

Астенический синдром у детей и подростков: выбор терапии

*И.О. Щедеркина, Д.Ю. Овсянников, А.А. Глазырина,
Н.О. Ивин, Н.В. Бронина, А.А. Кузнецова, В.В. Горев*

Астенические (церебрастенические) синдромы – одна из актуальных проблем нейрорепедиатрии, дети с этой патологией составляют значительную часть пациентов на амбулаторном приеме невролога, а иногда и нуждаются в госпитализации. В последнее время проводится активное изучение проявлений церебрастении на фоне перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19), особенно ее наиболее тяжелого осложнения – мультисистемного воспалительного синдрома (MBS). В статье подробно освещены неврологические проявления COVID-19 и критерии диагностики MBS, представлены клинические наблюдения детей с COVID-19 и MBS, подходы к терапии неврологических расстройств в остром и отдаленном периодах, а также медикаментозное сопровождение детей с астеническим синдромом в амбулаторных условиях с использованием препарата N-ацетиласпартат (Когитум). Приведены также сведения о других патологических состояниях у детей, сопровождающихся явлениями астении, – синдроме хронической усталости и последствиях перенесенных острых нарушений мозгового кровообращения. Представлены результаты проведенного авторами исследования, целью которого являлось определение терапевтической эффективности N-ацетиласпартата (Когитум) в амбулаторных условиях у детей, имевших проявления астенического синдрома на фоне различных заболеваний.

Ключевые слова: астения, церебрастения, COVID-19, мультисистемный воспалительный синдром, синдром хронической усталости, острое нарушение мозгового кровообращения, N-ацетиласпартат.

Астенические (церебрастенические) синдромы являются существенной проблемой в нейрорепедиатрии, дети с подобными жалобами составляют значительную часть пациентов на амбулаторном приеме невролога, а иногда и нуждаются в госпитализации.

Инна Олеговна Щедеркина – канд. мед. наук, рук. Центра по лечению цереброваскулярной патологии у детей и подростков ГБУЗ “Морозовская детская городская клиническая больница” Департамента здравоохранения города Москвы.

Дмитрий Юрьевич Овсянников – докт. мед. наук, зав. кафедрой педиатрии ФГАОУ ВО “Российский университет дружбы народов”, Москва.

Анастасия Александровна Глазырина – канд. мед. наук, зав. отделением ревматологии ГБУЗ “Морозовская детская городская клиническая больница” Департамента здравоохранения города Москвы.

Никита Олегович Ивин – невролог неврологического отделения ГБУЗ “Морозовская детская городская клиническая больница” Департамента здравоохранения города Москвы.

Наталья Витальевна Бронина – невролог ГБУЗ “Морозовская детская городская клиническая больница” Департамента здравоохранения города Москвы.

Александра Андреевна Кузнецова – невролог отделения нейрохирургии ГБУЗ “Морозовская детская городская клиническая больница” Департамента здравоохранения города Москвы.

Валерий Викторович Горев – канд. мед. наук, гл. врач ГБУЗ “Морозовская детская городская клиническая больница” Департамента здравоохранения города Москвы, гл. внештатный неонатолог Департамента здравоохранения города Москвы, доцент кафедры неонатологии ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” МЗ РФ, Москва.

Контактная информация: Щедеркина Инна Олеговна, schederkina@mail.ru

Слово “церебрастения” в переводе с латинского языка означает “слабость, бессилие головного мозга”. Синонимами термина “церебрастения” являются термины “астения”, “астенический синдром”, “астеническое состояние”. Распространенность церебрастении среди детей достигает, по разным данным, от 3 до 15%. Основная характеристика астении – это нарушение адаптационно-приспособительных механизмов головного мозга. Причинами развития астении могут быть отягощенный перинатальный анамнез, осложненные роды, нейроинфекции, черепно-мозговые травмы, соматические заболевания, сопровождающиеся гипоксемией, гиповолемией, метаболическим и токсическим поражением головного мозга, стрессовые факторы.

В последнее время на фоне пандемии COVID-19 возрос интерес к проблеме постковидного астенического синдрома, его особенностей у детей и подростков, которые часто переносят новую коронавирусную инфекцию бессимптомно или в легкой форме.

11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о пандемии COVID-19 (COronaVirus Disease 2019). Инфицирование вирусом SARS-CoV-2 помимо преимущественного вовлечения дыхательной системы может проявляться сосудистыми и кожными симптомами, поражением печени и почек, подавлением иммунитета и угнетением кроветворения.

Поражение нервной системы при новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 не является редкостью в педиатрической практике [1]. Особенности поражения центральной нервной системы (ЦНС) у детей и подростков при COVID-19 находятся в стадии изучения. В настоящее время

в литературе представлены серии наблюдений первичного и вторичного поражения ЦНС при SARS-CoV-2 в педиатрии [2]. Следует отметить, что вирус SARS-CoV-2 может оказывать как непосредственное воздействие на головной мозг при проникновении в нервную систему, так и косвенное воздействие вследствие развития сосудистой эндотелиальной дисфункции, приводящей к протромбогенному состоянию, а также последующего постинфекционного и параинфекционного воспаления.

Новая коронавирусная инфекция, по данным разных авторов, у детей переносится легче и чаще имеет хороший прогноз по сравнению со взрослыми (исключая детей до 1 года) [3]. В одном из наблюдений, оценивая тяжесть течения инфекционного процесса COVID-19 у 280 детей, авторы констатировали, что в 90% случаев отмечалась легкая и умеренная тяжесть заболевания, критическое состояние наблюдалось только в 0,3% случаев, из них на детей до 1 года приходилось 54% [3].

К факторам, которые могут объяснять более легкое течение COVID-19 в педиатрической популяции, относятся: отличие рецепторов ACE2 (ангиотензинпревращающий фермент 2) у детей; возрастные особенности иммунитета; более редкое развитие цитокинового шторма; высокие регенеративные возможности легких [3].

В обзоре X. Cui et al. было отмечено, что в педиатрической популяции новая коронавирусная инфекция протекает в легкой форме, с атипичными манифестными симптомами, редкой лимфопенией, а у младенцев 1-го года жизни чаще развиваются критические состояния и сопутствующая рвота [4].

