

АСТЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

И.А. Щукин^{1,2}, А.В. Лебедева^{1,2}, В.И. Чубыкин^{1,2}, С.М. Сороколетов², М.А. Солдатов²

¹ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова» Департамента здравоохранения г. Москвы

Контакты: Иван Александрович Щукин ivashchukin@gmail.com

В статье рассмотрены основные механизмы возникновения астенического синдрома при хронических неврологических заболеваниях. Показана значимость данной проблемы при таких нозологиях, как последствия острых нарушений мозгового кровообращения, рассеянный склероз и болезнь Паркинсона. Описаны основные диагностические шкалы для оценки астении. Также представлены возможные терапевтические стратегии, направленные на уменьшение выраженности астении у неврологических пациентов.

Ключевые слова: астения, инсульт, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, идебенон

ASTHENIA IN PATIENTS WITH CHRONIC NEUROLOGICAL DISEASES

I.A. Shchukin^{1,2}, A.V. Lebedeva^{1,2}, V.I. Chubykin^{1,2}, S.M. Sorokoletov², M.A. Soldatov²

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow;

²N.I. Pirogov City Clinical Hospital One, Moscow Healthcare Departmen

The paper considers the basic mechanisms for the occurrence of asthenic syndrome in chronic neurological diseases. It shows the significance of this problem in nosological entities, such as stroke sequels, multiple sclerosis, and Parkinson's disease. The main asthenia diagnostic scales are described. Possible therapeutic strategies aimed at reducing the degree of asthenia in neurological patients are also presented.

Key words: asthenia, stroke, multiple sclerosis, Parkinson's disease, idebenone

Введение

Астенический синдром, как правило, осложняет течение большинства хронических заболеваний. Врачи практически всех направлений сталкиваются с теми или иными проявлениями астении у своих пациентов, что характеризует ее как мультидисциплинарную проблему. Астения, или синдром хронической усталости (термин, традиционно используемый в западных странах), характерна для пациентов с неврологической и психиатрической патологией, онкологическими, эндокринными, аутоиммунными и хроническими инфекционными заболеваниями. Практически любое длительно текущее соматическое заболевание сопровождается проявлениями астении, что указывает на истощение компенсаторных психофизиологических ресурсов организма [1]. Диагностировать астению как состояние, требующее коррекции, в том числе и медикаментозной, можно в том случае, если основные симптомы сохраняются более 6 мес. Очевидно, что длительно существующий астенический синдром создает предпосылки для развития на фоне соматических или неврологических заболеваний той или иной психопатологии, и в первую очередь депрессивных расстройств. До 20 % пациентов на приеме у врача

в поликлинике предъявляют те или иные жалобы, соответствующие астении [2]. С одной стороны, астения может быть симптомом самого заболевания, например рассеянного склероза (РС), а с другой — осложнением основного, например постинсультная астения. Также не следует забывать, что астенический синдром может являться побочным эффектом проводимой терапии, в частности терапии β-адреноблокаторами, гиполипидемическими препаратами, антидепрессантами, β-интерферонами и транквилизаторами [2]. Термин «астения» означает ощущение снижения энергии, повышенную утомляемость и уменьшение способности к действию [3]. В отечественной литературе наиболее часто выделяют физиогенные, психогенные и мультифакториальные астении. В генезе мультифакториальных астенических расстройств играет роль сочетанное воздействие физических и психологических факторов. Появление астенических расстройств обусловлено более разнообразными причинами, часто связанными с другой имеющейся патологией. Сам симптомокомплекс астенического состояния как «патологического истощения после нормальной активности, снижения энергии при решении задач, требующих усилия и внимания, или генерализованного снижения спо-

способности к действию» включает в себя 3 составляющие:

- проявление собственно астении;
- расстройства, обусловленные лежащим в основе астении патологическим состоянием;
- расстройства, обусловленные реакцией личности на болезнь [4].

Астения значительно снижает качество жизни пациентов, приводя к стойкой и выраженной дезадаптации. Астения, как правило, начинается исподволь, симптомы нарастают в течение месяца, не уменьшаются после отдыха. Чаше астения встречается у женщин и обычно не зависит от возраста. Традиционно выделяют несколько теорий возникновения астенических расстройств. Инфекционная теория рассматривает астению как одно из проявлений вирусной инфекции, в частности простого герпеса, вируса Эпштейна—Барр, гепатита В и С. Есть мнение о роли первичного нарушения функционирования иммунной системы в генезе астении, однако данные исследований противоречивы. Определенное значение придается нейроэндокринному дисбалансу, в частности, у пациентов с астенией выявлены нарушения в функционировании вегетативной нервной системы, снижение уровня возбуждающих нейротрансмиттеров и дисбаланс гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси.

