внимания, восприятия, бодрствования и сна, общей и мышечной активности, вегетативной регуляции [1].

Меняется и функционирование гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы [9], являющейся ключевой нейрогормональной системой в реализации стресса. Еще одним важным механизмом развития астении являются инфекционно-иммунные факторы [4]. Аутоинтоксикация продуктами метаболизма или интоксикация вследствие воздействия экзогенных факторов (микробных токсинов) приводят к нарушению регуляции выработки и использования энергетических ресурсов на клеточном уровне, гипоксии, ацидозу с последующим нарушением процессов образования и использования энергии и развитием постинфекционного астенического синдрома [2].

Диагностика и дифференциальная диагностика

Для диагностики АС специфических лабораторных тестов нет. Выявление АС начинается со сбора жалоб и данных анамнеза: хорошие работоспособность и самочувствие перед манифестацией заболевания. Для постановки диагноза АС используются шкалы: субъективная шкала оценки астении (MFI-20) [10]; шкала астенического состояния (ШАС) Л. Д. Малковой – Т. Г. Чертовой (на основе ММРП) [11].

Проводится дифференциальный диагноз с синдромом хронической усталости (СХУ) [12–13], для которого существует ряд диагностических критериев, опирающихся преимущественно на анамнестические данные: оксфордские и центров по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention) [14–17].

Для СХУ наиболее характерные симптомы – «красные флаги» [14–17]: боль в груди, фокальные неврологические дефициты, боли в суставах, болезненность лимфатических узлов, повышение температуры тела, ощущение нехватки воздуха, одышка [14, 18].

Постинфекционный астенический синдром

Постинфекционный астенический синдром (ПИАС) возникает в результате перенесенного заболевания инфекционного характера вирусной или бактериальной этиологии. Первые симптомы появляются через 1–2 недели после инфекционной болезни и сохраняются в течение нескольких месяцев и более [19].

Встречается ПИАС у 30% пациентов, при этом острые респираторные вирусные инфекции составляют 75% всех случаев патологии [19].

ПИАС проявляется в виде вегетативной дисфункции с функциональными нарушениями в разных органах и системах и имеет три степени тяжести, каждая из которых характеризуется усугублением клинической симптоматики. Выраженность и продолжительность ПИАС зависят от тяжести интоксикационного синдрома, степени вовлечения нервной системы в патологический процесс, наличия осложнений, возраста и преморбидного фона пациентов [8].

Различают три степени тяжести ПИАС [19]. При легкой пациенты жалуются на усталость, слабость, разбитость, незначительные проблемы со сном. Средняя степень проявляется усилением усталости и утомляемости систематического характера со стойким нарушением сна (затруднением засыпания и просыпания). Появляются мучительные головные боли. Возможны боли в суставах и костях. При выраженной степени наблюдается невозможность выполнения любой физической или умственной нагрузки, которые вызывают тремор, проблемы с дыханием, тошноту, тахикардию. Развивается ранняя инсомния (нарушения сна), появляются тревожные сновидения [6]. Если ПИАС имеет вирусное происхождение, то возможны периоды колебания температуры [5].

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра отдельно выделен синдром G93.3 – синдром усталости после перенесенной вирусной инфекции.

В мире ежегодно регистрируется около 1,5 млрд случаев ОРВИ (по данным ВОЗ) [20]. Взрослое население заболевает ОРВИ 2–3 раза в год,

дети – до шести раз в год в зависимости от возраста [21]. Эта группа инфекций обуславливает максимальное количество случаев временной нетрудоспособности, являясь серьезной медико-экономической проблемой.

Сходство клинических критериев СХУ, таких как легкая лихорадка или озноб, боль в горле, лимфоаденопатия, мышечная боль, боль в суставах, внезапное появление симптомов (от нескольких часов до нескольких дней) с симптомами простуды, также свидетельствует о причастности хронической латентной инфекции к развитию ПИАС.