Спектр неврологических симптомов, ассоциированных с COVID-19, у детей и подростков широко варьирует в зависимости от возраста и включает в себя судороги/эпилептический статус у пациентов младшего возраста и/или агезию, anosмию, головную боль и утомляемость/слабость у более старших пациентов [2], приблизительно у 1 из 4 больных фиксируется нарушение сознания. Неврологические осложнения при SARS-CoV-2 в педиатрии разнообразны и представлены поражением периферических нервов (синдром Гийена-Барре и его варианты), фокальным (ишемический инсульт вследствие окклюзии крупных артерий, тромбозы церебральных синусов, фокальные артериопатии) и диффузным (нейроинфекция, острый рассеянный энцефаломиелит, тяжелая энцефалопатия с повреждением белого вещества и мозолистого тела, острый фульминантный отек мозга) вовлечением ЦНС. В основе указанных клинических проявлений лежит многофакторный механизм действия новой коронавирусной инфекции. Нарушение альвеолярного газообмена при COVID-19 служит причиной развития гипоксии ЦНС с усилением анаэробного метаболизма в митохондриях клеток мозга [5, 6]. Самое тяжелое проявление новой коронавирусной инфекции у детей – это развитие мультисистемного воспалительного синдрома (MBC).

Критериями диагностики MBC, по данным ВОЗ, являются возраст от 0 до 19 лет, а также наличие 2 проявлений из следующих: сыпь или двусторонний негнойный конъюнктивит либо признаки воспалительных изменений слизистых оболочек и кожи; гипотония или шок; признаки миокардиальной дисфункции, перикардит, вальвулит или поражение коронарных артерий (включая результаты эхокардиографии (ЭхоКГ) или повышенный уровень тропонина/NT-proBNP (N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида)); признаки коагулопатии (измененное протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, повышенный уровень D-димера); острые желудочно-кишечные симптомы (диарея, рвота или боли в животе); повышение уровня маркеров воспаления, таких как скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный белок или прокальцитонин; исключение других инфекционных заболеваний, в том числе сепсиса, стафилококкового или стрептококкового токсического шока; маркеры новой коронавирусной инфекции (положительный ПЦР-экспресс-тест (ПЦР – полимеразная цепная реакция) для обнаружения РНК SARS-CoV-2 или серологический тест) или высокая вероятность контакта с больными подтвержденной COVID-19 [7, 8].

Наиболее значимыми являются 6 основных составляющих MBC, таких как детский возраст, персистирующая лихорадка, лабораторно подтвержденное воспаление либо симптомы дисфункции внутренних органов, исключение альтернативных диагнозов, временная связь начала заболевания с инфекцией SARS-CoV-2. В настоящее время в литературе встречаются описания поражения нервной системы при MBC в виде энцефалита, острого гемипареза, цереброваскулярных патологий головного мозга, изменения психического статуса, ассоциированного с микроинфарктами глубинных структур мозга, остро развившихся психиатрических симптомов (спутанность сознания, агитация), парезов черепных нервов, ассоциированных с повышением внутричерепного давления. У детей с MBC чаще имеет место ишемическое поражение мелких церебральных сосудов, чем у детей с COVID-19 без MBC. Также у детей, перенесших MBC и не имевших неврологического дефицита, часто отмечается астеническая симптоматика в виде персистирующей слабости, истощаемости в постинфекционном периоде.

В 2021 г. продолжают накапливаться данные о новой коронавирусной инфекции у детей и подростков, публикуются наблюдения, посвященные неврологическим осложнениям у детей и подростков с COVID-19 или MBC. Одно из исследований американских специалистов включало 1695 пациентов (54% мужского пола) в возрасте до 21 года (средний возраст 9 лет), госпитализированных с марта по декабрь 2020 г. с респираторным синдромом и положительным тестом на коронавирус (ПЦР и антитела) [9]. Из них у 365 пациентов (22%) отмечались неврологические

проявления. Среди детей с вовлечением ЦНС было больше тех, у кого исходно имелись различные заболевания нервной системы в анамнезе, – 81 (22%) из 365 в сравнении с детьми без таковых – 113 (8%) из 1330. Интересно, что количество изначально здоровых детей при SARS-CoV-2 с вовлечением ЦНС и без такового было одинаковым в процентном соотношении – 195 (53%) против 723 (54%). Среди детей с COVID-19, удовлетворявших критериям МВС, неврологическая симптоматика имела у 126 пациентов (35%) против 490 пациентов (37%) без поражения ЦНС. Среди пациентов с неврологическими проявлениями у 322 (88%) имелись транзиторные симптомы, у 43 (12%) развились жизнеугрожающие состояния, ассоциированные с COVID-19 и включавшие тяжелую энцефалопатию (у 15 детей, у 5 было повреждение спинного мозга), инсульт ($n = 12$), инфекцию/демиелинизирующее поражение ЦНС ($n = 8$), синдром Гийена–Барре либо его варианты ($n = 4$), острый фульминантный отек головного мозга ($n = 4$). Из 43 детей, у которых развились жизнеугрожающие состояния с поражением нервной системы, 17 (40%) имели неврологический дефицит при выписке, 11 (26%) умерли.

Ниже представлены собственные клинические наблюдения пациентов с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией и диагностированным МВС с вовлечением нервной системы.

Клиническое наблюдение 1

Пациентка М.М., 14 лет. *Анамнез:* заболела остро 27.05.20: возникли фебрильная лихорадка (до 39,9°C), слабость. Мазок из носоглотки на SARS-CoV-2 от 29.05.20 отрицательный. Госпитализирована в ГБУЗ “Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского” 30.05.20. Результаты иммунофлюоресцентного анализа (ИФА) крови на COVID-19 от 31.05.20: nCoV IgM 0,61 ОЕ/мл (норма < 1 ОЕ/мл), nCoV IgG 72,58 ОЕ/мл (норма < 10 ОЕ/мл). Поставлен диагноз: синдром системного воспалительного ответа, двусторонняя внебольничная пневмония, дыхательная недостаточность (ДН) 0–I степени; сердечно-сосудистая недостаточность, острое почечное повреждение. В стационаре зафиксированы анемия (гемоглобин 78 г/л), лейкоцитоз ($19,0 \times 10^9$ /л), нейтрофилез (81%), тромбоцитопения ($112,0 \times 10^9$ /л), увеличение СОЭ до 37 мм/ч, повышение уровня фибриногена до 6,1 г/л. Однократно отмечен эпизод анурии, снижение уровня альбумина крови до 28 г/л. Пациентка переведена 01.06.20 в отделение реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ “Морозовская детская городская клиническая больница” (“Морозовская ДГКБ”) Департамента здравоохранения города Москвы (ДЗМ). При проведении компьютерной томографии органов грудной клетки выявлена картина пневмонии смешанной этиологии (в том числе COVID-19). *Лабораторные показатели* (клинический и биохимический анализы крови): белки острой фазы 444 мг/л (0–9 мг/л), прокальцитонин 27,28 мг/л

(0–0,5 мг/л), D-димер 4290 мг/л (0–230 мг/л), тропонин (количественный) 899,5 пг/мл (0–19 пг/мл), активность антитромбина III 42% (59–135%), альбумин 22 г/л (35–52 г/л), триглицериды 8,75 мкмоль/л (0,45–1,7 мкмоль/л), активность белка S 27,2% (54,7–125,7%), активность белка C 44% (72–155%), ферритин 854 мг/мл (6–320 мг/мл). Анализ цереброспинальной жидкости: цитоз 108/3 (нейтрофилы 14%, лимфоциты 84%, макрофаги 2%), белок 0,3 г/л.