Астения как симптом наблюдается при многих неврологических заболеваниях. Большинство пациентов с цереброваскулярной патологией, в особенности после острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), страдают от астении. В группе больных РС астения диагностируется практически в 96 % случаев, при этом у 88 % больных она представляет значительную или основную проблему [5]. Более 90 % пациентов, перенесших полиомиелит, страдают от астении. По данным множества исследований, от 33 до 81 % пациентов с болезнью Паркинсона (БП) предъявляют жалобы, соответствующие астении [6].

Особенности постинсультного астенического синдрома

По данным целого ряда исследований, от 16 до 72 % пациентов, перенесших инсульт, имеют симптомы астении [7]. По мнению многих исследователей, постинсультная астения остается малоизученным состоянием [8]. Предполагается, что постинсультная астения является, с одной стороны, результатом органического поражения мозга, а с другой стороны — ответной психологической реакцией больного на необходимость адаптироваться к сложившимся условиям жизни. В исследовании, включившем 1080 пациентов, перенесших инсульт, было показано, что астения чаще развивается у женщин, людей с пониженным фоном настроения и представителей старшей возрастной группы, однако при этом лишь у 30 % была достоверно выявлена астения [9]. В других исследованиях была по-

казана связь астении с высоким уровнем С-реактивного белка и низкой физической активностью [10]. В работе J.L. Ingles et al. отмечается: из 88 пациентов, перенесших инсульт, 68 % указали, что ощущают упадок сил, а 40 % утверждали, что астения является самым «изматывающим» из имеющихся у них симптомов [11]. Существуют данные, что астенический синдром чаще развивается у пациентов, перенесших инсульт, чем у больных с преходящими нарушениями мозгового кровообращения [12]. Кроме того, постинсультная астения связана с более низкой выживаемостью и высоким риском частых госпитализаций [13]. Острый период также является угрожающим в плане развития астении. Так, в исследовании, проведенном в Нидерландах и посвященном постинсультной депрессии, было выявлено, что 70 % пациентов испытывают те или иные симптомы, характерные для астении, в первый месяц после инсульта [14]. Другие исследователи выявили, что до 51 % пациентов, госпитализируемых в стационар по поводу инсульта, жалуются на упадок сил [15]. D. Christensen et al. показали наличие астенического синдрома у 59 % пациентов в первые 10 дней после инсульта [16]. В отдаленном периоде после инсульта, по данным целого ряда крупных исследований, проведенных в Швеции, астения развивалась у 53–77 % больных, причем на первое место выходил астено-невротический синдром [17].

Постинсультный астенический синдром на начальных этапах не имеет каких-либо специфических черт, обычно манифестирует незаметно для окружающих, непредсказуем. Это связано с тем, что у пациентов, перенесших ОНМК, на первый план выступает неврологический дефицит, который зачастую имеет тенденцию как к регрессу, так и к нарастанию. Наиболее угрожающим периодом в плане развития астении являются первые 3 мес после перенесенного инсульта [18]. В небольшом исследовании, включившем 6 женщин и 9 мужчин, перенесших инсульт, катамнез которых прослежен через 3, 6 и 12 мес, показано, что основным составляющим астенического синдрома были периоды резко и внезапно наступающего ощущения бессилия или истощения, причем без каких-либо на то причин [19]. Кроме того, пациенты отмечали, что из-за усталости им трудно планировать свое время. Также авторы заметили, что астения не позволяла в полной мере осуществлять реабилитационные мероприятия. В другом небольшом исследовании с участием 5 молодых (от 37 до 54 лет) пациентов, перенесших инсульт, было выявлено, что астеническому синдрому сопутствовало обострение эмоциональной реакции на окружающих, и это оказывало значительное влияние на качество жизни больных [20]. По данным Шведского регистра инсульта, из 3805 пациентов, перенесших инсульт, 39 % указывали, что они часто или постоянно чувствуют себя уставшими [13]. Выявленные особенности указывают на то, что постинсультная астения отличается от

обычного астенического синдрома, и это требует дальнейшего изучения данной проблемы.

Нет убедительных данных о связи возраста и астенического синдрома: в одних исследованиях было показано, что астения чаще развивается у пожилых пациентов, перенесших инсульт [14], в других работах такой связи найдено не было [21]. Что касается связи постинсультного астенического синдрома с половой принадлежностью пациента, ряд авторов отметили, что после инсульта астения чаще развивается у женщин [22], однако в других исследованиях это не было подтверждено. В ряде исследований показано, что развитие постинсультного астенического синдрома связано с семейным положением и социальным статусом и чаще встречается у одиноких, а также у неработающих пациентов [22]. Не обнаружено зависимости между уровнем образования и выраженностью постинсультной астении [22]. Имеются данные о связи астенического синдрома с отношением пациента к собственной болезни: исследователи выявили, что степень выраженности астении была больше у пациентов, которые полагали, что их выздоровление зависит только от лечения и врача, по сравнению с больными, считавшими, что главное — их собственные внутренние возможности [15]. Выраженность постинсультной астении зависит от типа ОНМК, локализации очага, числа инсультов в анамнезе и степени неврологического дефицита. В исследовании с участием пациентов молодого возраста было показано, что астения чаще развивается у больных с инфарктами в вертебрально-базилярной системе [22]. Отмечено, что астенический синдром более характерен для пациентов с повторным инсультом [13]. В то же время данные о связи астении с выраженностью неврологического дефицита неоднозначны: в одном из исследований было показано, что гемианопсия и парез лицевых мышц являются предикторами астении [7], в другой работе выявлена взаимосвязь астении с дизартрией, сниженным аппетитом и псевдобульбарными нарушениями. В исследовании E.L. Glader et al. выявлено, что через 2 года после инсульта астенический синдром превалировал у пациентов, не имеющих речевых нарушений, по сравнению с пациентами с афазией на момент поступления [13].