Лечение ПИАС

Общепризнанных фармакологических подходов к лечению АС в настоящее время нет. Наряду с этим у большинства пациентов после купирования симптомов фонового заболевания сохраняется множество жалоб неспецифического характера, что способствует длительному снижению работоспособности и нарушению качества жизни. Подобные симптомы длятся в течение 2–4 недель не только после гриппа, но и после бактериальных, грибковых и паразитарных инфекций [5]. Особенно это характерно для больных, перенесших инфекционный процесс с выраженной интоксикацией, что порой ведет к необоснованному назначению антибактериальной терапии и других ненужных лекарственных препаратов [5].

Причины могут быть связаны с метаболическим ацидозом и тканевой гипоксией из-за вирусной интоксикации [22–23].

Дефицит кислорода вызывает нарушения энергетического обмена на клеточном уровне. Кроме этого, происходит накопление продуктов окисления, что снижает усваиваемость кислорода тканями.

Нарушения белкового обмена также относятся к факторам, провоцирующим недуг. В крови повышается уровень аммиака, что негативно сказывается на ЦНС, снижая активность передачи нервных импульсов и нарушая регуляцию энергетического обмена. Вклад в развитие ПИАС вносит и нарушение полноценного иммунного ответа, который определяет высокие риски постинфекционных осложнений [23].

Конечно, ПИАС, который представляет серьезную проблему, требует дальнейшего исследования и изучения этиопатогенетических факторов его развития. Хотя ключевым симптомом астении считается непереносимость нагрузок, тем не менее эмпирические данные и анализ рандомизированных контролируемых исследований показывают, что 12-недельная терапия дозированной физической нагрузкой, особенно в сочетании с образовательными программами для пациентов, приводит к достоверному уменьшению чувства утомляемости и усталости [24]. Полезным может быть сочетание программы ступенчатой физической нагрузки с когнитивно-поведенческой терапией [25–26]. Хороший эффект дает гидротерапия (плавание, контрастные души, душ Шарко). Эффективны лечебная гимнастика и массаж, физиотерапия, иглорефлексотерапия [24].

Распространенность и значимость АС в практической медицине определяют необходимость его медикаментозной коррекции, назначение препарата, обладающего широким спектром действия, высоким профилем безопасности и эффективностью.

Таким требованиям отвечает метаболический препарат мельдоний (Милдронат), синтетический аналог гамма-бутиробетанина – вещества, которое находится в каждой клетке организма человека. Милдронат принадлежит к классу цитопротекторов – антигипоксантов, активизирует гликолиз и предупреждает нарушение транспорта аденозинтрифосфата (АТФ) [27], обеспечивая достаточный уровень энергосинтеза, который дает клеткам возможность поддерживать гомеостаз и морфологическую целостность. Очень важными при ПИАС являются иммуноадьювантные свойства Милдроната, поскольку в патогенезе ПИАС центральную роль играет нарушение иммунного ответа. Иммуноадьювантные свойства Милдроната были обнаружены в ряде исследований, они будут подробно рассмотрены ниже, в разделе «обсуждение».

Далее мы приводим два клинических случая успешного лечения ПИАС, которые демонстрируют эффективность и безопасность Милдроната в данных клинических ситуациях.

Клинический случай 1

Пациентка Е., 36 лет, вызвала на дом участкового врача в связи с жалобами на лихорадку до 39 °С, заложенность носа, першение в горле, сухой кашель, головные боли, боли в мышцах. Заболела остро, 6 часов назад, до этого чувствовала себя здоровой. Из анамнеза: отмечает контакт с больным гриппом (подтвержденным лабораторно) 2 дня назад.

При осмотре: кожные покровы и видимые слизистые чистые, легкая гиперемия лица. Периферические лимфоузлы не увеличены. При осмотре зева отмечается цианотичность передних дужек и задней стенки глотки. В неврологическом статусе признаков очаговой симптоматики и менингеальных знаков нет.

Аускультативно: в легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД – 26 ед./мин.; тоны сердца приглушены, ритм правильный. ЧСС – 105 уд./мин., АД – 105/65 мм рт. ст.

