



О.А. Галушко, д.м.н., професор кафедри анестезіології та інтенсивної терапії
Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Астенічний синдром у постковідного пацієнта

Огляд публікацій і власний досвід

У лютому 2020 року на основі попередніх даних Всесвітня організація охорони здоров'я повідомила, що час від початку захворювання на COVID-19 до клінічного одужання для легких випадків становить приблизно 2 тижні, для пацієнтів з тяжким або критичним захворюванням одужання потребує від 3 до 6 тижнів [1].



О.А. Галушко

Однак згодом з'ясувалося, що в деяких хворих окремі симптоми зберігалися протягом тижнів або навіть місяців, а в окремих пацієнтів симптоми ніколи не зникали.

Одужання затягувалося через такі можливі причини:

- стійка віремія через слабку чи відсутню відповідь антитіл;
- рецидив або повторне інфікування;
- запальні й інші імунні реакції;
- психічні фактори, як-от посттравматичний стрес [2].

Схожі довгострокові респіраторні, скелетно-м'язові та нейропсихіатричні наслідки були описані для інших коронавірусів (SARS і MERS), що мають патолофізіологічні паралелі з пост-COVID-19 [2].

Отже, поступово стали формуватися дві групи людей, які постраждали від коронавірусу:

- 1 ті, хто мали незворотні ушкодження легень, серця, нирок або мозку, що негативно вплинули на їхню здатність функціонувати;
- 2 ті, хто продовжував відчувати виснажливі симптоми, незважаючи на відсутність помітних ушкоджень органів [3].

За даними інфекційного центру в лікарні принципів Маргарет у Гонконзі, після виписки зі стаціонару в 19% пацієнтів виявлено ознаки ушкодження серця, 25% хворих страждали від задишки, 20% мали ознаки зниження функції легень. У багатьох пацієнтів спостерігалися також довготривалі наслідки в діяльності центральної нервової системи: зниження уваги, концентрації та пам'яті; дисфункція периферичних нервів; швидка втомлюваність, слабкість [4].

У США пацієнти, які відчували тривалі симптоми вже після одужання від COVID-19, долучилися до групи т. зв. post-COVID-далекобійників (post-COVID long hauler); ця назва стала популярною і поширилася світом серед хворих, котрі перенесли COVID-19.

Post-COVID long hauler – будь-яка людина, в якій діагностовано коронавірус, що зумовлює COVID-19, але котра не повернулася до свого рівня здоров'я та функціонування через 6 місяців після перенесеного захворювання [3].

На сьогодні виокремлюють такі періоди перебігу COVID-19:

- 1 гостра респіраторна інфекція COVID-19 – симптоми тривають до 4 тижнів;
- 2 триваючий симптоматичний COVID-19 – симптоми COVID-19 зберігаються від 4 до 12 тижнів;
- 3 постковідний синдром (post-COVID-19).

Триваючий симптомний COVID-19 і постковідний синдром часто об'єднують у термін long COVID [5].

У грудні 2020 року оприлюднено настанову NICE з управління довгостроковими наслідками COVID-19, в якій наведено таке визначення для постковідного синдрому: комплекс ознак і симптомів, що розвиваються під час або після інфекції COVID-19,

тривають понад 12 тижнів і не пояснюються альтернативним діагнозом [6].

Які фактори ризику виникнення постковідного синдрому? Хто з більшою імовірністю стане постковідним далекобійником?

Виявилося, що тривалі симптоми частіше спостерігаються у:

- людей віком понад 50 років;
- хворих із двома чи трьома хронічними захворюваннями;
- пацієнтів, які мали тяжкий перебіг COVID-19 [7].

Однак виявилося, що хворі, котрі слабо постраждали від COVID-19, також можуть мати затяжні симптоми, а пацієнти, які були тяжко хворими, можуть повернутися до нормального стану вже через 2 місяці [7].