В неврологическом статусе (осмотр в отделении реанимации): менингеальные симптомы отрицательные, диффузная головная боль, сознание по шкале комы Глазго (ШКГ) 14 баллов, быстрая истощаемость. Черепные нервы: патологии не выявлено. Диффузная мышечная гипотония. Сухожильные рефлексы высокие, равномерные с двух сторон. Патологических симптомов нет. Чувствительность не нарушена. Не вертикализировалась из-за тяжести состояния. Нарушения координации (оценивалась в горизонтальном положении) не выявлено.

Тяжесть состояния при поступлении обусловлена текущим миокардитом. На фоне гипертермии в отделении реанимации дважды фиксировались *билатеральные тонико-клонические судороги* продолжительностью до 2 мин, которые купировались самостоятельно.

Электроэнцефалография (05.06.20): биоэлектрическая активность коры головного мозга с асимметрией в височных отделах полушарий за счет относительной супрессии в височном регионе левого полушария (Т3–Т5). Эпилептиформной активности не зарегистрировано.

Во время нахождения в реанимации пациентка получала антиконвульсантную терапию – леветирацетам внутривенно болюсно.

Проведена *магнитно-резонансная томография* (МРТ) головного мозга с *магнитно-резонансной ангиографией* (МРА) (рис. 1).

Изменения головного мозга при нейровизуализации были расценены как проявления ишемического поражения в рамках коагулопатии, артериопатии и артериальной гипотонии на фоне миокардита в рамках МВС.

Диагноз: МВС после перенесенной инфекции COVID-19 с поражением ЦНС (серозный менингит, артериопатия мелких артерий головного мозга), легких (смешанная пневмония), почек (острое почечное поражение), сердца (миокардит).

Из реанимации пациентка переведена в отделение ревматологии, где получала терапию: антибиотики, противовирусную терапию (до исключения вирусной инфекции); внутривенно альбумин 20% и иммуноглобулин из расчета 1 г/кг массы тела; низкомолекулярный гепарин (до достижения целевых значений анти-Ха 0,2–0,4 ЕД/мл); гормональную терапию (дексаметазон по 10 мг/м²); симптоматическую терапию (каптоприл, L-карнитин, пирацетам, верошпирон).

Отмечены положительная динамика в общем состоянии, улучшение лабораторных показателей. В неврологи-

ческом статусе: сознание ясное (15 баллов по ШКГ), очаговой неврологической симптоматики не выявлено.

Проведена контрольная МРТ головного мозга в динамике (рис. 2).

При *выписке* сохранялись жалобы на повышенную утомляемость, слабость. После выписки продолжен прием L-карнитина в течение 1 мес, защищенных форм ацетилсалициловой кислоты (тромбо АСС 100 мг/сут).

Осмотр невролога в динамике (сентябрь 2020 г.): сохранялись жалобы на утомляемость, быструю истощаемость, головные боли после нагрузки (5 баллов по визуально-аналоговой шкале (ВАШ)), снижение памяти, рассеянность на фоне увеличения учебной нагрузки. Поставлен *диагноз*: церебрастенический синдром; последствия перенесенной новой коронавирусной инфекции; МВС с поражением ЦНС.

В *комплексную терапию* введен препарат Когитум с рекомендацией приема по 2 ампулы утром внутрь в течение 1 мес, также рекомендовано продолжить антиагрегантную терапию.

При *контрольном осмотре* в ноябре 2020 г.: состояние с положительной динамикой, при проведении ЭхоКГ патологии не выявлено, жалоб на головные боли не предъявляет, улучшилась память, возросла работоспособность. Рекомендован повторный курс терапии препаратом Когитум.

Клиническое наблюдение 2

Пациентка О.Н., 6 лет. *Анамнез*: заболела 23.01.21, появились боли в животе, гипертермия до 38,8°C, нарушение стула. Поступила в хирургическое отделение районной больницы. При лапароскопии диагностирован периаппендикулярный абсцесс. Проведено дренирование брюшной полости. Через 1 мес отмечено ухудшение состояния, возникли гипертермия, отеки, одышка. По результатам ИФА крови на COVID-19 от 25.02.20: nCoV IgM 0,1 ОЕ/мл (норма <1 ОЕ/мл); nCoV IgG 49,8 ОЕ/мл (норма <10 ОЕ/мл). Пациентка *переведена* из районной больницы в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ» ДЗМ. В *неврологическом статусе*: вялость, замедленная речь, миоклонии языка, рук; 14 баллов по ШКГ. Менингеальные симптомы отрицательные. Непостоянная анизокория D>S, горизонтальный нистагм, сглаженность правой носогубной складки, дизартрия. Повышение мышечного тонуса в приводящих мышцах бедер, снижение в мышцах верхних конечностей и дистальных отделах нижних конечностей. Снижение мышечной силы до 4 баллов, больше в верхних конечностях, симптом Бабинского с обеих сторон. В позе Ромберга пошатывается, атактическая походка. Ходьба на пятках и мысках затруднена.

С учетом наличия энцефалопатии, очаговой неврологической симптоматики проведена *МРТ головного мозга с МРА* (рис. 3).

При проведении *электронейромиографии* выявлены снижение амплитуды суммарной кривой в мышцах правой нижней конечности на 50% и мышцах перонеальной груп-

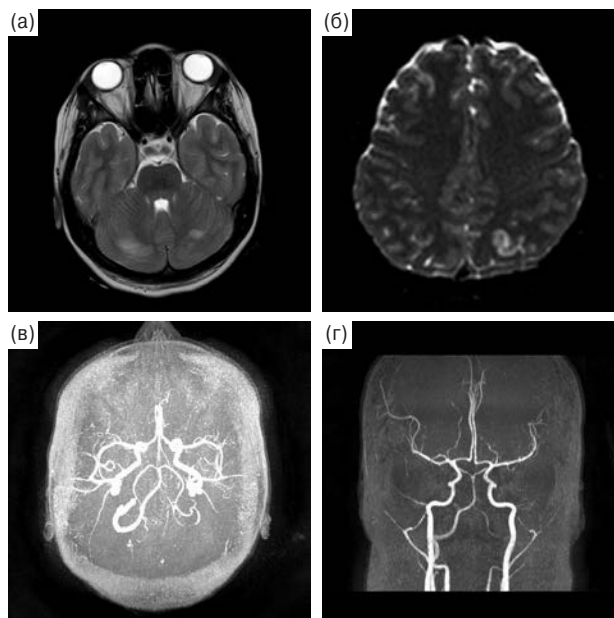


Рис. 1. МРТ головного мозга (а, б) и МРА (в, г) больной М.М. от 05.06.2020: множественные участки структурных изменений в коре больших полушарий и мозжечке ишемического характера, различного срока давности. Обеднение сосудистого рисунка дистальных отделов обеих средних мозговых артерий. Гипоплазия задней мозговой артерии. Режимы: а – T2, FLAIR; б – DWI; в, г – 3D TOF.