Пальпаторно: печень, селезенка не увеличены. Симптом поколачивания отрицательный с двух сторон. Стул регулярный, оформленный. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

В анализах крови: эритроциты – 4,3 млн гемоглобин – 12,4 г%, Hct – 37%, цветовой показатель – 0,85, лейкоциты – 4,7 тыс. (п/я – 4%, с/я – 56%), лимфоциты – 36%, эозинофилы – 2%, базофилы – 0%, моноциты – 2%), СОЭ – 26 мм/ч, СРВ – ++; рО₂ – 92 %, рСО₂ – 40 % (капиллярная кровь). В анализе мочи: удельный вес – 1023; белка, сахара нет; лейкоциты – 1–2–3 в поле зрения, эритроциты – 1–1–3 в поле зрения.

При рентгенографии органов грудной клетки патологии не выявлено.

На основании клинико-anamnestических данных пациента был выставлен диагноз ОРВИ средне-тяжелого течения. В связи с тем, что пациентка не относилась к группе риска, у нее отсутствовали синдромальные показания к госпитализации и была возможность изоляции (пациентка жила одна), лечение проводилось в амбулаторных условиях.

Учитывая контакт с больным гриппом в анамнезе и особенности течения болезни (острое начало, преобладание интоксикационного синдрома над ка-

таральным), лечение было назначено по версии грипповирусной инфекции: осельтамивир по 75 мг два раза в сутки 5 дней, парацетамол по 500 мг при повышении T выше 38,5 °С, обильное питье (до 2,5 л), симптоматическая терапия.

С 4-го дня лечения пациентка отмечала стойкую нормализацию температуры, на 5-й день прошел катальный синдром. На 7-й день пациентка обратилась к участковому терапевту в связи с сохраняющимися жалобами на головные боли, сердцебиение, потливость, эмоциональную лабильность, повышенную утомляемость, что значительно ухудшало качество жизни пациентки и продлеvalo состояние нетрудоспособности.

Были проведены повторные лабораторные исследования крови и мочи, показатели в пределах нормы. На ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 100 уд./мин., нормальное положение электрической оси сердца.

При определении выраженности астенического синдрома по субъективной шкале оценки астении (MFI-20): суммарный балл – 54; по субшкалам – общая астения – 15 баллов, физическая астения – 14 баллов, пониженная активность – 17 баллов. Учитывая наличие у пациентки выраженного астенического синдрома, была назначена терапия Милдронатом по 500 мг два раза в сутки на 14 дней с наблюдением за состоянием в динамике. На фоне приема Милдроната через 7 дней прошли головные боли, сердцебиение, потливость. К концу курса терапии у пациентки улучшилось общее самочувствие и повысилась работоспособность. При повторной оценке астенического синдрома по шкале MFI-20 суммарный балл – 29.

Данный клинический случай демонстрирует, что после излечения ОРВИ в организме остается нарушение энергетических и метаболических процессов, ведущее к развитию ПИАС и выраженному снижению активности и качества жизни пациента, а терапия Милдронатом демонстрирует высокую эффективность и безопасность в отношении ПИАС.

Причиной развития ПИАС может быть не только вирусная, но и бактериальная инфекция: как острая (например, *Streptococcus pneumoniae*), так и хроническая (*Coxiella burnetii*, *Helicobacter pylori*) [28].

Клинический случай 2

Представляем клинический случай *пациента И.*, 30 лет, который обратился к терапевту с жалобами на повышение температуры тела максимально до 38,6 °С в течение последних суток, озноб, слабость, появление кашля, сначала сухого, затем с отхождением небольшого количества мокроты желто-зеленого цвета, одышку, учащенное сердцебиение, дискомфорт в правой половине грудной клетки. Развитие заболевания связывает с переохлаждением.

Анамнез жизни: рос и развивался соответственно возрасту. Из перенесенных заболеваний отмечает острые респираторные вирусные заболевания 1–2 раза в год, спортивную травму коленного сустава (с разрывом связок) в возрасте 24 лет.

Работает тренером по самбо. Профессиональные вредности отрицает. Не курит, прием алкоголя отрицает. Аллергические реакции на лекарственные средства, пищевые продукты и иные аллергены отрицает.

Наследственность отягощена: у матери – артериальная гипертензия эссенциальная.

Семейный анамнез: холост.