Серед симптомів і синдромів, що домінують у клінічній картині постковідного синдрому, насамперед спостерігаються ознаки астенізації, підвищеної утомлюваності, надмірного виснаження при звичайній щоденній діяльності. В пацієнтів, які перенесли гострий період COVID-19, усі ці ознаки формують астенічний синдром (із грецької мови Ἀσθένεια – безсилля) – хворобливий стан, що характеризується підвищеною втомлюваністю з крайньою нестійкістю настрою, ослабленням самоконтролю, нетерплячістю, непосидючістю, порушенням сну, втратою здатності до тривалого розумового та фізичного напруження, непереносимістю гучних звуків, яскравого світла, різких запахів.

Астенічний синдром – комплекс ознак, які проявляються:

- зменшенням фізичної активності (зниження витривалості та працездатності, швидко настає втома, постійне відчуття «розбитості»);
- погіршенням інтелектуальних функцій (зниження концентрації уваги, труднощі в засвоєнні нової інформації, порушення пам'яті, уповільнення швидкості прийняття рішення);
- психологічними розладами (дратівливість, внутрішня напруженість, нестійкий настрій, зниження мотивації до роботи та творчості, страх перед майбутніми труднощами, втрата інтересу до життя) [8].

Можливі причини астенії при постковідному синдромі:

- ✓ тривалий і виснажувачий перебіг захворювання з дихальною недостатністю та водно-електролітними розладами;
- ✓ масивне медикаментозне навантаження під час терапії COVID-19 (дексаметазон);
- ✓ порушення режиму та повноцінності харчування;
- ✓ неадекватне лікування цукрового діабету й інших нейроендокринних захворювань;
- ✓ супутні тяжкі та/або декомпенсовані системні захворювання з порушенням свідомості й мобільності пацієнта (здатності до самообслуговування).

Крім того, відомо, що масивна вірусна інвазія спричиняє пряме ураження ендотеліоцитів вірусом або їхнє опосередковане ушкодження імунними клітинами, цитокинами та вільними радикалами. Розвивається

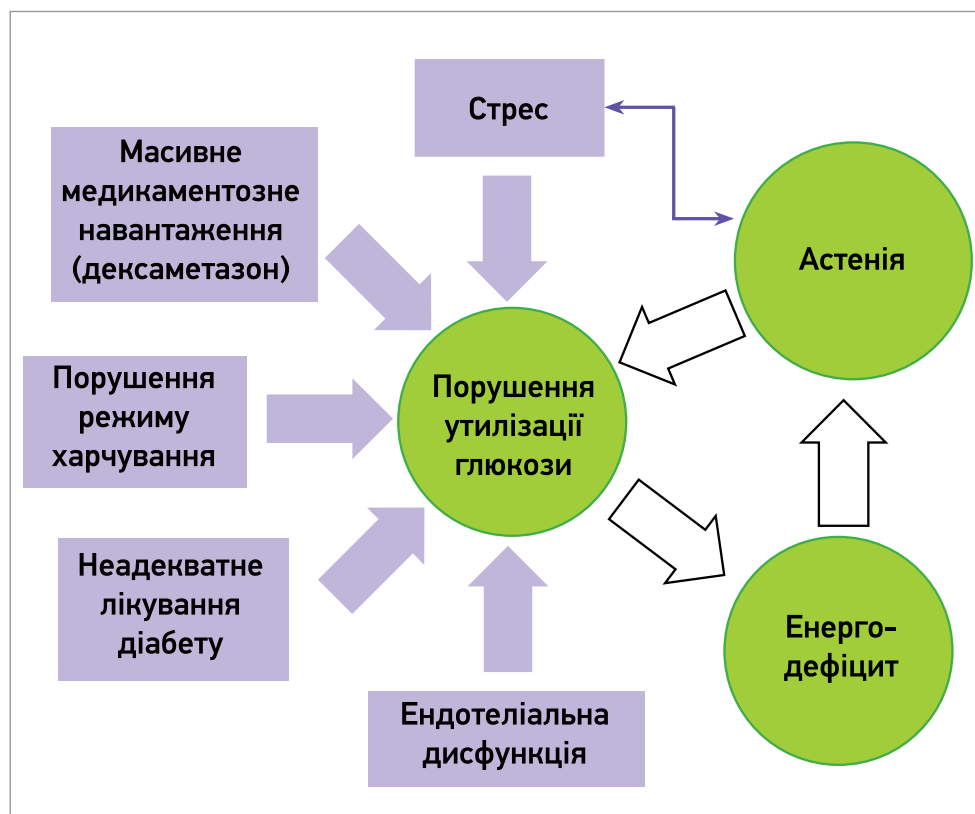


Рис. 1. Механізми формування астенічного синдрому в періоді post-COVID

Основні напрями лікування при постковідному астенічному синдромі:

- 1 оптимізація медикаментозного лікування і раннє скасування препаратів з катаболічними ефектами (дексаметазон);
- 2 організація оптимального за кількістю і збалансованого за складом харчування, психологічна підтримка в родині та на роботі;
- 3 виявлення і контроль водно-електролітних і метаболічних порушень при супутніх захворюваннях (цукровий діабет, артеріальна гіпертензія);
- 4 профілактика розвитку метаболічних розладів (кетозидоз голодування і діабетичного кетозидозу);
- 5 покриття внутрішньоклітинного енергодефіциту;
- 6 корекція ендотеліальної дисфункції;
- 7 ліквідація «тліючого» системного запалення

виражена ендотеліальна дисфункція, яка в поєднанні з хронічним запаленням супроводжується гіперкоагуляцією, підвищенням рівня фібриногену, зниженням процесів фібринолізу й антикоагуляції, що, своєю чергою, зумовлює тромбоемболію [9]. Ураження ендотелію судин унаслідок гіперімунної реакції (ушкодження цитокинами та вільними радикалами) спричиняє розвиток системного фонового «тліючого» запалення в постковідний період [10].

Зазначені фактори зумовлюють порушення утилізації глюкози, розвиток енергетичної недостатності та формування астенічного синдрому. Своєю чергою, астенічний синдром спричиняє подальше обмеження можливостей доставки в клітини достатньої кількості глюкози та поглиблює енергетичну недостатність. Так формується «зачароване коло» замкнених патологічних процесів (рис.).

На думку видатних вітчизняних фахівців, наявність зазначених механізмів обґрунтовує необхідність застосування лікувальних

методів для стабілізації ендотелію, покращення утилізації глюкози та зниження внутрішньоклітинного енергодефіциту [9, 11].

Пріоритетним завданням клініцистів є зниження ризику фатальних ускладнень COVID-19. Із цієї метою може застосовуватися патогенетичне лікування, проте варто зауважити, що всі препарати патогенетичної дії застосовуються off-label, тобто поза межами показань відповідно до офіційних інструкцій [12]. Так, едаравон (Ксаврон®, ТОВ «Юрія-Фарм», Україна) являє собою низькомолекулярний антиоксидантний засіб, який чинить протизапальну дію за рахунок пригнічення цитокинового шторму (зменшення продукції фактора некрозу пухлини, IL-1, IL-6 [13]), а також інгібуючий вплив на проникність ендотеліоцитів мікроциркулярного русла легень [14]. Едаравон швидко нейтралізує вільні радикали; гальмує перекисне окиснення ліпідів, захищаючи клітини від руйнування; активує ферменти антиоксидантного захисту

(супероксиддисмутазу, каталазу, глутатіон-пероксидазу) [15]. Ці властивості роблять доцільним застосування едаравону при гострому респіраторному дистрес-синдромі (ГРДС). Зокрема, в рекомендаціях японських товариств із застосування респіраторної підтримки та інтенсивної терапії едаравон рекомендовано як препарат, який доцільно застосовувати для лікування пацієнтів із ГРДС у відділеннях інтенсивного лікування [16].