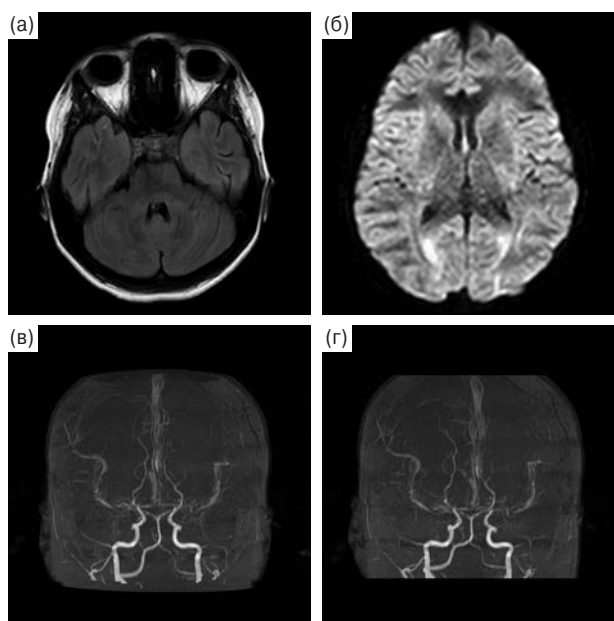


Рис. 2. МРТ головного мозга (а, б) и МРА (в, г) той же больной от 15.06.2020: патологических изменений в веществе головного мозга и церебральных сосудов не выявлено. Гипоплазия задней мозговой артерии. Режимы: а – T2, FLAIR; б – DWI; в, г – 3D TOF.

пы слева до 100 мкВ, блок проведения по малоберцовому нерву слева в области коленного сустава.

Лабораторные показатели (клинический и биохимический анализы крови): тромбоцитопения ($103,0 \times 10^9/\text{л}$), ге-

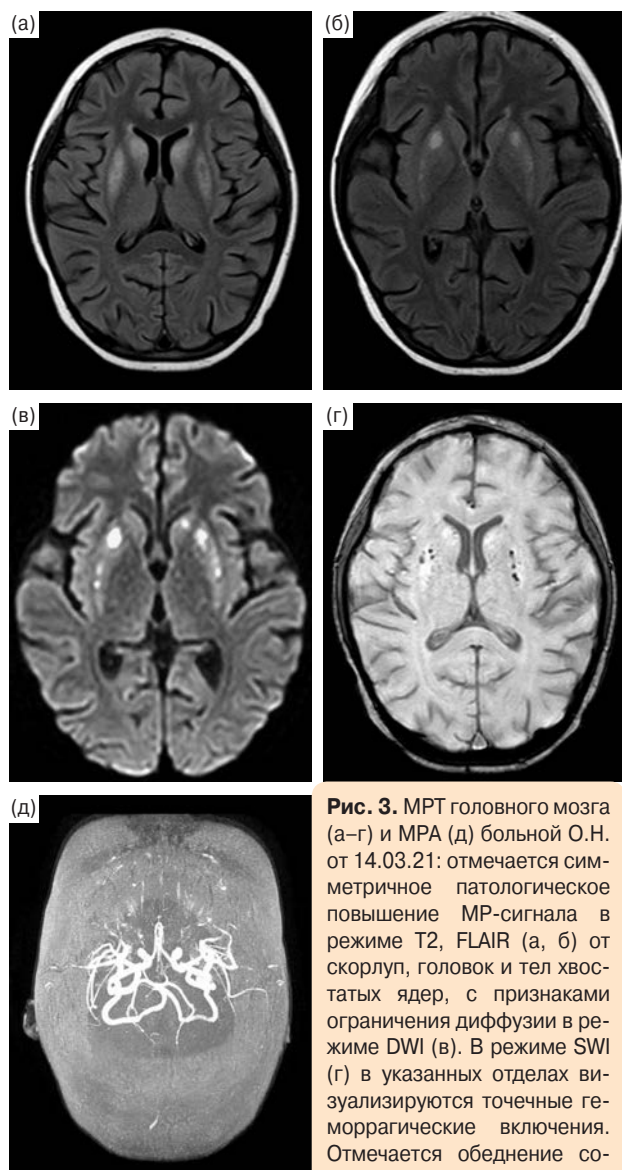


Рис. 3. МРТ головного мозга (а–г) и МРА (д) больной О.Н. от 14.03.21: отмечается симметричное патологическое повышение МР-сигнала в режиме T2, FLAIR (а, б) от скорлуп, головок и тел хвостатых ядер, с признаками ограничения диффузии в режиме DWI (в). В режиме SWI (г) в указанных отделах визуализируются точечные геморрагические включения. Отмечается обеднение сосудистого рисунка периферических ветвей передних, средних и задних мозговых артерий в режиме 3D TOF (д).

моглобин 103 г/л, белки острой фазы 204 мг/л (0–9 мг/л), прокальцитонин 14,1 мг/л (0–0,5 мг/л), D-димер 689 мг/л (0–230 мг/л), тропонин (количественный) 65,3 пг/мл (0–19 пг/мл), активность антитромбина III 57% (59–135%), альбумин 34 г/л (35–52 г/л), триглицериды 1,1 мкмоль/л (0,45–1,7 мкмоль/л) активность белка S 68% (54,7–125,7%), активность белка С 70% (72–155%), ферритин 725 мг/мл (6–320 мг/мл).

Проводилась терапия антибиотиками, иммуноглобулином внутривенно из расчета 1 г/кг, низкомолекулярным гепарином (до целевых значений анти-Ха 0,2–0,4 ЕД/мл), глюкокортикостероидами (дексаметазон по 10 мг/м²), симптоматическая терапия (ипидакрин). Отмечена положительная динамика общего состояния. В неврологи-

ческом статусе: сознание ясное (15 баллов по ШКГ). Менингеальные симптомы отрицательные. Анизокории и нистагма нет, сглаженность правой носогубной складки при мимике, дизартрии нет. Миоклоний языка нет. Мышечный тонус с тенденцией к гипотонии. Мышечная сила 5 баллов, в дистальных отделах левой ноги – 4 балла. Рефлекс Бабинского с обеих сторон. В позе Ромберга устойчива, походка не нарушена. Ходьба на пятках затруднена слева, на мысках с обеих сторон не нарушена.