Данные физикального исследования на момент осмотра: рост – 178 см, вес – 68 кг, индекс массы тела – 22 кг/м². Кожные покровы бледные, горячие, температура 38,3 °С. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Отеков нет. Число дыхательных движений в покое – 26 ед./мин. При осмотре обращает на себя внимание отставание правой половины грудной клетки при дыхании. При пальпации отмечается усиление голосового дрожания и бронхофонии справа до угла лопатки, в этой же области – укорочение перкуторного звука. Аускультативно: слева – везикулярное дыхание, справа до уровня угла лопатки определяется участок бронхиального дыхания и влажные мелкопузырчатые хрипы. Тоны сердца приглушены, тахикардия (ЧСС – 100–110 уд./мин.), АД – 110/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. В неврологическом статусе признаков очаговой симптоматики и менингеальных знаков нет. Симптом поколачивания отрицатель-

ный с обеих сторон. Стул регулярный, оформленный. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

В анализах крови: эритроциты – 4,1 млн гемоглобин – 13,6 г%, Hct – 46%, ЦП – 0,85, лейкоциты – 14,6 тыс. (п/я – 6%, с/я – 78%), лимфоциты – 12%, эозинофилы – 2%, базофилы – 0%, моноциты – 2%, СОЭ – 36 мм/ч, СРВ – +++; рО₂ – 90%, рСО₂ – 40% (капиллярная кровь).

В общем анализе мокроты: характер слизисто-гноенный, консистенция вязкая, лейкоциты 30–40 в поле зрения, эритроцитов и эозинофилов нет, атипичные клетки, БК, спирали Куршмана, кристаллы Шарко-Лейдена, эластичные волокна не обнаружены, при окраске по Граму обнаружены грамположительные диплококки.

В анализе мочи: удельный вес – 1018, белка, сахара нет; лейкоциты – 1–2 в поле зрения; эритроциты – 0–0–1 в поле зрения.

Биохимический анализ крови: креатинин – 72 мкмоль/л (СКФ – 87 мл/мин./1,73м²), аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 29 Ед/л; аспартатаминотрансфераза (АСТ) – 31 Ед/л; глюкоза – 3,3 ммоль/л, остальные показатели также без особенностей.

ЭКГ: ритм синусовый с частотой 100 уд./мин., нормальное положение электрической оси сердца.

При рентгенографии органов грудной клетки выявлена инфильтрация легочной ткани в области нижней доли правого легкого.

На основании диагностического поиска с учетом клинической картины лабораторных изменений (лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, увеличение СОЭ, слизисто-гноенная мокрота с большим содержанием лейкоцитов и грамположительных диплококков), рентгенологического исследования органов грудной клетки (инфильтрация легочной ткани) пациенту был выставлен клинический диагноз «внебольничная пневмококковая правосторонняя нижнедолевая пневмония». При определении степени тяжести пневмонии по шкале CRB-65 – 0 баллов, других показаний для госпитализации пациента в стационар также не выявлено.

Пациенту было назначено лечение в амбулаторных условиях в соответствии с клиническими рекоменда-

ями по лечению пневмонии [29]): антибактериальная терапия – цефдиторен по 200 мг два раза в день, с целью профилактики дисбиоза пробиотик максилак по 1 капсуле в день, симптоматическая терапия – отхаркивающие, жаропонижающие (при температуре выше 38,5 °С), обильное питье, охранительный режим.

На 6-й день терапии нормализовалась температура, постепенно прошел кашель, на 10-й день нормализовались лабораторные показатели. Аускультативно: во всех отделах легких – везикулярное дыхание. На 14-й день антибактериальная терапия была отменена.

Но пациент, несмотря на молодой возраст, отсутствие фоновой хронической патологии, продолжал предъявлять жалобы на плохое самочувствие, слабость, быструю утомляемость, что значительно ухудшало качество жизни и делало невозможным даже минимальные физические нагрузки.

При оценке состояния на выраженность астенического синдрома по субъективной шкале оценки астении (MFI-20): суммарный балл – 45, по субшкалам общей астении и физической астении – 16 и 18 баллов соответственно.

С целью улучшения качества жизни и повышения физической активности был назначен мельдоний (Милдронат®) внутрь по 500 мг два раза в сутки в течение 14 дней.