Інші активні речовини, вплив яких при COVID-19 активно вивчається, – L-аргінін і L-карнітин, що є складниками вітчизняного препарату Тіворель® (ТОВ «Юрія-Фарм»). L-аргінін покращує мікроциркуляцію, забезпечуючи стійку вазодилатацію, зміцнює імунну систему, активує Т-клітинний імунітет, чинить мембраностабілізуюльну, цитопротекторну й антиоксидантну дії, збільшує уміст оксиду азоту (NO) в легеневій тканині, зменшуючи спазм бронхів і легеневих артерій [17]. Зниження продукції NO в результаті його посиленого руйнування під дією вільних радикалів і зменшення доступності попередника NO (L-аргініну) зумовлює переважання дії вазоконстрикторів і посилення адгезії тромбоцитів. Саме тому екзогенне надходження L-аргініну як субстрату для синтезу NO є патогенетично обґрунтованим для зменшення проявів ендотеліальної дисфункції та в постковідний період [18]. Своєю чергою, L-карнітин сприяє отриманню енергії з жирних кислот, чинить імуномодулювальну дію, пригнічуючи вивільнення прозапальних цитокінів, є прямим антиоксидантом і відомим кардіопротектором, запобігає апоптозу клітин. За рахунок аргініну препарат Тіворель® (ТОВ «Юрія-Фарм») є донатором NO, основна функція якого пов'язана з вазодилатацією та гальмуванням процесів агрегації, а також адгезії тромбоцитів. Цей препарат інгібує здатність коронавірусів прикріплюватися до клітин, протидіє реплікації вірусів, сприяє зменшенню ендотеліальної дисфункції [12].

Для покриття внутрішньоклітинного енергодефіциту та профілактики розвитку метаболічних розладів (кетозацидозу голодування і діабетичного кетозацидозу) можуть ефективно використовуватися препарати на основі ксилітолу, наприклад, Ксилат® (ТОВ «Юрія-Фарм»). Ксилітол є незалежним від інсуліну джерелом енергії. Підвищуючи інтенсивність гліколізу, ксиліт посилює утворення пірвіноградної кислоти, яка сприяє окисленню ацетил-коензиму А в циклі Кребса. Отже, ксилітол стабілізує енергетичні процеси всередині клітин і підвищує енергетичну ефективність метаболізму, нормалізує водно-електролітний баланс, проявляє виражену антикетогенну дію [19].

Таблиця. Динаміка симптомів постковідного астеничного синдрому, бали (M±SD)				
Комплекси ознак	Симптоми	Етапи лікування		
		до інфузії	7-й день	14-й день
Фізична активність	Слабкість	7,2±1,1	4,9±0,9*	3,1±0,8**
	Швидка втомлюваність	8,1±1,2	6,4±0,8*	5,2±0,9**
	Зниження працездатності	4,2±0,6	3,9±0,7	3,6±0,7*
	Відчуття «розбитості»	5,1±0,7	4,8±0,8	4,0±0,9*
Інтелектуальні функції	Зниження концентрації та уваги	4,9±0,9	4,6±0,8	3,4±0,6*
	Труднощі в засвоєнні нової інформації	2,6±0,1	2,5±0,6	2,4±0,7
	Уповільнення швидкості прийняття рішення	3,0±0,2	2,9±0,5	2,9±0,5
	Розлади пам'яті	2,7±0,4	2,6±0,2	2,5±0,3
Психологічні розлади	Дратівливість	4,9±2,1	4,8±1,8	4,8±1,0
	Нестійкий настрій	6,5±2,6	5,9±1,7	5,8±1,2
	Зниження мотивації до роботи та творчості	5,4±1,7	5,3±1,2	5,2±0,9
	Втрата інтересу до життя	4,9±1,9	4,4±1,5	4,3±1,2

Примітки: * – різниця з етапом до інфузії достовірна (p<0,05), ** – різниця з етапом до інфузії достовірна (p<0,01).

Ретельний аналіз наявних літературних джерел дає підстави рекомендувати таку комбінацію патогенетично обґрунтованих засобів для лікування постковідного синдрому: Ксаврон® (ліквідація «тліючого» системного запалення), Тіворель® (зменшення проявів ендотеліальної дисфункції та кардіопротекція) і Ксилат® (покриття внутрішньоклітинного енергодефіциту, профілактика метаболічних розладів). Для перевірки ефективності цієї комбінації було проведено спеціальне пілотне дослідження.