Представляет определенный интерес наличие астении в период, предшествующий инсульту, и влияние данного факта на развитие постинсультной астении. Так, в исследовании, включавшем 220 пациентов с ОНМК, было показано, что из 57 % пациентов, имеющих астению после инсульта, порядка 36 % страдали астенией и до развития ОНМК. Описано, что наличие сопутствующих заболеваний также является фактором риска развития астении после инсульта; так, по данным H. Naess et al., мигрень является значимым предиктором астенического синдрома. С другой стороны, не найдено связи с ишемической болезнью сердца, также не до конца понятно, насколько сахарный диабет влияет на развитие астении у пациентов

с ОНМК [21]. Наряду с очаговым неврологическим дефицитом, обусловленным очаговым поражением вещества головного мозга, у пациентов с ОНМК, как правило, возникает целый ряд нарушений, обусловленных как медиаторным дисбалансом, так и нарушением гуморальной регуляции, а именно тревожно-депрессивные расстройства, проблемы со сном и боль [22].

В исследовании, проведенном в Италии, среди 200 пациентов с инсультом астения достоверно чаще выявлялась у больных с постинсультной депрессией [23]. В другом исследовании было выявлено, что снижение аппетита, двигательная заторможенность и усталость также присущи пациентам с депрессией после инсульта [14]. В работе H. Naess et al. указано, что у 71 % пациентов с тревожным расстройством имелись проявления астении. Среди больных, перенесших инсульт и имеющих астению, на нарушения сна жаловались 22 %, а в группе без астении — лишь 11 % [21]. В то же время проблема сочетания постинсультной астении с эмоциональными расстройствами и нарушениями сна требует дальнейшего тщательного изучения, так как количество исследований невелико, а их результаты могут интерпретироваться по-разному.

Астения у пациентов с рассеянным склерозом

Астенический синдром является одним из основных симптомов РС. До 40 % пациентов с РС сообщают, что больше всего их беспокоит постоянный упадок сил [5]. К настоящему времени нет универсального определения астении у таких больных. Наиболее часто астения при РС определяется как «недостаток физической и/или умственной энергии, оказывающий влияние на обычную и желаемую активность». В других определениях астения обозначается как «патологическое истощение», в одном из британских исследований сами пациенты с РС определили астению как «обратимое двигательное и умственное снижение с отсутствием мотивации и постоянным желанием отдохнуть» [24].

Выделяют периферическую и центральную астению, причины и подходы к лечению которых различны. Периферическая усталость, или астения, приравнивается к мышечной усталости в результате физической активности, проходит с отдыхом и связана с утомляемостью. Важно не путать понятия астении и утомляемости. Утомляемость — это генерализованное ощущение упадка сил, отсутствующее во время отдыха, возникающее после определенного периода физической активности и проходящее после отдыха. Центральная астения — это субъективное ощущение, сопровождающееся трудностями с пробуждением и вниманием. Пациенты, как правило, сообщают, что испытывают постоянное истощение, которое может привести к ухудшению зрения и функционирования. Больные РС чаще всего испытывают оба типа астении. Астенический синдром оказывает крайне негативное влияние на жизнь пациентов с РС. У них часто возникает необходимость вздремнуть, сделать перерыв

в какой-либо работе, рано лечь спать. Это может влиять и на семейную жизнь; пациенты стараются не покидать свой дом, не участвуют в мероприятиях, требующих физической, а зачастую и эмоциональной активности. Также отмечено, что на фоне астении при РС ухудшаются когнитивные функции, память и концентрация [25]. Нередко больные стараются избегать физической активности, чтобы не провоцировать развития симптомов астении, однако такой подход не может быть оправданным, так как ограничение подвижности способствует усугублению спастичности, координаторных нарушений и других симптомов РС. В одном из исследований было показано, что у пациентов с РС на фоне физической нагрузки показатель содержания кислорода в крови ниже, чем у здоровых людей [26]. Это может свидетельствовать в пользу того, что низкая физическая активность пациентов с РС приводит, с одной стороны, к формированию сердечно-сосудистой недостаточности, а с другой — к усугублению симптомов РС, и это обусловлено не процессами демиелинизации и нейродегенерации, а недостаточной тренировкой [5]. В целом ряде исследований было показано, что адекватная и регулярная физическая активность повышает качество жизни больных РС [27].