Уже после недели приема препарата пациент отметил улучшение состояния и настроения, повышение физической активности. К концу курса у пациента купировались все проявления астенического синдрома. Через 14-дневный перерыв пациент прошел повторный курс терапии Милдронатом, что позволило ему вернуться к тренерской работе.

При повторной оценке состояния по субъективной шкале оценки астении (MFI-20): суммарный балл – 28, по субшкалам общей астении и физической астении – 7 и 9 баллов соответственно.

Данный клинический случай иллюстрирует высокую эффективность и безопасность Милдроната в отношении ПИАС, развившейся после бактериальной инфекции (пневмонии).

Обсуждение

Данные клинические случаи являются очередными примерами развития ПИАС. В клиническом случае с астеническим синдромом после вирусной инфекции назначение Милдроната приводило к регрессу симптомов уже к концу первой недели терапии с дальнейшим улучшением состояния в динамике.

Милдронат, стимулируя рецепторы ацетилхолина, вызывает индукцию эндотелиальной NO-синтазы. Последняя способствует увеличению синтеза оксида азота (NO) и, как следствие, приводит к миорелаксации, улучшению микроциркуляции и эндотелиальной функции [25].

Воздействуя в качестве активатора на рецепторы ацетилхолина, Милдронат улучшает нейропластические свойства мозга, также улучшает мозговой кровоток, обеспечивает нейροпротекцию [25]. У пациентки на фоне приема Милдроната через 7 дней прошли головные боли, эмоциональная лабильность, улучшилось самочувствие.

Эффекты препарата в совокупности способствуют повышению физической и умственной работоспособности, уменьшают симптомы психического и физического перенапряжения [30–31]. Назначение Милдроната улучшает адаптационные изменения в организме. Эти эффекты ярко демонстрирует пример второго клинического случая, когда пациент с ПИАС через месяц приема препарата смог вернуться к повышенным физическим нагрузкам, связанными с его профессией.

Важно отметить, что ПИАС – это не только плохое самочувствие и низкое качество жизни. Если АС оставить без внимания, то его прогрессирование может стать причиной вторичного инфицирования [32]. Этот факт еще раз подтверждает важную роль в развитии ПИАС как инфекционных агентов, так и иммунного механизма.

В качестве ключевого иммунного фактора могут выступить цитокины, включая интерферон [32]. Выявление аномальной продукции 2–5А-синтетазы и РНКазы L, индикаторов выработки интерферона у пациентов с персистирующей усталостью позволяет предположить, что этот симптом связан с нарушением продукции интерферона [33].

Следовательно, в развитии ПИАС большую роль играет неполноценный иммунный ответ на вирусную инфекцию в виде аномальной продукции 2–5А-синтетазы и РНКазы L интерферона. Важно отметить, что реакции, катализируемые вышеуказанными лигазами, протекают с обязательным участием АТФ [33]. И в данном контексте назначение Милдроната как препарата, механизм действия которого способствует образованию макроэргического соединения в виде аденозинтрифосфата (АТФ), оказывает еще и иммуномодулирующее действие, влияя на процесс выработки интерферона и повышая противовирусный иммунный ответ [34].

Л. С. Сафонова и соавт. [35], изучая влияние Милдроната, используемого в качестве адьюванта при вакцинации инактивированной гриппозной хроматографической вакциной, пришли к заключению, что иммуномодулирующее действие проявлялось преимущественно в отношении волонтеров с измененной иммунной системой, что делает назначение этого препарата особенно актуальным пациентам с ПИАС.

О. И. Кубарь и соавт. [34] при изучении иммуноадьювантного действия Милдроната при вакцинации инактивированной гриппозной вакциной пришли к выводу, что применение Милдроната способствовало статистически значимому повышению эффективности вакцинопрофилактики и увеличению кратности прироста специфических противогриппозных антител.

Следует отметить, что не только острые инфекции способствуют развитию ПИАС. Известно, что у некоторых пациентов с тяжелой персистирующей усталостью были выявлены высокие титры антител к вирусу Эпштейна-Барр (EBV) [36]. К вирусам, вызывающим латентную инфекцию, также относятся вирус герпеса человека – 6, вирус герпеса человека – 7, вирус простого герпеса, вирус иммунодефицита человека, вирус гепатита С, парвовирус В19 [28]. В случае латентного хронического вирусного инфицирования возможна аномальная иммунореакция в виде снижения количества NK-клеток и Т-клеток, что приводит к индуцированию активной экспрессии гена вируса [32].