Власний досвід

Метою дослідження було визначити можливість застосування патогенетично-обґрунтованої комбінації препаратів Ксаврон®, Тіворель® та Ксилат® у хворих на виражений астеничний постковідний синдром.

Протягом грудня 2020 – лютого 2021 року для проведення дослідження було залучено 14 пацієнтів, які звернулися до сімейного лікаря зі скаргами на виражений астеничний синдром, що розвинувся після перенесеного COVID-19. З кожним хворим була проведена персональна бесіда з роз'ясненням можливих методів лікування, запропонованої програми та можливими побічними ефектами. З 14 пацієнтів 2 відмовилися від участі в дослідженні. Після підписання інформаційної згоди заплановану програму інфузій отримали 12 пацієнтів. Жоден із хворих не припинив уже розпочатої програми інфузій; загальна тривалість лікування становила 14 днів.

Слід зазначити, що на сьогодні немає розроблених тестів чи опитувальників, які б дозволяли оцінити вираженість постковідного астеничного синдрому. Саме тому для контролю ефективності лікування ми розробили власний опитувальник, який ураховував наявність найпоширеніших симптомів астеничного синдрому: слабкість, швидка втомлюваність, зниження витривалості та працездатності, постійне відчуття «розбитості», зниження концентрації, уваги, труднощі в засвоєнні нової інформації, порушення пам'яті, уповільнення швидкості прийняття рішень, дратівливість, внутрішня напруженість, нестійкий настрій, зниження мотивації до роботи та творчості, страх перед майбутніми труднощами, втрата інтересу до життя. Цей опитувальник хворі заповнювали тричі (перед початком лікування, після першого

тижня лікування і після отримання останньої інфузії).

Схема внутрішньовенних інфузій: Ксаврон® – по 30 мг 2 р/день (препарат розводили в 100 мл 0,9% розчину NaCl і вводили протягом 30 хв зі швидкістю 40 крапель/хв), Тіворель® – по 100 мл 1 р/день (30 крапель/хв), Ксилат® – по 200 мл (5-6 мл/кг) 1 р/день протягом 60 хв (швидкість 40 крапель/хв). Лікування розпочинали в понеділок. Інфузії зазначених препаратів здійснювали протягом 5 днів, потім робили перерву на 2 дні, проводили проміжне анкетування, згодом – повторно 5 днів інфузій, знову передбачалася перерва на 2 дні та повторне обстеження й анкетування.

Результати проведеного лікування наведено в таблиці.

Аналіз наведених у таблиці даних продемонстрував, що вже на 7-й день лікування спостерігалось достовірне зменшення вираженості слабкості (із 7,2±1,1 до 4,9±0,9 бала; p<0,05) та стомлюваності пацієнтів (з 8,1±1,2 до 6,4±0,8 бала; p<0,05). Після завершення лікування ці зміни стали яскраво вираженими та високодостовірними (p<0,01). Наприкінці дослідження відзначено також покращення працездатності та зменшення вираженості відчуття «розбитості» (відповідно із 4,2±0,6 до 3,6±0,7 та з 5,1±0,7 до 4,0±0,9 бала; p<0,05). Усі перераховані зміни відображають покращення фізичного стану пацієнтів і фізичної працездатності.

З блоку питань, що характеризували інтелектуальні функції, зміни спостерігалися лише в зменшенні такого симптому, як «Зниження концентрації та уваги» (із 4,9±0,9 бала до початку лікування до 3,4±0,6 бала після завершення курсу інфузій; p<0,05).

Щодо блоку симптомів, які характеризують психологічні розлади, незважаючи на зниження загальних оцінок, достовірної різниці не спостерігалось, що свідчить про необхідність введення до програми постковідної реабілітації допомоги психолога та/або психотерапевта.

Відзначимо, що в усіх хворих не спостерігалось посилення симптомів щодо жодного із блоків опитування; усі задовільно перенесли програму інфузій. Ускладнень та побічних ефектів при проведенні інфузійної терапії не виявлено.