При РС выделяют первичную и вторичную астению [28]. Первичная астения — это результат самого заболевания, вторичная же, как правило, развивается на фоне лечения. Существует множество теорий развития астении при РС. По мнению G. Giovannoni, астения — это результат воспаления, в частности существующая вирусная или бактериальная инфекция приводит к экспрессии провоспалительных цитокинов, таких как интерферон- α , - β или интерлейкин-2 [29]. Было показано, что синдром хронической усталости является побочным эффектом терапии интерферонами. Высказываются предположения о связи астенического синдрома и дисфункции, в частности активации, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [30]. Найдена связь между количеством активных очагов, выявленных при проведении магнитно-резонансной томографии, и астенией. Демиелинизация приводит к снижению и десинхронизации нейротрансмиссии и тем самым усугубляет астению, в особенности ее физическую составляющую. В ряде исследований у пациентов с РС и астенией с помощью позитронно-эмиссионной томографии был выявлен гипометаболизм в премоторной, моторной коре и подкорковых ядрах [31]. Развитию и усугублению астении способствуют коморбидные состояния. Повышение температуры тела, как правило, приводит к ухудшению симптомов РС, и в частности астении. По мнению A. T. White et al., перед физической нагрузкой, которая потенциально может привести к гипертермии, больным РС целесообразно принять прохладную ванну [32]. До 50 % пациентов с РС также страдают депрессией; в одном из исследований было показано, что

лечение депрессии с помощью селективных ингибиторов обратного захвата серотонина в сочетании с 4-аминопиридином благоприятно влияло и на проявления астении [33]. Найдена прямая связь между расстройствами сна и астенией у пациентов с РС [34].

Астенический синдром при болезни Паркинсона

БП — хроническое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, ведущими клиническими симптомами которого являются брадикинезия, мышечная ригидность и тремор. Помимо них, немаловажное место у пациентов с БП занимают так называемые немоторные симптомы, а именно астения, депрессия, деменция и расстройства сна. Астенический синдром, по данным ряда исследований, встречается у трети таких больных [35]. Немоторные симптомы оказывают существенное влияние на качество жизни пациентов с БП и зачастую предшествуют развитию двигательных нарушений. В исследовании, включавшем 118 пациентов с БП, 32 % жаловались на выраженную усталость на этапе отсутствия моторных расстройств [36]. В крупном мультицентровом исследовании, в котором оценивались немоторные симптомы и их влияние на качество жизни при БП (PRIAMO study, 2009), у 58,1 % из 1072 пациентов диагностирована астения, при этом среди больных с невыраженным неврологическим дефицитом (I стадия по шкале Хен-Яра) астения наблюдалась у 37,7 %, а среди больных с IV–V стадиями БП — у 81,6% [37]. Как правило, пациенты предъявляют жалобы на постоянную усталость и истощение, как ментальное, так физическое. В то же время умственная и физическая астения (усталость) не связаны друг с другом, что позволяет предположить разные патофизиологические механизмы, лежащие в их основе при БП [38]. В настоящее время нет четкого понимания, почему астенический синдром так часто ассоциирован с БП, в большинстве исследований не показана связь между наличием и выраженностью астении и продолжительностью и тяжестью БП.

Кроме того, нет данных, убедительно доказывающих связь дофаминергической терапии и астении [36]. В настоящее время не существует четких клинических и экспериментальных данных, объясняющих патофизиологические и патохимические механизмы развития астении у пациентов с БП. Не найдено четких различий в уровне обратного захвата дофамина у больных БП с астенией и без нее [39]. Хирургическое лечение, в отдельных случаях используемое для улучшения качества жизни при БП, в частности паллидотомия, как правило, приводит к выраженной астении, сонливости, изменению поведения и безынициативности, несмотря на регресс неврологического дефицита [40]. В работе N. Pavese et al. с помощью позитронно-эмиссионной томографии исследованы серотонинергические пути у пациентов с БП; всего участвовали 20 больных, у 10 из которых отмечался астенический синдром. Исследователями была выявлена связь асте-

нии при БП с нарушением серотонинового обмена в базальных ганглиях. Отмечено, что уровень серотонина статистически значимо снижен в дорсальной и вентральной части стриатума и в таламусе у пациентов с астенией по сравнению с больными с БП без астении, кроме того, изменения серотонинового обмена были выявлены и в прилежащих корковых регионах — правой парацентральной дольке, левом островке, правой миндалине и поясной извилине. Также у пациентов с астенией было более выражено снижение степени захвата дофамина в левом хвостатом ядре и левом островке, хотя и статистически не значимо [41].

