

**ХРОНИЧЕСКАЯ УСТАЛОСТЬ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ И ТАКТИКА
ДАЛЬНЕЙШЕГО ЛЕЧЕНИЯ****Ж. А. Ризаев, С. З. Хакимова**

Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан

Key words: multiple sclerosis, chronic fatigue, treatment.**Таянч сўзлар:** tarqoq skleroz, surunkali charchoq, davolash.**Ключевые слова:** рассеянный склероз, хроническая усталость, лечение.

У больных при рассеянном склерозе основной жалобой является хроническая усталость, которая формируется из многоуровневого каскада взаимосвязанных этологических, патофизиологических и психоэмоциональных изменений. Лечение хронической усталости при рассеянном склерозе требует системности, четкой патогенетической направленности и комплексного подхода.

TARQOQ SKLEROZDA SURUNKALI CHARCHOQ VA KEYINGI DAVOLASH USULLARI**J. A. Rizaev, S. Z. Hakimova**

Samarqand davlat tibbiyot universiteti, Samarqand, O'zbekiston

Tarqoq sklerozli bemorlarda asosiy shikoyat surunkali charchoqdir, bu o'zaro bog'liq etologik, atofizyologik va psixofizik o'zgarishlarning ko'p bosqichli kaskadidan hosil bo'ladi. Tarqoq skleroz bilan surunkali charchoqni davolash tizimli, aniq patogenetik yo'nalish va murakkab yondashuvni talab qiladi.

Kalit so'zlar: tarqoq skleroz, surunkali charchoq, davolash.

CHRONIC FATIGUE IN MULTIPLE SCLEROSIS AND TACTICS OF FURTHER TREATMENT**J. A. Rizaev, S. Z. Khakimova**

Samarkand state medical university, Samarkand, Uzbekistan

In patients with multiple sclerosis, the main complaint is chronic fatigue, which is formed from a multi-level cascade of interrelated ethological, pathophysiological, and psychoemotional changes. Treatment of chronic fatigue in multiple sclerosis requires consistency, clear pathogenetic orientation, and an integrated approach.

Хроническая усталость (ХУ) является наиболее распространенным симптомом у пациентов с рассеянным склерозом [РС]. Это тревожное, частое и изнурительное проявление, которое может возникнуть в любое время в течение рассеянного склероза и во всех его подтипах. Это может привести к профессиональным, семейным и социально-экономическим последствиям и серьезно ухудшить качество жизни пациентов. Клинически симптом проявляется моторными, когнитивными и психосоциальными астениями. Также важно проводить различие между воспринимаемой или субъективной самооценкой усталости и утомляемостью, которая является объективной мерой ухудшения выполнения когнитивных или двигательных задач. Патофизиология усталости при рассеянном склерозе сложна, и ее лечение остается сложной задачей, несмотря на существующую литературу по этому вопросу. Следовательно, раскрытие его нервных механизмов и разработка вариантов лечения, направленных на последнее, может стать многообещающей областью для изучения.

Введение. Рассеянный склероз [РС] является одним из наиболее распространенных неврологических заболеваний и серьезной причиной инвалидности у молодых людей. Его естественное течение характеризуется повторяющимися рецидивами и прогрессирующим функциональным снижением [1]. По мере развития заболевания у пациентов может накапливаться несколько неврологических дисфункций, в том числе моторный дефицит, сенсорная дисфункция и нарушения сфинктера [2]. Кроме того, они могут страдать от нескольких «тихих» «немоторных» осложнений, таких как утомляемость, боль, эмоциональные проявления и когнитивные дисфункции [3].

За последние два десятилетия симптомы рассеянного склероза привлекли внимание научного сообщества, и были предприняты огромные усилия, чтобы понять причины их развития и способы их лечения. Среди этих симптомов ХУ представляет собой настоящую

загадку и вызывает коллективное мнение. Несмотря на то, что за последние несколько лет появляется все больше литературы по характеристике, патофизиологии и лечению утомляемости при рассеянном склерозе, этот симптом продолжает бросать вызов медицинскому и исследовательскому обществу из-за его трудноизлечимой природы и устойчивости к доступным фармакологическим решениям. Следовательно, в этом обзоре мы начнем с определения утомляемости при рассеянном склерозе. Затем мы дадим обзор лежащих в его основе патофизиологических механизмов. Особое внимание будет уделено применению нейрофизиологических методов в этой области.