Пациентка консультирована психологом, логопедом – выявлены признаки быстрой истощаемости, речь не нарушена.

Поставлен *клинический диагноз*: МВС после перенесенной новой коронавирусной инфекции с поражением ЦНС (некротизирующая энцефалопатия, невропатия малоберцового нерва), легких (вирусная пневмония), сердца (миокардит). При *контрольном осмотре невролога* в динамике 12.05.20 отмечены жалобы на головные боли на фоне утомления (2–3 балла по ВАШ), истощаемость, эмоциональную лабильность, плаксивость, беспокойный сон. В неврологическом статусе сохранялось нарушение ходьбы на пятках слева, снижение мышечной силы в дистальных отделах левой ноги. *Неврологический диагноз*: церебрастенический синдром; последствия перенесенного МВС с поражением ЦНС; невропатия левого малого берцового нерва. *Рекомендованы* лечебная физкультура, массаж, физиотерапия, Когитум по 1 ампуле внутрь утром (2 курса по 1 мес с интервалом 1 мес).

При *повторной консультации невролога* в августе 2020 г. жалоб на головные боли не предъявляла, улучшилась переносимость нагрузок, нормализовался сон.

Наблюдение за пациентами различного возраста, перенесшими COVID-19 разной степени тяжести, необходимо для изучения последствий воздействия новой коронавирусной инфекции на развивающийся детский организм. При анализе клинических симптомов в отдаленном периоде после перенесенной коронавирусной инфекции у взрослых было отмечено, что слабость являлась наиболее частым симптомом, сохранялась дольше всего и фиксировалась у 53,1% пациентов, реже присутствовали одышка (41%) и суставные боли (22%). На основании накопленных данных по отдаленным последствиям COVID-19 появился термин “длительный COVID” (“long COVID” [10], для которого характерны астенический синдром, когнитивные нарушения, тревога и депрессия, очаговые неврологические синдромы. Программы реабилитации для пациентов после новой коронавирусной инфекции должны быть индивидуализированы и учитывать возраст пациента, тяжесть перенесенной инфекции, коморбидные состояния, степень вовлечения в патологический процесс различных органов и систем и т.д.

После перенесенного COVID-19, как и после любой другой вирусной инфекции, может развиваться симптоматика,

подобная синдрому хронической усталости (СХУ). Этот синдром (синонимы: синдром утомляемости после перенесенной вирусной болезни, синдром поствирусной астении, синдром иммунной дисфункции, доброкачественный миалгический энцефаломиелит) характеризуется длительной усталостью, не устраняющейся даже после продолжительного отдыха [11]. Возникновение СХУ связывают с развитием дисфункции центральных регуляторных центров вегетативной нервной системы, обусловленным угнетением деятельности зоны, отвечающей за тормозные процессы. Наиболее убедительной в настоящее время является инфекционная, или вирусная, теория. Согласно этой теории, триггерными факторами СХУ могут служить вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловирус, вирус герпеса 6-го типа, вирус Коксаки, вирус гепатита С, энтеро- и ретровирусы. Дебют СХУ нередко бывает связан с острым гриппоподобным заболеванием. Убедительными представляются также данные о высокой частоте обнаружения герпесвирусов и признаков их реактивации.

При диагностике этого состояния используют критерии Национальной академии медицины США 2015 г. [12]. К обязательным симптомам относят триаду: снижение способности осуществлять привычную активность в течение 6 мес (плюс усталость, не проходящая после отдыха); “недомогание после усилий” с ухудшением симптомов после нагрузки; сон не приносящий бодрости. К основным симптомам может добавляться один дополнительный из двух – когнитивные нарушения и/или ортостатическая непереносимость. Необходимо отметить, что ортостатическая непереносимость может проявляться головокружением при вставании, а нарушение сна может быть связано с недостатком энергии (дневная сонливость), повышенной возбудимостью (нарушение засыпания, яркие сновидения). У детей с СХУ нередко болевые синдромы различной локализации, не всегда купирующиеся медикаментозно. Пациенты с подобными жалобами нуждаются в комплексном обследовании с привлечением инфекционистов, оториноларингологов, иммунологов для исключения хронического воспалительного процесса и, при необходимости, проведении этиотропной терапии. Симптомы СХУ – яркое проявление синдрома постинфекционной астении.

Еще одной из проблем нейрорепедиатрии, приобретающей в последние десятилетия всё большую актуальность, является острое нарушение мозгового кровообращения у детей и подростков, которое значительно отличается по этиологии от подобных заболеваний у взрослых. Чаще всего детский инсульт бывает многофакторным, наиболее значимыми этиологическими факторами нарушения мозгового кровообращения в детском возрасте являются артериопатии, травмы, врожденные и приобретенные заболевания сердца, патология системы гемостаза, структурные аномалии сосудов головного мозга [13–18]. Известно также, что

инсульт или наличие энцефалопатии у родителей увеличивают вероятность сосудистых заболеваний у детей [19].

К основным отдаленным последствиям инсульта у детей относятся: двигательные расстройства – у 3–58% пациентов; когнитивные нарушения – у 60%; пароксизмальные расстройства – у 7–30%; сенсорные расстройства – у 14%; эмоционально-волевые и поведенческие нарушения – у 17–38%; синдром вегетативной дисфункции – у 60–74%; болевой синдром – у 53–74%; астения – у 73–86%; синкопальные состояния – у 12% [13, 20, 21].

Одним из эффективных препаратов, который может применяться в комплексной терапии у детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию с МВС, после нарушений мозгового кровообращения и при постинфекционной астении, является N-ацетиласпартат (NAA) (Когитум). Обоснованность применения этого препарата объясняется основными патогенетическими механизмами указанных заболеваний, такими как развитие гипоксии, окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции, изменение проницаемости гематоэнцефалического барьера, развитие гиперкоагуляции, микротромбозов и нарушения микроциркуляции, цитокинового шторма, интоксикации.

N-ацетиласпартат является “строительным материалом” для синтеза миелина аксональных отростков нейронов. При их повреждении молекулы NAA используются для синтеза липидов миелина, реакции ацетилирования протеидов. Как известно, любое аксональное повреждение приводит к дефициту NAA, что подтверждается данными многочисленных исследований, включая МРТ-спектроскопию.