Имеются данные, свидетельствующие в пользу сочетанности и взаимного усугубляющего влияния астении и депрессии, нарушений сна и вегетативных расстройств [38]. Нарушения сна при БП встречаются в 74–98 % случаях [42]. Вероятно, они связаны с нейротрансмиссерным дисбалансом и могут быть следствием лечения препаратами L-дофы. Чаще всего пациентов с БП беспокоят бессонница, дневная сонливость, синдром беспокойных ног и синдром апноэ во сне [43]. Дневная сонливость встречается у 15–65 % пациентов с БП [43]. Сочетание нарушений сна и астении при БП наблюдается достаточно часто и, дополнительно к остальным немоторным проявлениям, усугубляет состояние пациентов, снижает качество их жизни, а также, возможно, способствует прогрессированию заболевания. В исследовании с участием 50 пациентов с БП старшей возрастной группы, продолжительность заболевания которых в среднем составила 6,3 года, астения была выявлена у 70 %, дневная сонливость — у 44 %. В контрольной группе респондентов без БП, сопоставимых по полу и возрасту, астения диагностирована лишь у 8 %, а дневная сонливость — у 16 % [44].

Неоднозначной остается точка зрения на связь терапии БП и астении. Так, в исследовании V. Metta et al. степень выраженности астении по визуальной аналоговой шкале астении (VAS-F) между пациентами, не получавшими лечение и получавшими комбинированную или монотерапию БП, не различалась [45]. В то же время авторы выявили, что степень выраженности астении на фоне комбинированной терапии леводопой и агонистами дофамина была ниже. В другой работе было показано, что использование перголида — агониста дофамина — уменьшает выраженность астении у пациентов с БП [39].

Диагностика астении

Для оценки степени выраженности астении используется достаточно широкий набор шкал и опросников. Наиболее часто применяются шкала оценки тяжести астении (FSS) и визуальная аналоговая шкала астении (VAS). Все шкалы имеют свои особенности и оценивают различные составляющие астенического синдрома, а именно: концентрацию, мотивацию, эмоциональную реакцию и соматические аспекты. FSS состоит из 9 пунктов, в которых оценивается воспри-

ятие астении пациентом. На каждый вопрос пациент может выбрать один из 7 вариантов ответа, от 1 (полностью не согласен) до 7 (полностью согласен). Ответы суммируются — сумма более 4 баллов свидетельствует о наличии выраженной астении [46]. В настоящий момент не существует специфической шкалы, оценивающей астению у пациентов, перенесших ОНМК. В то же время в одном из последних исследований у 55 больных, перенесших инсульт, проводилась оценка выраженности астенического синдрома с помощью опросника SF-36, шкалы оценки астении (FAS) и модифицированной шкалы влияния астении (MFSI) — все они были признаны валидными для оценки астении у пациентов, перенесших инсульт. У больных РС наиболее часто используются FSS, шкала влияния астении (FIS), MFSI. FIS рекомендована для использования в клинической практике у пациентов с РС «как наиболее подходящий инструмент по оценке влияния астении на качество жизни» [23]. FIS оценивает влияние астении за последний месяц. Внутри шкалы выделены субшкалы по физическим, физиологическим и когнитивным функциям, содержит более 40 утверждений. Пациенту требуется 10–20 мин на заполнение всей шкалы. MFIS представляет укороченную версию FIS, и бывает в длинной (21 вопрос) и короткой (5 вопросов) версиях [47]. Для оценки астении в популяции пациентов с БП была создана специальная шкала (PFS). PFS состоит из 16 утверждений, таких как: «я устаю быстрее, чем другие люди», «все, что я делаю, требует больших усилий» и т. д., однако в настоящее время использование этой шкалы несколько ограничено из-за недостатка исследований [48].

Возможные варианты коррекции астенического синдрома

Коррекция астенического синдрома у неврологических пациентов представляет определенную проблему, что связано с различными патогенетическими механизмами, приводящими к развитию астении. Традиционно используются как медикаментозные, так и немедикаментозные варианты коррекции. Основным являющимся является проведение образовательных программ среди пациентов и ухаживающих за ними людей. Пациент должен знать причины астении и понимать те поведенческие направления, которым необходимо следовать для уменьшения выраженности астенического синдрома, — это даст ему ощущение контроля и поможет уменьшить разочарование. Постинсультная астения оказывает значительное влияние на физическую и социальную активность. В одном из исследований, в котором изучались физиологические аспекты пациентов, перенесших инсульт и имевших астению, было показано, что у больных, у которых использовалась эмоционально направленная реабилитация, выраженность астении была меньше, чем у пациентов, у которых реабилитационные мероприятия

были нацелены только на преодоление физического дефекта [6]. У больных РС показана эффективность занятий йогой и велосипедных тренировок для уменьшения выраженности астении [7]. В исследовании, включавшем 79 пациентов с РС, было выявлено, что специальный курс, направленный на сохранение энергии, так называемый *energy conservation course*, позволял уменьшить выраженность астении, повысить эффективность и улучшить качество жизни больных [49].