Висновки

- Астеничний синдром є частим ускладненням перебігу гострого COVID-19, який потребує уваги та лікування. Для терапії вираженого астеничного синдрому може застосовуватися схема інфузійної терапії у складі препаратів Ксаврон®, Ксилат® та Тіворель®.
- Найкращі результати лікування відзначалися з боку симптомів, що характеризують фізичну активність пацієнтів, зокрема значне покращення фізичних кондицій спостерігалось вже на 7-й день лікування. Меншою мірою покращилися показники психологічних змін, що демонструє необхідність залучення психолога та/або психотерапевта до команди реабілітації постковідних пацієнтів.
- Запропонована схема добре переносилася хворими; ускладнень та побічних ефектів при проведенні інфузійної терапії не спостерігалось.

Список літератури знаходиться в редакції.

3y

СИНДРОМНО-ПАТОГЕНЕТИЧНИЙ ПІДХІД до лікування постковідних ускладнень



ХТО ТАКИЙ «ДАЛЕКОБІЙНИК»?
Post-Covid Long Hauler - означає людину, в якій був діагностований Covid-19, але яка не повернулася до вихідного рівня здоров'я та функціонування через 3-6 місяців після перенесеної хвороби.

КСАВРОН

едаравон

блокатор ішемічного каскаду, зменшує системне запалення

Дозування
по 30 мг 2 р/д

ТІВОРЕЛЬ® TIVOR-L®

відновлення роботи серцево-судинної системи

Дозування
1 флакон 1 р/д

КСИЛАТ®

Ксилат

джерело енергії у постковідний період

Дозування
по 200 мл 1 р/д

КСАВРОН

по 30 мг 2 р/д на 100 мл NaCl 0,9% в/в 30 хв.
Швидкість інфузії – 40 крап/хв
Тривалість терапії 14 днів

ТІВОРЕЛЬ®

100 мл 1 р/д в/в 45 хв.
Швидкість інфузії – 30 крап/хв
Тривалість терапії 14 днів

КСИЛАТ®

200 мл 1 р/д в/в
Швидкість інфузії – 90 крап/хв
Тривалість терапії 14 днів

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу TIVOR-L® (ТІВОРЕЛЬ)

Склад і форма випуску: 45 мг вмісту препарату в 10 мл стерильного розчину в складній флаконі.

Фармакологічні властивості. Ксаврон® є селективним інгібітором рецепторів ішемічного каскаду, який блокує ішемічний каскад, який є основним механізмом розвитку ішемічного пошкодження тканин.

Фармакокінетика. Після внутрішньовенного введення препарат швидко розподіляється по організму, досягаючи максимальної концентрації в плазмі крові через 15 хвилин.

Фармакологічна дія. Ксаврон® блокує ішемічний каскад, який є основним механізмом розвитку ішемічного пошкодження тканин.

Фармакологічна дія. Ксаврон® блокує ішемічний каскад, який є основним механізмом розвитку ішемічного пошкодження тканин.

Фармакологічна дія. Ксаврон® блокує ішемічний каскад, який є основним механізмом розвитку ішемічного пошкодження тканин.

Фармакологічна дія. Ксаврон® блокує ішемічний каскад, який є основним механізмом розвитку ішемічного пошкодження тканин.

Фармакологічна дія. Ксаврон® блокує ішемічний каскад, який є основним механізмом розвитку ішемічного пошкодження тканин.

Фармакологічна дія. Ксаврон® блокує ішемічний каскад, який є основним механізмом розвитку ішемічного пошкодження тканин.

Фармакологічна дія. Ксаврон® блокує ішемічний каскад, який є основним механізмом розвитку ішемічного пошкодження тканин.

Фармакологічна дія. Ксаврон® блокує ішемічний каскад, який є основним механізмом розвитку ішемічного пошкодження тканин.

Фармакологічна дія. Ксаврон® блокує ішемічний каскад, який є основним механізмом розвитку ішемічного пошкодження тканин.