На долю NAA приходится 0,1% массы мозга, он является маркером целостности нейронов. N-ацетиласпартат работает в головном мозге как нейрональный осмолит, регулируя баланс жидкости мозга, источник ацетата для синтеза липидов и протеидов миелина, производитель энергии из глутамата в митохондриях нейронов (в экстренных ситуациях), препарат, улучшающий память за счет высокого уровня NAA в гиппокампе, нейротрансмиттер метаболических глутаматных рецепторов, прекурсор для синтеза других нейротрансмиттеров (N-ацетиласпартилглутамат, D-аспартат и др.).

Эффективность использования NAA (Когитум) в комплексной терапии астенического синдрома была продемонстрирована в различных группах пациентов [22]. Было отмечено положительное влияние препарата у пациентов как с органической (на фоне соматических заболеваний), так и с функциональной (острой, хронической психиатрической) астенией.

Активно развивающийся детский организм высокочувствителен к негативным воздействиям внутренней и внешней среды, но при этом у детей мозг обладает значительной пластичностью, обеспечивая хороший реабилитационный потенциал. Большинство детей и подростков даже после неосложненных респираторных инфекций

Таблица 1. Основные диагнозы обследованных детей с астеническим синдромом, характеристика групп

Диагноз	Количество детей, абс.		Средний возраст, годы		Пол (мальчики/девочки), абс.	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
Последствия артериального ишемического и геморрагического инсульта (>2 лет после инсульта)	20	17	5,7	6,7	13/7	10/7
Головные боли напряжения	13	9	10,1	11,2	5/8	5/4
Постинфекционный астенический синдром (включая МВС – у 5 детей, последствия COVID-19 – у 4)	10	9	13,1	12,8	4/6	4/5
Астеноневротический синдром, парасомнии	9	7	8,9	9,2	3/6	3/4
Последствия синустромбоза (гнойный мастоидит, отит, гайморит)	7	6	7,2	8,1	5/2	3/3
Транзиторные атаки в анамнезе (аномалии строения внутренней сонной артерии и позвоночной артерии)	3	2	12,8	11,9	1/2	0/2
Всего	62	50	9,6	9,9	31/31	25/25

предъявляют жалобы на эмоциональную лабильность, истощаемость, раздражительность, ухудшение памяти и внимания, нарушение сна, а в некоторых случаях отмечается замедление психоречевого развития. Тимолептическое, ноотропное и вегетостабилизирующее действие NAA (Когитум) позволяет улучшить состояние пациентов с астеническим синдромом различного генеза, избегая полипрагмазии. Препарат используется с 6-летнего возраста 1–2 раза в день. Повторные курсы терапии улучшают отдаленные исходы, а назначение профилактических курсов при возрастающих нагрузках и стрессах может позволить избежать затяжных астенических состояний, иногда приводящих к декомпенсации хронических соматических заболеваний.

Нами было проведено клиническое исследование, целью которого являлось определение терапевтической эффективности NAA (Когитум) в амбулаторных условиях у детей, находящихся под наблюдением невролога в Центре по лечению цереброваскулярной патологии у детей и подростков ГБУЗ «Морозовская ДГКБ» ДЗМ и имевших проявления астенического синдрома на фоне различных заболеваний. В исследование было включено 112 детей, направленных к неврологу Центра по лечению цереброваскулярной патологии у детей и подростков с астеническим синдромом после перенесенных новой коронавирусной инфекции (включая МВС), артериальных ишемических инсультов, внутримозговых кровоизлияний и синустромбозов, со стойким цефалгическим синдромом, в том числе после инфекционных заболеваний, с транзиторными ишемическими атаками. Распределение детей по полу было равным (50 vs 50%). Средний возраст пациентов составил 9,8 года.

Основными жалобами были быстрая утомляемость, истощаемость, головные боли, плохая переносимость учеб-

ных и физических нагрузок, эмоциональная лабильность, отсутствие мотивации к учебе, нарушение сна.

В работе использовались клинические, анамнестические, ультразвуковые и нейрофизиологические методы исследований. Особое внимание уделялось сбору анамнеза, как семейного (отягощение по инсульту, инфаркту, психическим заболеваниям), так и анамнеза основного заболевания (время возникновения жалоб, связь с соматической патологией, применявшаяся ранее терапия и ответ на нее и т.д.). При необходимости пациенты консультировались оториноларингологом, кардиологом, эндокринологом, офтальмологом.

После завершения обследования дети были разделены на 2 группы, характеристика которых представлена в табл. 1. В 1-ю группу вошли пациенты, которые получали NAA (Когитум), во 2-ю группу – пациенты, которым была рекомендована метаболическая (витамины, L-карнитин) и сосудистая (циннаризин) терапия.

Эффективность терапии оценивали по модифицированной шкале астении MFI-20 (Multidimensional Fatigue Inventory – многомерная шкала оценки астении из 20 пунктов) до и после терапии [23]. Эта субъективная шкала оценки астении, состоящая из 20 пунктов, включает 5 подшкал: общая астения, активность, мотивация, физическая астения, психическая астения. Каждое утверждение оценивается от 0 до 5 баллов. В норме общее количество баллов не должно превышать 20–30. При общей сумме баллов более 60 астения считается значимой. В обеих группах проводилась оценка степени астении до лечения (табл. 2).

В 1-й группе был рекомендован прием NAA (Когитум) внутрь в следующих возрастных дозировках: детям 7–10 лет – 1 ампула утром, подросткам 10–17 лет – 2 ампулы утром. Дети и подростки обеих групп по показаниям занимались с психологом, логопедом, проводились физиотерапия, лечебная физкультура, массаж.

Таблица 2. Результаты оценки астении у пациентов 1-й и 2-й групп по MFI-20 до лечения (в баллах)

Показатель	1-я группа	2-я группа
Общая астения	15 (11,0; 17,0)	14 (11,0; 16,0)
Активность	14 (10,0; 17,0)	13 (11,0; 16,0)
Мотивация	11 (8,0; 15,0)	11 (7,0; 16,0)
Физическая астения	13 (10,0; 16,0)	13 (11,0; 14,0)
Психическая астения	10 (10,0; 16,0)	12 (9,0; 16,0)
Суммарная оценка	63 (49; 81)	63 (49; 78)

Таблица 3. Результаты оценки астении у пациентов 1-й и 2-й групп по MFI-20 после лечения (на 60-й день после начала терапии) (в баллах)

Показатель	1-я группа	2-я группа
Общая астения	9 (8,0; 14,0)	12 (11,0; 15,0)
Активность	11 (10,0; 16,0)	13 (11,0; 16,0)
Мотивация	11 (8,0; 15,0)	11 (7,0; 16,0)
Физическая астения	10 (8,0; 14,0)	12 (11,0; 14,0)
Психическая астения	9 (8,0; 14,0)	11 (9,0; 16,0)
Суммарная оценка	50 (42; 73)	59 (49; 77)

Двум мальчикам из 1-й группы и 1 мальчику из 2-й групп в период 2-месячного наблюдения была проведена адекватная терапия. Троем пациентам из 1-й группы (2 – с головными болями напряжения, 1 – с последствиями внутричерепного кровоизлияния) после консультации офтальмолога была рекомендована замена очков. Пациенты с МВС консультировались кардиологом, проводилась ЭхоКГ для исключения кардиальной дисфункции, они продолжали получать антиагрегантную терапию защищенными формами ацетилсалициловой кислоты.