Для лечения астенического синдрома у неврологических пациентов используется несколько классов фармакологических препаратов. Основными являются психостимуляторы, антидепрессанты и препараты, подавляющие сонливость. Психостимуляторы как противоастенические средства, пожалуй, наиболее изучены при многих неврологических заболеваниях, включая РС, БП и инсульт.

Очевидно, что в генезе астении у пациентов с хроническими неврологическими заболеваниями ведущая роль принадлежит нарушениям внутриклеточных энергетических процессов, обусловленным дисфункцией митохондрий. Нарушение их функционирования может приводить к избыточному образованию свободных радикалов с формированием оксидативного стресса. При избыточном образовании свободных радикалов происходит повреждение клеточных структур — липидов, белков, ДНК. Параллельно с этими процессами существенно снижается выработка энергии. Происходящая при этом активация глутаматергических NMDA-рецепторов приводит к повышенному поступлению ионов кальция внутрь клеток с последующим нарушением их функций. Соответственно вполне понятен интерес к использованию антиоксидантов и энергокорректоров при различных неврологических заболеваниях, включая РС, БП и инсульт, а учитывая тот факт, что частым спутником этих заболеваний является астения, антиоксидантная терапия вполне способна оказать двунаправленное действие — как на купирование или стабилизацию симптомов основного заболевания, так и на проявления астении. Одним из перспективных препаратов, относящихся к классу антиоксидантов, является убихинон (коэнзим Q10). Этот препарат активно применяется у пациентов с артериальной гипертензией, атеросклерозом и сердечной недостаточностью, однако ввиду особенностей химического строения (он является липидом) убихинон плохо растворяется в воде, что затрудняет его проникновение в клетки [50]. Подобных недостатков лишен идебенон (нобен), который является производным бензохинона и структурно напоминает коэнзим Q10. Кроме того, идебенон обладает большей антиоксидантной активностью, в 5–10 раз превышающей активность коэнзима Q10, меньшей гидрофобностью, имеет существенно меньшие размеры и легче проникает через гематоэнцефалический барьер. Вероятно, ключевым патогенетическим механизмом идебенона в способности влиять на проявления астении

является активация образования аденозинтрифосфата, а также повышение утилизации глюкозы в нервной ткани и снижение вероятности возникновения лактацидоза [51]. Также под влиянием идебенона происходит ингибирование процессов перекисного окисления в митохондриях, что оказывает протективное действие на мембрану митохондрий и дополнительно предотвращает возможные энергетические потери, а это, в свою очередь, может оказывать дополнительный благоприятный эффект при астении. Идебенон успешно используется при болезни Альцгеймера, что подтверждено результатами рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований [52]. При митохондриальных цитопатиях, в частности MELAS-синдроме, миоклонус-эпилепсии, синдроме Лея, применение идебенона способствовало нарастанию мышечной силы, стабилизации интеллектуальных нарушений, улучшению зрительной функции [50]. Использование идебенона при атаках Фридрейха в высоких дозах (5 мг/кг) способствовало уменьшению и некоторой стабилизации неврологического дефицита, и, что очень важно, у 50 % пациентов уменьшались проявления астении [53].

Также у идебенона невелик спектр побочных эффектов, которые, как правило, ограничиваются диспепсией, умеренным возбуждением и крайне редко аллергическими реакциями. Кроме того, идебенон прекрасно сочетается с другими препаратами, что позволяет безбоязненно применять данный препарат у пациентов с РС, БП и после перенесенного инсульта, т. е. когда больной получает высокоспецифичное лечение.

Для коррекции астенических расстройств, имеющих в своей основе то или иное неврологическое заболевание, идебенон (нобен) целесообразно использовать курсами по 2 мес. Оптимальная доза препарата — 90 мг/сут в 2–3 приема. С учетом того, что нобен оказывает отчетливое активирующее действие, его не следует принимать после 17.00. В исследовании К.В. Воронковой и др. у пациентов с деменцией была показана эффективность и безопасность дозы 120 мг/сут даже у пациентов старше 80 лет [54].