Исходя из представления, что в развитии ПИАС вирусной этиологии большую роль играет неполноценный иммунный ответ (нарушение продукции интерферона, снижение уровня НК-клеток и Т-клеток), можно предположить, что этот же механизм срабатывает в развитии АС после перенесенной инфекции невирусной природы (хламидии, риккетсии, простейшие, бактерии). Из клинического опыта известно, что антигипоксанты способствуют увеличению количества НК-клеток, что делает обоснованным назначение Милдроната пациентам с ПИАС на фоне хронического инфекционного процесса, в том числе протекающего латентно.

Важно отметить, что Милдронат также оказывает иммуномодулирующее влияние и на уровне клеточного (повышая суммарные значения Т-системы и соотношение Т-хелперной и Т-супрессорной популяций) и гуморального иммунитета (влияя на уровни IgM и IgA, IgG), циркулирующих комплексов [37–38]. Так, применение Милдроната у больных бронхиальной астмой в дозе 200 мг/кг способствовало нормализации клеточного иммунитета (активность Т-супрессоров), что коррелировало с улучшением показателей легочной вентиляции и самочувствия больных [31].

Особый интерес представляют свойства Милдроната как иммуномодулятора. Так, А. А. Старченко и соавт. [37] пришли к выводам, что применение Милдроната в комплексной терапии способствует активации гуморального звена иммунной системы на 5–7-е сутки, несколько повышает антипротеазный потенциал сыворотки, усиливая реакцию организма, нивелирует стресс-иммунодефицит.

Исходя из вышеизложенного, включение Милдроната в комплексную терапию пациентов с ПИАС имеет очень важное значение как в плане купирования проявлений АС, так и потенциальное прогностическое значение в плане снижения риска развития осложнений и профилактики других инфекционных заболеваний на фоне повышения иммунитета.

Заключение

Представленные в данной статье клинические случаи могут свидетельствовать об эффективности лечения пациентов с ПИАС препаратом Милдронат в составе комплексной терапии. В Российской Федерации зарегистрирован оригинальный препарат мельдония Милдронат® (АО «Гриндекс»), который отличают высокое качество и доступная цена.

Список литературы

1. Дюкова Г. М. Астенический синдром: проблемы диагностики и терапии. // ЭФ. неврология и психиатрия. 2012; № 1. С. 16–22.
2. Бамадас Б. С. Астенические состояния. 1961; Медици. С. 5–15.
3. Александровский Ю. А. Пограничная психиатрия. 2006; РАС. С. 1280.
4. Аведисова А. С. Антиастенические препараты как терапия первого выбора при астенических расстройствах. РМЖ. 2004; Т. 12. № 22. С. 1290–1292.
5. Немкова С. А. Современные принципы лечения постинфекционных астенических состояний у детей. РМЖ. 2016; № 6. С. 368–372.
6. Котова О. В., Акарачкова Е. С. РМЖ. 2016; № 13. С. 824–829.
7. МКБ-10 / ICD-10. Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. Клинические описания и указания по диагностике. / Всемирная организация здравоохранения. СПб., 1994. С. 303.
8. Голубовская О. А., Гузденко О. А., Шестакова И. В., Гайнутдинова Т. И., Левчук О. О. Постинфекционный астенический синдром и возможности его коррекции. Клиническая инфектология и паразитология. 2018; том 7, № 1. С. 147.
9. Scoff L. V., Dinan T. G. The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome: focus on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Funct. Neurol.* 1999. Vol. 14. N1. P. 3–11.
10. Петрова Н. Н., Григорьева Н. С., Савоськин А. Н. Астенические расстройства и их коррекция у пациентов дерматологического профиля. РМЖ. 2011; № 19. С. 1198.
11. Тесты по психологии личности. Тест-опросник для диагностики астении. Шкала астенического состояния (ШАС) Л. Д. Малковой. https://psycabi.net/testy/129-test-dlya-diagnostiki-astenii-shkala-astenicheskogo-sostoyaniya-shas-l-d-malkovoj_ (дата обращения: 14.04.2020).
12. Арцимович Н. Г., Галушина Т. С. Синдром хронической усталости. М.: Научный мир. 2002; С. 220.
13. Wessely S., Chalder T., Hirsch S. et al. The prevalence and morbidity of chronic fatigue and the chronic fatigue syndrome: a prospective primary care study // *Am. J. Public Health.* 1997. Vol. 87. N9. P. 1449–1455.
14. Joseph R. Yancey, Sarah M. Thomas. Chronic Fatigue Syndrome: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician.* 2012; 86 (8): 741–746.
15. Sharpe MC, Archard LC, Banatvala JE, et al. A report – chronic fatigue syndrome: guidelines for research. *J R Soc Med.* 1991; 84 (2): 118–121.
16. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A; International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. *Ann Intern Med.* 1994; 121 (12): 953–959.
17. Chronic Fatigue Syndrome. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA (доступно от 07.06.2010 по интернет-ссылке: <http://www.cdc.gov/cfs/health-careprofessionals.htm>) (дата обращения: 16.04.2020).
18. Мухин Н. А., Моисеев В. С. Пропедевтика внутренних болезней: учебник. – 2-е изд., доп. и перераб. – М.: ГЭОТАР-Медиа. 2015; с. 848.
19. Медицинский сайт [https://live.com.ua/health/vidy-astenii_109554115956.html] (дата обращения: 16.04.2020).