ХУ при рассеянном склерозе встречается очень часто; это может повлиять на жизнь 75–90% пациентов, страдающих этим заболеванием [2, 4]. Это несомненно влияет на их профессиональную, социальную и семейную сферы и может привести к значительным экономическим потерям, что и требует особого внимания [5, 6]. Изучение данного симптома и принятие новых терапевтических подходов стали важной задачей для практического врача.

Термины «усталость», «недомогание» и «моторная слабость» взаимозаменяемо используются пациентами для описания их утомления; при этом, медицинские работники иногда воспринимают усталость как отсутствие самомотивации. К концу 90-х годов Совет MS по клиническим рекомендациям пришел к консенсусу: усталость при рассеянном склерозе соответствует «субъективному недостатку физической и/или умственной энергии, который воспринимается человеком или лицом, осуществляющим уход, как мешающий обычной и желаемой деятельности». В настоящее время рекомендуется принять это определение, которое подробно обсуждалось в исследовании Миллса и Янга [8]. С той же точки зрения, что и в этом определении, интенсивность утомления при РС зависит от температуры, так что горячие или холодные температуры ухудшают или облегчают утомление соответственно. Этот аспект отличает ее от «классической» усталости, встречающейся у здоровых людей.

Докторам для внимания, необходимо подчеркнуть разницу между субъективной или воспринимаемой самооценкой усталости и утомляемостью. В то время как первый отражает субъективный опыт, который классически проверяется с помощью анкет, заполняемых самостоятельно, последний отражает снижение производительности во время выполнения задачи и обычно оценивается с помощью различных когнитивных или физических упражнений.

ХУ является многогранным симптомом и состоит из трех областей: физической, психосоциальной и когнитивной. Когда пациенты жалуются на усталость, клиницист или исследователь должны понимать, ощущают ли они эту усталость в трех областях или она касается только одной области, например, когнитивной. По этой причине некоторые анкеты для самостоятельной оценки, которые были разработаны для диагностики и отслеживания этой жалобы, включали вопросы, посвященные оценке нескольких аспектов утомляемости при рассеянном склерозе. Например, Модифицированная шкала воздействия утомления [MFIS], одна из наиболее широко используемых шкал, включает 21 вопрос, которые исследуют три аспекта утомления (т. е. физический, психосоциальный и когнитивной). [7]. Аналогичным образом Шкала усталости для двигательных и когнитивных функций включает 20 вопросов и оценивает два измерения усталости при рассеянном склерозе, как следует из ее названия [9]. Другие шкалы оценивают одно измерение утомления (например, физическое измерение).

Более того, говоря об утомляемости при РС, уместно различать первичную утомляемость, связанную со специфическими для заболевания механизмами, и вторичную утомляемость, которая скорее может быть связана с сопутствующими заболеваниями (моторные симптомы, психические проявления) [1].

Исследования проводились в соответствии с рекомендациями PRISMA с использованием компьютеризированных баз данных [PubMed/MEDLINE, Scopus] [12]. Двумя авторами [SSA и MAC] был проведен независимый обзор с целью выявления оригинальных ис-

следовательских статей, опубликованных на английском и французском языках в любое время до ноября 2021 г. Были использованы следующие ключевые термины: «РС» ИЛИ «рассеянный склероз», и «усталость». Для поиска дополнительных источников также сканировались библиографические ссылки найденных статей.