Таким образом, изучение астенического синдрома при хронических неврологических заболеваниях крайне важно и актуально. В настоящее время в мире имеется ограниченное количество исследований, посвященных данной проблеме, отсутствуют четкие алгоритмы ведения неврологических пациентов с астенией. Можно допустить, что комбинация немедикаментозных, в частности психотерапевтических, и лекарственных методов, а именно использования препаратов, обладающих комплексным механизмом действия, в первую очередь антиоксидантным и энерготропным, одним из которых является идебенон (нобен), позволит существенно уменьшить проявления астении у неврологических пациентов, а следовательно, повысить качество их жизни.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Zwarts M.J., Bleijenberg G., van Engelen B.G. Clinical neurophysiology of fatigue. *Clin Neurophysiol* 2008;119(1):2–10.
2. Adams R.D., Victor M., Ropper A.H. Fatigue, asthenia, anxiety and depressive reactions. In: Adams R.D., Victor M., Ropper A.H. (eds.) *Principles of neurology*. 6th edn. New York: McGraw-Hill, 1997. Pp. 497–507.
3. Branas P., Jordan R., Fry-Smith A. et al. Treatments for fatigue in multiple sclerosis: a rapid and systematic review. *Health Technol Assess* 2000;4(27):1–61.
4. Abbot N.C., Spence V. Chronic fatigue syndrome. *Lancet* 2006;367(9522):1574; author reply 1575.
5. Hemmett L., Holmes J., Barnes M., Russell N. What drives quality of life in multiple sclerosis? *QJM* 2004;97(10):671–6.
6. Jaracz K., Mielcarek L., Kozubski W. Clinical and psychological correlates of poststroke fatigue. Preliminary results. *Neurol Neurochir Pol* 2007;41(1):36–43.
7. Oken B.S., Kishiyama S., Zajdel D. et al. Randomized controlled trial of yoga and exercise in multiple sclerosis. *Neurology* 2004;62(11):2058–64.
8. Barbour V.L., Mead G.E. Fatigue after Stroke: The Patient's Perspective. *Stroke Res Treat* 2012;2012:863031.
9. Mead G.E., Graham C., Dorman P. et al. Fatigue after stroke: baseline predictors and influence on survival. analysis of data from UK patients recruited in the International Stroke Trial. *PLoS One* 2011;6(3):e16988.
10. McKechnie F., Lewis S., Mead G. A pilot observational study of the association between fatigue after stroke and Creactive protein. *J R Coll Physicians Edinb* 2010;40(1):9–12.
11. Ingles J.L., Eskes G.A., Phillips S.J. Fatigue after stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 1999;80(2):173–8.
12. Winward C., Sackley C., Metha Z., Rothwell P.M. A population-based study of the prevalence of fatigue after transient ischemic attack and minor stroke. *Stroke* 2009;40(3):757–61.
13. Glader E.L., Stegmayr B., Asplund K. Poststroke fatigue: a 2-year follow-up study of stroke patients in Sweden. *Stroke* 2002;33(5):1327–33.
14. de Coster L., Leentjens A.F., Lodder J., Verhey F.R. The sensitivity of somatic symptoms in post-stroke depression: a discriminant analytic approach. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005;20(4):358–62.
15. Lewis S.J., Barugh A.J., Greig C.A. et al. Is fatigue after stroke associated with physical deconditioning? A cross-sectional study in ambulatory stroke survivors. *Arch Phys Med Rehabil* 2011;92(2):295–8.
16. Christensen D., Johnsen S.P., Watt T. et al. Dimensions of post-stroke fatigue: a two-year follow-up study. *Cerebrovasc Dis* 2008;26(2):134–41.
17. Carlsson G.E., Forsberg-Warleby G., Moller A., Blomstrand C. Comparison of life satisfaction within couples one year after a partner's stroke. *J Rehabil Med* 2007;39(3):219–24.
18. Schon E.A., Manfredi G. Neuronal degeneration and mitochondrial dysfunction. *J Clin Invest* 2003;111(3):303–12.
19. Bendz M. The first year of rehabilitation after a stroke – from two perspectives. *Scand J Caring Sci* 2003;17(3):215–22.
20. Rasova K., Havrdova E., Brandejsky P. et al. Comparison of the influence of different rehabilitation programmes on clinical, spirometric and spiroergometric parameters in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006;12(2):227–34.
21. Naess H., Nyland H.I., Thomassen L. et al. Fatigue at long-term follow-up in young adults with cerebral infarction. *Cerebrovasc Dis* 2005;20(4):245–50.
22. Mathiowetz V. Test-retest reliability and convergent validity of the Fatigue Impact Scale for persons with multiple sclerosis. *Am J Occup Ther* 2003;57(4):389–95.
23. Lerdal A., Wahl A., Rustoen T. et al. Fatigue in the general population: a translation and test of the psychometric properties of the Norwegian version of the Fatigue Severity Scale. *Scand J Public Health* 2005;33(2):123–30.
24. Appelros P. Prevalence and predictors of pain and fatigue after stroke: a population-based study. *Int J Rehabil Res* 2006;29(4):329–33.
25. Skaner Y., Nilsson G.H., Sundquist K. et al. Self-rated health, symptoms of depression and general symptoms at 3 and 12 months after a first-ever stroke: a municipality-based study in Sweden. *BMC Fam Pract* 2007;8:61.
26. Lapierre Y., Hum S. Treating fatigue. *Int MS J* 2007;14(2):64–71.
27. Purebl G., Birkas E., Csoboth C. et al. The relationship of biological and psychological risk factors of cardiovascular disorders in a large-scale national representative community survey. *Behav Med* 2006;31(4):133–9.
28. Rampello A., Franceschini M., Piepoli M. et al. Effect of aerobic training on walking capacity and maximal exercise tolerance in patients with multiple sclerosis: a randomized crossover controlled study. *Phys Ther* 2007;87(5):545–55.
29. Giovannoni G. Multiple sclerosis related fatigue. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77(1):2–3.
30. Gottschalk M., Kumpfel T., Flachenecker P. et al. Fatigue and regulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2005;62(2):277–80.
31. Roelcke U., Kappos L., Lechner-Scott J. et al. Reduced glucose metabolism in the frontal cortex and basal ganglia of multiple sclerosis patients with fatigue: a 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography study. *Neurology* 1997;48(6):1566–71.
32. White A.T., Wilson T.E., Davis S.L. et al. Effect of precooling on physical performance in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2000;6(3):176–80.
33. Romani A., Bergamaschi R., Candeloro E. et al. Fatigue in multiple sclerosis: multidimensional assessment and response to symptomatic treatment. *Mult Scler* 2004;10(4):462–8.
34. Attarian H.P., Brown K.M., Duntley S.P. et al. The relationship of sleep disturbances and fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2004;61(4):525–8.
35. Nausieda P.A., Weiner W.J., Kaplan L.R. et al. Sleep disruption in the course of chronic levodopa therapy: an early feature of the levodopa psychosis. *Clin Neuropharmacol* 1982;5(2):183–94.
36. Hagell P., Brundin L. Towards an understanding of fatigue in Parkinson disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80(5):489–92.
37. Barone P., Antonini A., Colosimo C. et al.; PRIAMO study group. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24(11):1641–9.
38. Abe K., Takanashi M., Yanagihara T. Fatigue in patients with Parkinson's disease. *Behav Neurol* 2000;12(3):103–6.
39. Schifitto G., Friedman J.H., Oakes D. et al.; Parkinson Study Group ELLDOPA Investigators. Fatigue in levodopa-naive subjects with Parkinson disease. *Neurology* 2008;71(7):481–5.
40. Ghika J., Ghika-Schmid F., Frankhauser H. et al. Bilateral contemporaneous posteroventral pallidotomy for the treatment of Parkinson's disease: neuropsychological and neurological side effects. Report of four cases and review of literature. *J Neurosurg* 1999;91(2):313–21.
41. Pavese N., Metta V., Bose S.K. et al. Fatigue in Parkinson's disease is linked to striatal and limbic serotonergic dysfunction. *Brain* 2010;133(11):3434–43.
42. Karlsen K., Larsen J.P., Tandberg E., Jørgensen K. Fatigue in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 1999;14(2):237–41.
43. Stacy M. Sleep disorders in Parkinson's disease: epidemiology and management. *Drugs Aging* 2002;19(10):733–9.