20. Ларина В. Н., Захарова М. И., Беневакская В. Ф., Головок М. Г., Соловьев С. С. Острые респираторные вирусные инфекции и грипп: этиология, диагностика и алгоритм лечения РМЖ (Медицинское обозрение). 2019; № 9 (I). С. 18–23.
21. Молочный В. П., Протасяня И. И., Гладких Р. А. Острые респираторные вирусные и инфекции у детей. Методические рекомендации. 2018; С. 4–5.
22. Ибрагимова О. М., Алексеева Л. А., Бабаченко И. В., Бессонова Т. В. Клинико-лабораторная оценка синдрома интоксикации при острых респираторных вирусных инфекциях у детей. Детские инфекции. 2014; № 2. С. 61–63.
23. Цветков В. В., Голобоков Г. С. Приоритеты ранней патогенетической терапии гриппа и ОРВИ. Медицинский Совет. 2016; № 5. С. 78–82.
24. Fulcher K. Y., White P. D. Strength and physiological response to exercise in patients with chronic fatigue syndrome // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2000. Vol. 69. N3. P. 302–307.
25. Стаценко М. Е., Недогада С. В., Туркина С. В., Тыщенко И. А., Полетаева Л. В., Цома В. В., Ледяева А. А., Чумачок Е. В. Астенические расстройства у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией: возможности коррекции астении мельдонием. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013; 9 (1). С. 25–30.
26. Moss-Morris R., Sharon C., Tobin R., Baldi J. C. A randomized controlled graded exercise trial for chronic fatigue syndrome: outcomes and mechanisms of change // *J. Health Psychol.* 2005. Vol. 10. N2. P. 245–25913.
27. Верткин А. А., Ховасова Н. О., Пшенинникова М. А., Алексеев М. А. Мельдоний: эффективные точки применения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013; № 12 (2). С. 94–95.
28. Kazuhiro Kondo. *JMAJ* 49 (1): 27–33. 2006. Post-Infection Fatigue.
29. Рубрикатор клинических рекомендаций России. Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru/> (дата обращения: 14.04.2020).
30. Португалов С. Н., Маслов И. В. Милдронат-средство, повышающее специальную физическую работоспособность при выполнении физических нагрузок с преимущественным проявлением выносливости. Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. Материалы 2-й Всесоюзной конференции (Гродно). 1991; Ч. 2. С. 266–267.
31. Французова С. Б., Яценко В. П., Зотов А. С., Антоненко Л. И., Аршинникова Л. А. Фармакодинамика Милдроната. Журнал АМН Украины. 1997; Т. 3. № 4. С. 612–624.
32. Хаитова Р. М., Атауллаханова Р. И., Шульженко А. Е. Иммунотерапия. Руководство для врачей. 2-е издание, переработанное и дополненное. 2018; Глава 6. С. 125–126.
33. Snell CR Vanness JM Strayer DR Stevens SR Physical performance and prediction of 2-5A synthetase / RNase L antiviral pathway activity in patients with chronic fatigue syndrome. *In vivo.* 2002; 16: 107–109.
34. О. И. Кудряв. Е. А. Брянцева, Т. В. Давыдова, С. М. Фургал, Т. В. Бубенева, Н. В. Колтыгина. Клиническое изучение иммуноадьювантного действия милдроната при вакцинации инактивированной гриппозной вакциной. Экспериментальная и клиническая фармакотерапия. Ин-т органического синтеза. Латв. АН 1992, вып. 20 Рига.
35. Сафонова Л. С., Дадалова А. И., Шугурова Н. Ю., Степанова Л. А., Бубенева Т. В., Давыдова Т. В., Оглы Т. И., Кубарь О. И., Фирсов С. Л. Влияние милдроната, используемого в качестве адьюванта, на иммунную систему организма человека. Экспериментальная и клиническая фармакотерапия. Ин-т органического синтеза. Латв. АН. 1992; вып. 20.
36. Buchwald DM. Mystery disease at Lake Tahoe challenges virologist and clinicians. *Scincede* / 1986; 234: 541–542.
37. Старченко А. А., Хилько В. А., Гайдар Б. В., Хлуновский А. Н., Комарец С. А., Ивантеева Е. П., Коваль Ю. Ф. Особенности адапционных реакций иммунной системы организма после операций по поводу сосудистых аномалий. Ж. «Вопросы нейрохирургии» им. Н. Н. Бурденко. 1995; № 4. С. 13–16.
38. Горетая М. О. Иммуномодулирующая эффективность мексикорба и милдроната при эссенциальной артериальной гипертензии (клинико-экспериментальное исследование). Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Курск 2007.