Изучение патофизиологии усталости при РС выявило следующее. Клинические, нейропсихологические, нейроанатомические, нейроиммунные и нейрофизиологические исследования пытались изучить этот многоаспектный симптом. С клинической точки зрения взаимосвязь между утомляемостью и физической инвалидностью кажется противоречивой; Усталость при рассеянном склерозе возникает при всех подтипах заболевания [4]. С нейропсихологической точки зрения усталость может быть связана с определенными эмоциями, мыслями и поведением в соответствии с когнитивно-поведенческой моделью, предложенной ван Кесселем и Мосс-Моррисом [13]. Кроме того, этот симптом может быть связан с эмоциональными факторами, с которыми он может иметь двунаправленные отношения и иметь общие биологические субстраты [14]. С точки зрения нейроанатомии существуют несоответствия в отношении традиционных показателей, например, нагрузки поражения, общей атрофии головного мозга, а также при нейровизуализации, например, трактография, нормальное белое вещество, региональные объемы мозга и нагрузка поражения, мозговая активность и функциональная связность, в покое или во время выполнения задачи, распутали кортико-стриато-таламо-кортикальную петлю, связанную с утомлением при рассеянном склерозе [15-19]. Исследование нейроиммунных и нейроэндокринных механизмов дало немногочисленные результаты, связывающие усталость при рассеянном склерозе с некоторыми периферическими провоспалительными цитокинами [20], в то время как взаимосвязь между этим симптомом и другими исходами была непоследовательной, например, маркеры спинномозговой жидкости, система орексина-А, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось [20,21,13,14] или отсутствовали (периферические популяции Т-клеток или маркеры воспаления [15,6]. Наконец, нейрофизиология также представляет собой дисциплину, изучающую усталость при рассеянном склерозе с точки зрения патофизиологии и лечения, о чем будет говориться далее.

Модуляция активности областей и цепей мозга продолжает оставаться увлекательной научной областью и источником вдохновения для исследователей во всем мире. История началась в прошлом веке, когда ученые впервые проверили влияние слабого электрического тока на работу нейронных сетей у животных и обнаружили, что воздействие поляризующего тока на кожу головы приводит к различным воздействиям на корковую активность. После этого по всему миру было проведено много исследований, и результатом этих длительных инвестиций стала разработка различных методов NIBS, которые в настоящее время имеются в нашем распоряжении.

Первая клиническая разработка ТМС послужила для изучения пирамидальной двигательной проводимости с использованием техники, известной как моторные вызванные потенциалы [МВП]. Выполнение МЕР остается наиболее распространенным применением ТМС [11]. В этом методе используется воздействие током по черепу для стимуляции пирамидных кортикальных нейронов и по позвоночнику для активации нервных корешков. Поверхностная электромиографическая запись производится на уровне интересующих мышц и обычно измеряются параметры, т.е. латентность и амплитуда вызванных ответов. Центральное время двигательной проводимости [ЦЦМТ] — еще один параметр ТМС, используемый в клинических условиях и отражающий время, которое требуется нервным импульсам для прохождения от моторной коры к мотонейронам спинного мозга. Его можно измерить путем вычитания латентного периода МВП, полученного при магнитной стимуляции позвоночника [также известного как время периферической моторной проводимости], из латентного периода МВП, вызванного ТМС [12]. Его удлинение может быть результатом дегенерации или демиелинизации, поражающей наиболее быстро проводящие кортико-мотонейронные волокна [13]. Было обнаружено, что длительная латентность МЕР является

важным предиктором тяжести утомления [14], в то время как СМСТ, по-видимому, не связана с этим симптомом [15].

Помимо получения обычных МЕР, у TMS есть и другие важные приложения, такие как изучение возбудимости коры, которая оценивает различные процессы регуляции и выполнения двигательных команд с использованием парадигм одиночных и двойных корковых импульсов. Измеряемые параметры [например, моторные пороги [MT], короткоинтервальное внутрикорковое торможение [SICI] и внутрикорковое облегчение [ICF], период коркового молчания [CSP], межполушарное торможение [ИП], мозжечково-корковое торможение и др.] предоставляют информацию на цепи модуляции нейронов с использованием хорошо охарактеризованной ГАМКергической, глутаматергической или холинергической нейротрансмиссии [12, 13]. Парадигмы возбудимости широко использовались для изучения патофизиологических процессов, стоящих за некоторыми неврологическими и психиатрическими симптомами, среди которых выделяется утомляемость при рассеянном склерозе.