44. Goulart F.O., Godke B.A., Borges V. et al. Fatigue in a cohort of geriatric patients with and without Parkinson's disease. *Braz J Med Biol Res.* 2009;42(8):771–5.
45. Metta V., Logishetty K., Martinez-Martin P. et al. The possible clinical predictors of fatigue in Parkinson's disease: a study of 135 patients as part of international nonmotor scale validation project. *Parkinsons Dis* 2011;2011:125271.
46. Mead G., Lynch J., Greig C. et al. Evaluation of fatigue scales in stroke patients. *Stroke* 2007;38(7):2090–5.
47. Kos D., Nagels G., D'Hooghe M.B. et al. A rapid screening tool for fatigue impact in multiple sclerosis. *BMC Neurol* 2006;6:27.
48. Lou J.S., Kearns G., Oken B. et al. Exacerbated physical fatigue and mental fatigue in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2001;16(2):190–6.
49. Mathiowetz V., Matuska K.M., Murphy M.E. Efficacy of an energy conservation course for persons with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 2001;82(4):449–56.
50. Armstrong J.S., Whiteman M., Rose P., Jones D.P. The Coenzyme Q10 analog decylubiquinone inhibits the redox-activated mitochondrial permeability transition. Role of mitochondrial respiratory complex III. *J Biol Chem* 2003;278(49):49079–84.
51. Mordente A., Martorana G.E., Minotti G., Giardina B. Antioxidant properties of 2,3-dimethoxy-5-methyl-6-(10-hydroxydecyl)-1,4-benzoquinone (idebenone). *Chem Res Toxicol* 1998;11(1):54–63.
52. Weyer G., Babej-Dolle R.M., Hadler D. et al. A controlled study of two doses of idebenone in the treatment of Alzheimer's disease. *Neuropsychobiol* 1997;36(2):73–82.
53. Arnold P., Kuntzer T., Boulat O. et al. Idebenone may improve patients with Friedreich's ataxia in increasing lipid peroxidation (Abstract). *J Neurol* 2002;249(1 Suppl):I162.
54. Воронкова К.В., Мелешков М.Н. Применение нобена (идебенона) в терапии деменции и нарушений памяти, не достигших степени деменции. *Журн неврол и психиатр* 2008;108(4):27–32.