Фармакологічна дія. Ксаврон® блокує ішемічний каскад, який є основним механізмом розвитку ішемічного пошкодження тканин.

Фармакологічна дія. Ксаврон® блокує ішемічний каскад, який є основним механізмом розвитку ішемічного пошкодження тканин.

Фармакологічна дія. Ксаврон® блокує ішемічний каскад, який є основним механізмом розвитку ішемічного пошкодження тканин.

Фармакологічна дія. Ксаврон® блокує ішемічний каскад, який є основним механізмом розвитку ішемічного пошкодження тканин.

Фармакологічна дія. Ксаврон® блокує ішемічний каскад, який є основним механізмом розвитку ішемічного пошкодження тканин.

Фармакологічна дія. Ксаврон® блокує ішемічний каскад, який є основним механізмом розвитку ішемічного пошкодження тканин.

Фармакологічна дія. Ксаврон® блокує ішемічний каскад, який є основним механізмом розвитку ішемічного пошкодження тканин.

Фармакологічна дія. Ксаврон® блокує ішемічний каскад, який є основним механізмом розвитку ішемічного пошкодження тканин.

Фармакологічна дія. Ксаврон® блокує ішемічний каскад, який є основним механізмом розвитку ішемічного пошкодження тканин.

Фармакологічна дія. Ксаврон® блокує ішемічний каскад, який є основним механізмом розвитку ішемічного пошкодження тканин.

Фармакологічна дія. Ксаврон® блокує ішемічний каскад, який є основним механізмом розвитку ішемічного пошкодження тканин.

Фармакологічна дія. Ксаврон® блокує ішемічний каскад, який є основним механізмом розвитку ішемічного пошкодження тканин.

Фармакологічна дія. Ксаврон® блокує ішемічний каскад, який є основним механізмом розвитку ішемічного пошкодження тканин.

Фармакологічна дія. Ксаврон® блокує ішемічний каскад, який є основним механізмом розвитку ішемічного пошкодження тканин.

Фармакологічна дія. Ксаврон® блокує ішемічний каскад, який є основним механізмом розвитку ішемічного пошкодження тканин.

Фармакологічна дія. Ксаврон® блокує ішемічний каскад, який є основним механізмом розвитку ішемічного пошкодження тканин.

Фармакологічна дія. Ксаврон® блокує ішемічний каскад, який є основним механізмом розвитку ішемічного пошкодження тканин.

Фармакологічна дія. Ксаврон® блокує ішемічний каскад, який є основним механізмом розвитку ішемічного пошкодження тканин.

Фармакологічна дія. Ксаврон® блокує ішемічний каскад, який є основним механізмом розвитку ішемічного пошкодження тканин.

Фармакологічна дія. Ксаврон® блокує ішемічний каскад, який є основним механізмом розвитку ішемічного пошкодження тканин.

Фармакологічна дія. Ксаврон® блокує ішемічний каскад, який є основним механізмом розвитку ішемічного пошкодження тканин.

Фармакологічна дія. Ксаврон® блокує ішемічний каскад, який є основним механізмом розвитку ішемічного пошкодження тканин.

Фармакологічна дія. Ксаврон® блокує ішемічний каскад, який є основним механізмом розвитку ішемічного пошкодження тканин.

Фармакологічна дія. Ксаврон® блокує ішемічний каскад, який є основним механізмом розвитку ішемічного пошкодження тканин.

Фармакологічна дія. Ксаврон® блокує ішемічний каскад, який є основним механізмом розвитку ішемічного пошкодження тканин.

Фармакологічна дія. Ксаврон® блокує ішемічний каскад, який є основним механізмом розвитку ішемічного пошкодження тканин.

Фармакологічна дія. Ксаврон® блокує ішемічний каскад, який є основним механізмом розвитку ішемічного пошкодження тканин.

Фармакологічна дія. Ксаврон® блокує ішемічний каскад, який є основним механізмом розвитку ішемічного пошкодження тканин.

Фармакологічна дія. Ксаврон® блокує ішемічний каскад, який є основним механізмом розвитку ішемічного пошкодження тканин.