По результатам проведенного нами исследования было отмечено уменьшение астенических проявлений у детей в обеих группах, но в большей степени – в 1-й группе, получавшей НАА (Когитум). Наиболее значимым на фоне лечения был эффект в отношении общей астении, активности, физической астении при оценке по модифицированной шкале MFI-20 (табл. 3).

Астенический синдром у детей остается актуальной проблемой в педиатрии. К его развитию могут приводить самые разнообразные по этиологии заболевания. Задачей врачей различных специальностей является разработка оптимальных противоастенических терапевтических программ с использованием рациональной медикаментозной терапии, по возможности избегая полипрагмазии.

Список литературы

- Romoli M, Jelcic I, Bernard-Valnet R, Azorin DG, Mancinelli L, Akhvediani T, Monaco S, Taba P, Sellner J; Infectious Disease Panel of the European Academy of Neurology. A systematic review of neurological manifestations of SARS-CoV-2 infection: the devil is hidden in the details. *European Journal of Neurology* 2020 Sep;27(9):1712-26.
- Singer TG, Evankovich KD, Fisher K, Demmler-Harrison GJ, Risen SR. Coronavirus infection in the nervous system of children: a scoping review making the case for long-term neurodevelopmental surveillance. *Pediatric Neurology* 2021 Apr;117:47-63.
- Mustafa NM, Selim LA. Characterisation of COVID-19 pandemic in paediatric age group: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Medical Virology* 2020 Jul;128:104395.
- Cui X, Zhao Z, Zhang T, Guo W, Guo W, Zheng J, Zhang J, Dong C, Na R, Zheng L, Li W, Liu Z, Ma J, Wang J, He S, Xu Y, Si P, Shen Y, Cai C. A systematic review and meta-analysis of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Journal of Medical Virology* 2021 Feb;93(2):1057-69.
- Li Z, Huang Y, Guo X. The brain, another potential target organ, needs early protection from SARS-CoV-2 neuroinvasion. *Science China. Life Sciences* 2020 May;63(5):771-3.
- Komaravelli N, Casola A. Respiratory viral infections and subversion of cellular antioxidant defenses. *Journal of Pharmacogenomics & Pharmacoproteomics* 2014 Sep;5(4):1000141.
- World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19. *Scientific Brief*. 15 May 2020. Available from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19> Accessed 2021 Aug 18.
- Centers for Disease Control and Prevention. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with coronavirus disease 2019 (COVID-19). Available from: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp> Accessed 2021 Aug 18.
- LaRovere KL, Riggs BJ, Poussaint TY, Young CC, Newhams MM, Maamari M, Walker TC, Singh AR, Daput H, Hobbs CV, McLaughlin GE, Son MBF, Maddux AB, Clouser KN, Rowan CM, McGuire JK, Fitzgerald JC, Gertz SJ, Shein SL, Munoz AC, Thomas NJ, Irby K, Levy ER, Staat MA, Tenforde MW, Feldstein LR, Halasa NB, Giuliano JS Jr, Hall MW, Kong M, Carroll CL, Schuster JE, Doymaz S, Loftis LL, Tarquinio KM, Babbitt CJ, Nofziger RA, Kleinman LC, Keenaghan MA, Cvijanovich NZ, Spinella PC, Hume JR, Wellnitz K, Mack EH, Michelson KN, Flori HR, Patel MM, Randolph AG; Overcoming COVID-19 Investigators. Neurologic involvement in children and adolescents hospitalized in the United States for COVID-19 or multisystem inflammatory syndrome. *JAMA Neurology* 2021 May;78(5):536-47.
- Barker-Davies RM, O'Sullivan O, Senaratne KPP, Baker P, Cranley M, Dharm-Datta S, Ellis H, Goodall D, Gough M, Lewis S, Norman J, Papadopoulou T, Roscoe D, Sherwood D, Turner P, Walker T, Mistlin A, Phillip R, Nicol AM, Bennett AN, Bahadur S. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. *British Journal of Sports Medicine* 2020 Aug;54(16):949-59.
- Арцимович Н.Г. Синдром хронической усталости у детей. *Экология и жизнь* 2001;2:78-80.
- Institute of Medicine; Board on the Health of Select Populations; Committee on the Diagnostic Criteria for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Beyond myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome redefining an illness* (2015). Available from: <https://www.nap.edu/catalog/19012/beyond-myalgic-encephalomyelitis-chronic-fatigue-syndrome-redefining-an-illness> Accessed 2021 Aug 23.
- Детская неврология. Клинические рекомендации. Под ред. Гусевой В.И. М., 2014. 328 с.
- Гусев В.В., Львова О.А. Врожденные и наследуемые нарушения метаболизма как причины инсультов у молодых пациентов и детей. *Системная интеграция в здравоохранении* 2010;4:51-9.
- deVeber G. Canadian Paediatric Ischemic Stroke registry: analysis of children with arterial ischemic stroke. *Annals of Neurology* 2000;48:514.
- Щедеркина И.О., Колтунов И.Е., Чмутин Г.Е., Лившиц М.И., Бузина Н.В., Витковская И.П., Корнеев Д.Ю., Кессель А.Е. Современные подходы в нейропедиатрии к ведению детей с последствиями острого нарушения мозгового кровообращения,

- детским церебральным параличом, черепно-мозговой травмой. Фарматека. Педиатрия 2018;4:80-8.
17. Путилина М.В., Натарова Э.Б. Особенности проявлений недостаточности мозгового кровообращения у пациентов молодого возраста. Российские медицинские вести 2002;1:41-4.
 18. Путилина М.В. Особенности комбинированной нейропротекторной терапии острых нарушений мозгового кровообращения. Русский медицинский журнал 2009;4:261-7.
 19. Путилина М.В. Нейропротекторная терапия хронической ишемии мозга. Врач 2008;8:27-32.
 20. De Schryver EL, Kappelle LJ, Jennekens-Schinkel A, Boudewyn Peters AC. Prognosis of ischemic stroke in childhood: a long-term follow-up study. Developmental Medicine & Child Neurology 2000 May;42(5):313-8.
 21. Lanthier S, Carmant L, David M, Labrisseau A, deVeber G. Stroke in children: the coexistence of multiple risk factors predicts poor outcome. Neurology 2000 Jan;54(2):371-8.
 22. Смулевич Б., Андрющенко А.В., Бескова Д.А. Новый подход к терапии неврастении и соматогенной астении (результаты многоцентрового исследования эффективности и безопасности ладастена). Психиатрия и психофармакотерапия 2009;11(1):18-26.
 23. Smets EM, Garssen B, Bonke B, De Haes JC. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. Journal of Psychosomatic Research 1995 Apr;39(3):315-25.