В некоторых исследованиях также изучались нейрофизиологические корреляты утомления при рассеянном склерозе во время выполнения двигательных задач и проверялась связь этого симптома с фазами подготовки или выполнения движения. Некоторые сообщили о положительных результатах, связывающих усталость при РС с результатами ТМС, связанными с движением. Было обнаружено, что облегчение МВП перед движением, которое является нормальным явлением после двигательной задачи, значительно снижено при утомленном РwMS по сравнению с их аналогами без утомления и НС [39–41]. Это открытие коррелировало с нагрузкой на лобное поражение [9], снижением двигательной активности, то есть снижением скорости движения, [20] и тяжестью утомления [19], предполагая связь между утомляемостью при рассеянном склерозе и аномалиями, затрагивающими мозговые сети, отвечающие за подготовку к движению. Кроме того, более высокая амплитуда ВМО наблюдалась при контралатеральном захвате руки после утомительной задачи в НС и не утомляющем РwMS, но не при утомляющем РwMS. Это открытие может свидетельствовать о причастности дисфункции мозоли к усталости при рассеянном склерозе.

Как указывалось ранее, усталость при рассеянном склерозе воспринимается как многомерная конструкция, поэтому ее управление требует индивидуальной стратегии, которая должна учитывать каждое из ее измерений. В этих условиях были опробованы различные терапевтические вмешательства, включая фармакологические и немедикаментозные подходы. Что касается фармакологических растворов, то существует огромное количество литературы по этой теме, в которой за последние годы были протестированы многочисленные молекулы, и лишь немногие из них получили пользу от углубленной оценки. Сюда входят гидрохлорид амантадина, модафинил, пемолин, карнитин и блокаторы калиевых каналов. Хотя все эти препараты продемонстрировали многообещающие результаты в некоторых исследованиях, в других работах не было документально подтверждено какое-либо улучшение утомляемости и, таким образом, ставилась под сомнение их роль в лечении этого симптома. Описание механизмов действия этих препаратов и результатов соответствующих исследований выходит за рамки данного обзора [1].

Что касается немедикаментозных альтернатив, к настоящему времени были оценены многочисленные методы лечения, которые привели к некоторым обнадеживающим результатам, как это было продемонстрировано с помощью упражнений, криостимуляции всего тела [16], когнитивно-поведенческой терапии. Как упоминалось во введении, в этом обзоре мы сосредоточимся только на последних методах, остальные не соответствуют основной цели текущего обзора.

Использованная литература:

1. Арм Дж., Риббонс К., Лехнер-Скотт Дж., Рамадан С. Оценка центральной усталости, связанной с рассеянным склерозом, с использованием методов нейровизуализации МРТ: предварительный обзор. *J Neurol Sci.* [2019] 400: 52–71. doi: 10.1016/j.jns.2019.03.007.
2. Аяче С.С., Чалах М.А. Усталость при рассеянном склерозе - понимание оценки и лечения. *Нейрофизиол клин.* [2017] 47:139–71. doi: 10.1016/j.neucli.2017.02.004
3. Аяче С.С., Чала М.А. Утомляемость и аффективные проявления при рассеянном склерозе - кластерный подход. *наук о мозге.* [2019] 10:10. doi: 10.3390/brainsci10010010
4. Ван Кессель К., Мосс-Моррис Р. Понимание усталости при рассеянном склерозе: синтез биологических и психологических факторов. *Дж. Психосом Рез.* [2006] 61:583–5. doi: 10.1016/j.jpsychores.2006.03.006
5. Калабрезе М., Ринальди Ф., Гросси П., Маттиси И., Бернарди В., Фаваретто А. и др. Базальные ганглии и лобная/теменная корковая атрофия связаны с утомляемостью при рецидивирующем-ремиттирующем рассеянном склерозе. *Мульт Склер.* [2010] 16:1220–8. doi: 10.1177/1352458510376405
6. Крупп Л.Б., ЛаРокка Н.Г., Мьюир-Нэш Дж., Стейнберг А.Д. Шкала выраженности утомления. Применение у больных рассеянным склерозом и системной красной волчанкой. *Арх Нейрол.* [1989] 46:1121–3. doi: 10.1001/archneur.1989.00520460115022
7. Миллс Р.Дж., Янг, Калифорния. Медицинское определение усталости при рассеянном склерозе. *QJM.* [2008]. 101:49–60. DOI: 10.1093/qjmed/hcm122
8. Носеворти Дж. Х., Луккинетти С., Родригес М., Вайншенкер Б. Г. Рассеянный склероз. *N Engl J Med.* [2000] 343:938–52. doi: 10.1056/NEJM200009283431307
9. Олива Рамирез А., Кинан А., Калау О., Уортингтон Э., Коэн Л., Сингх С. Распространенность и бремя усталости, связанной с рассеянным склерозом: систематический обзор литературы. *БМК Нейрол.* [2021] 21:468. doi: 10.1186/s12883-021-02396-1
10. Палотай М., Гуттманн Ч.Р. Анатомические корреляты мозга с усталостью при рассеянном склерозе. *Мульт Склер.* [2020] 26:751–64. doi: 10.1177/1352458519876032.
11. Ризаев Ж.А., Мавлянов И.Р., Мавлянов С.И., Мамадиеров А.М. Оценка приверженности к терапии путем анонимного анкетирования пациентов // *Терапевтический вестник Узбекистана.* – 2013, №4, - С. 250-251.
12. Совет по рассеянному склерозу для рекомендаций по клинической практике. Усталость и рассеянный склероз: научно обоснованные стратегии лечения усталости при рассеянном склерозе. Вашингтон; Парализованные ветераны Америки [1998].
13. Стефанчин П., Говиндараджан С.Т., Крупп Л., Чарвет Л., Дуонг Т.К. Сети функциональной связи в состоянии покоя, связанные с усталостью при рассеянном склерозе с началом в раннем возрасте. *Мульт Склер Релят Расстройство.* [2019] 31:101–5. doi: 10.1016/j.msard.2019.03.020.
14. Хакимова С.З., Джурабекова А.Т. Клиническая диагностика и лечение хронического бруцеллеза в реальной практике врача-невролога // *Medicine (Almaty).* – 2016. – No 7 (169). – P. 68-72.
15. Хакимова С. З., Хамдамова Б. К., Кодиров У. А. Особенности клинико-неврологических результатов обследования больных с дорсопатиями ревматического генеза // *Журнал биомедицины и практики.* – 2022. – Т. 7. – №. 1.
16. Чалах М.А., Аяче С.С. Есть ли связь между воспалением и усталостью при рассеянном склерозе? *Дж. Инфлам Рез.* [2018] 11: 253–64. doi: 10.2147/JIR.S167199
17. Capone F, Collorone S, Cortese R, Di Lazzaro V, Moccia M. Усталость при рассеянном склерозе: роль таламуса. *Мульт Склер.* [2020] 26: 6–16. doi: 10.1177/1352458519851247.
18. Chalah MA, Riachi N, Ahdab R, Créange A, Lefaucheur JP, Ayache SS. Усталость при рассеянном склерозе: нейронные корреляты и роль неинвазивной стимуляции мозга. *Переднеклеточные нейроны.* [2015] 9:460. doi: 10.3389/fncel.2015.00460.
19. Heesen C, Nawrath L, Reich C, Bauer N, Schulz KH, Gold SM. Усталость при рассеянном склерозе: пример болезненного поведения, опосредованного цитокинами? *J Neurol Нейрохирург Психиатрия.* [2006] 77:34–9. doi: 10.1136/jnnp.2005.065805.
20. Kos D, Nagels G, D'Hooghe MB, Duportail M, Kerckhofs E. Инструмент для быстрого скрининга воздействия усталости при рассеянном склерозе. *БМК Нейрол.* [2006] 6:27. doi: 10.1186/1471-2377-6-27.
21. Le H, Ken-Orpurnum J, Maculaitis M, Sheehan J. Сопутствующая патология и экономическое бремя усталости у пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом в США [Стандартный доклад]. *MS Virtual 2020 Совместная встреча ACTRIMS-ECTRIMS. Журнал рассеянного склероза. Тысяча дубов, Калифорния: SAGE* [2020].
22. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Заявление PRISMA 2020: обновленное руководство по составлению отчетов о систематических обзорах. *БМЖ.* [2021] 372:n71. doi: 10.31222/osf.io/v7gm2.
23. Penner IK, Raselli C, Stöcklin M, Orpwis K, Karpos L, Calabrese P. Шкала усталости для двигательных и когнитивных функций [FSMC]: проверка нового инструмента для оценки усталости, связанной с рассеянным склерозом. *Мульт Склер.* [2009] 15:1509–17. doi: 10.1177/1352458509348519.