МИЛДРОНАТ®

Мельдоний

Для сердца, мозга и сосудов!



Улучшает показатели церебральной гемодинамики^{1,2}



Снижает частоту приступов стенокардии³



Повышает физическую и умственную работоспособность⁴



Информация для специалистов здравоохранения

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Милдронат®.

Регистрационное удостоверение: ЛС-001115 от 12.05.2011; П N016028/02 от 23.10.2014 **Торговое наименование:** МИЛДРОНАТ® **МНН:** мельдоний. **Лекарственная форма/состав:** капсулы, 1 капсула содержит активное вещество: мельдония дигидрат – 250/500 мг; раствор для внутримышечного, внутривенного и парабубарного введения, 100 мг/мл; **Показания к применению:** в комплексной терапии ишемической болезни сердца (стенокардия, инфаркт миокарда), хронической сердечной недостаточности и дистормональной кардиомиопатии, а также в комплексной терапии острых и хронических нарушений кровоснабжения мозга (после инсульта, цереброваскулярная недостаточность). Сниженная работоспособность; умственные и физические перегрузки (в том числе у спортсменов). Синдром абстиненции при хроническом алкоголизме (в комбинации со специфической терапией). **Дополнительно (для раствора):** Гемофтальм и кровоизлияния в сетчатку различной этиологии, тромбоз центральной вены сетчатки и ее ветвей, ретинопатии различной этиологии (диабетическая, гипертоническая). **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к действующему веществу и другим компонентам препарата, повышение внутричерепного давления (при нарушении венозного оттока, внутричерепных опухолях), возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены), беременность, период кормления грудью.

Литература: 1. «Милдронат» в неврологии», обзор исследований, И.П. Логина, И.Я. Калвинш, Рига 2012г. 2. «Постинсультные двигательные и когнитивные нарушения: некоторые патогенетические и терапевтические аспекты», И.В. Дамули, Е.В. Кононенко, Л.М. Антоненко, Н.Н. Коберская, Медицинские новости.-2008.-№1.-С.26-30. 3. «Милдронат» в кардиологии», обзор исследований, В.Я. Дзерве, И.Я. Калвинш, Рига 2013г. 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Милдронат®

©Grindex, 2020



Добро
пожаловать на
mildronat.ru

Grindex

Здоровье. Традиции. Качество.