Asthenic Syndrome in Children and Adolescents: Choice of Treatment

I.O. Shchederkina, D.Yu. Ovsyannikov, A.A. Glazyrina, N.O. Ivin, N.V. Bronina, A.A. Kuznetsova, and V.V. Gorev

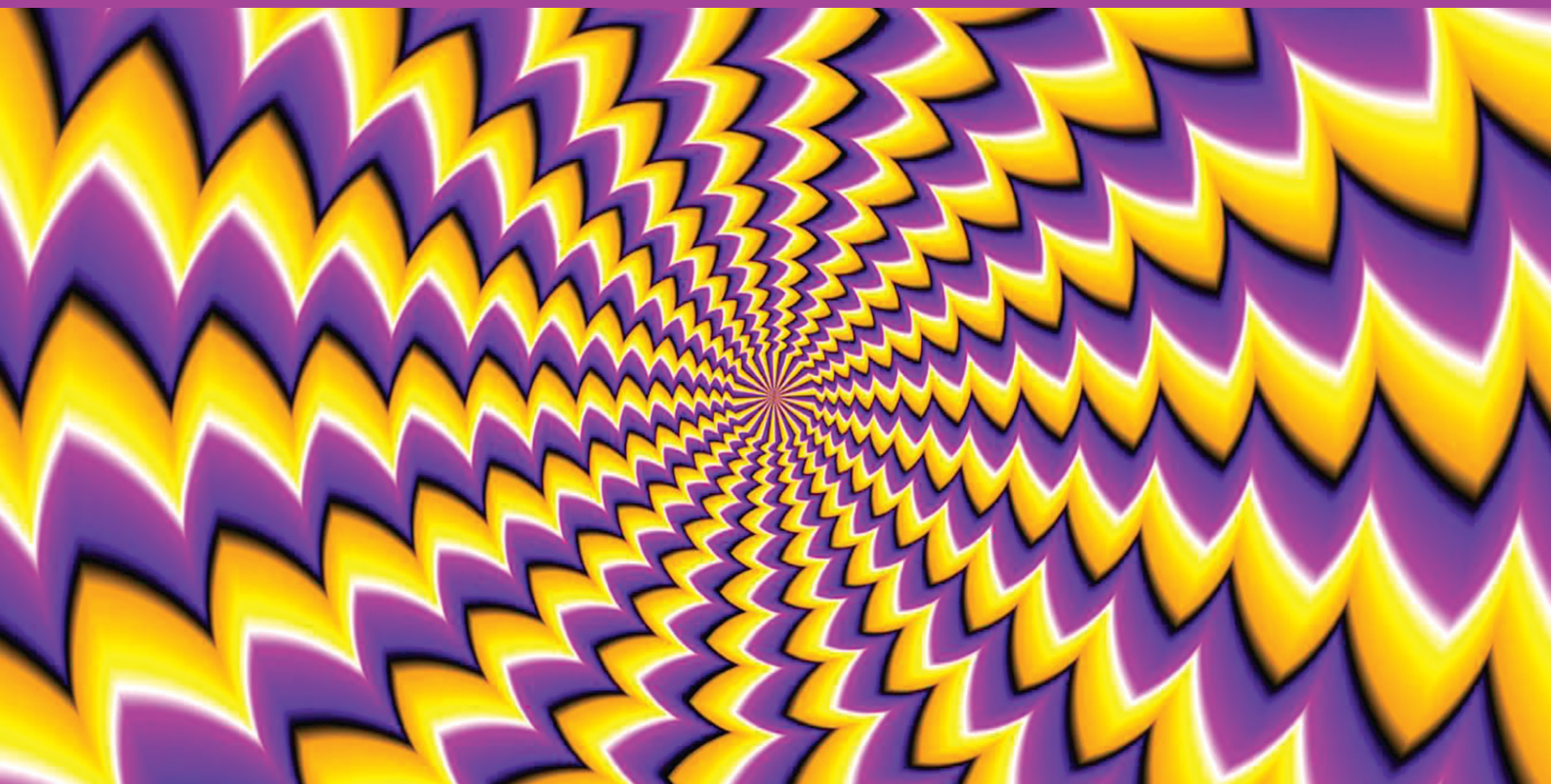
Asthenic (cerebrasthenic) syndromes are one of the pressing issues in neuropediatrics. Patients with these disorders make up a substantial part of people at the outpatient appointment with a neurologist, and often require admission to hospital. Recently, extensive research of clinical manifestations of cerebrasthenia following novel coronavirus infection (COVID-19), particularly its most severe complication – multisystem inflammatory syndrome (MIS), has been initiated. This paper covers neurological manifestations of COVID-19 and MIS diagnostic criteria in detail. We present clinical observations of children with COVID-19 and MIS, treatment approaches in neurological disorders in acute and post-acute COVID-19, as well as medical support for children with asthenic syndrome in outpatient care, including use of the drug N-acetylaspartate (Cogitum). We also provide data on other disorders in children that are characterized by asthenia, such as chronic fatigue syndrome and post-stroke conditions. The paper presents results of our study aimed at evaluation of therapeutic efficacy of N-acetylaspartate (Cogitum) on an outpatient basis in children with various disorders and clinical manifestations of asthenic syndrome.

Key words: asthenia, cerebrasthenia, COVID-19, multisystem inflammatory syndrome, chronic fatigue syndrome, acute stroke, N-acetylaspartate.

5-е Штульмановские чтения

Неврология в клинических примерах

26 - 27 ноября 2021, Москва



Председатель: Левин Олег Семёнович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, руководитель Центра экстрапирамидных заболеваний, член Европейской академии неврологии, Москва

Документация по мероприятию представлена в Комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов для НМО (www.sovetnmo.ru)

Предварительная регистрация и подробная информация на сайте www.eecmedical.ru, по телефону +7 (499) 728-06-38