Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2021, т. 121, №4, с. 113-120
https://doi.org/10.17116/jnevro2021121041113

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2021, vol. 121, no. 4, pp. 113-120
https://doi.org/10.17116/jnevro2021121041113

Синдром хронической усталости: современные аспекты диагностики и лечения

© Ю.Д. ВОРОБЬЕВА, А.Б. ДАНИЛОВ

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Резюме

В статье представлен современный экологический подход к патогенезу, диагностике и лечению синдрома хронической усталости (СХУ). СХУ рассматривается с точки зрения концепции ген—окружающая среда. Проанализированы основные известные на данный момент генетические нарушения у пациентов с СХУ, триггеры заболевания, а также реализующие механизмы, ответственные за манифестацию симптоматики. Дан систематический подход к диагностике и лечению заболевания.

Ключевые слова: *синдром хронической усталости, экологический подход, ген—окружающая среда.*

Информация об авторах:
Воробьева Ю.Д. — https://orcid.org/0000-0001-9250-8220
Данилов А.Б. — https://orcid.org/0000-0001-9250-8220
Автор, ответственный за переписку: Воробьева Ю.Д. — e-mail: juliettae@mail.ru

Как цитировать:
Воробьева Ю.Д., Данилов А.Б. Синдром хронической усталости: современные аспекты диагностики и лечения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121:113—120. https://doi.org/10.17116/jnevro2021121402113

Chronic fatigue syndrom: modern aspects of diagnosis and treatment

© YU.D. VOROBYOVA, A.B. DANILOV

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

The article presents a modern ecological approach to the pathogenesis and treatment of chronic fatigue syndrome (CFS). CFS is views in terms of gene-environment concept. The basic data in patients with CFS, triggers of diseases that implement the mechanisms responsible for the manifestation of symptoms are presented. A systematic approach to the diagnosis and treatment of diseases is given.

Keywords: *chronic fatigue syndrome, ecological approach, gene-environment concept.*

Information about the authors:
Vorobyova Yu.D. — https://orcid.org/0000-0001-9250-8220
Danilov A.B. — https://orcid.org/0000-0003-2958-4479
Corresponding author: Vorobyova Yu.D. — e-mail: juliettae@mail.ru

To cite this article:
Vorobyova YuD, Danilov AB. Chronic fatigue syndrom: modern aspects of diagnosis and treatment. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121:113—120. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro2021121042113

XXI век — совершенно новая ступень в развитии человеческой цивилизации. Небывалая скорость научно-технического прогресса, глобализация, технократия изменили наш мир до неузнаваемости, разрушая сложившийся веками уклад жизни. Однако в результате человечество столкнулось с новыми заболеваниями, так называемыми болезнями цивилизации. Одной из таких болезней является синдром хронической усталости (СХУ). Его иногда называют синдромом иммунной дисфункции, синдромом поствирусной астении, миалгическим энцефаломиелитом. Уже одно это многообразие названий может косвенно подтвердить трудности выявления ведущего патогенетического механизма развития заболевания.

СХУ представляет собой состояние постоянной, меняющей образ жизни усталости, длящееся >6 мес, которое является необъяснимым и сопровождается рядом сопутствующих симптомов, таких как нарушение сна, ухудшение памяти и внимания, головная боль, боль в мышцах и суставах

[1, 2]. Хотелось бы отметить, что заболевание обычно поражает людей, отличавшихся высокой работоспособностью и профессиональной успешностью, нередко приводя к выраженной инвалидизации. Пик заболеваемости СХУ приходится на возраст 40—59 лет. Женщины во всех возрастных категориях более подвержены этому заболеванию, составляя 60—85% от всех заболевших [3].

СХУ очень часто маскируется под различные заболевания и поэтому остается нераспознанным из-за низкой информированности врачей о его существовании. Нередко больные на протяжении многих лет обследуются у различных специалистов и получают разнообразное медикаментозное лечение без какого-либо клинического эффекта, в связи с чем понимание современных аспектов этиологии, диагностики, клинических и лабораторных проявлений СХУ крайне важно для своевременной диагностики заболевания [2].

Сложности диагностики СХУ

Ученые до сих пор не могут даже прийти к единому названию заболевания. В литературе СХУ иногда называется «миалгический энцефаломиелит», название, выбранное в связи с наличием у многих пациентов болей в различных группах мышц, головной боли, а также признаков органического поражения головного мозга. Однако оно имеет свои недостатки, потому что может увести врачей по ложному следу наличия воспаления головного мозга у данной группы пациентов [4]. С другой стороны, само название СХУ, по мнению пациентов, является поверхностным, упрощенным и несет в себе отрицательную коннотацию [4].

Впервые диагностические критерии СХУ были сформулированы в 1994 г. Американским национальным центром хронической усталости. Согласно этой системе, диагностические критерии СХУ подразделяются на большие и малые. К большим критериям относятся непроходящая усталость и снижение работоспособности (не менее чем на 50%) у ранее здоровых людей в течение последних 6 мес. К малым критериям относятся повышение температуры тела, боль в горле, увеличение и болезненность шейных, затылочных и подмышечных лимфатических узлов, необъяснимая мышечная слабость, болезненность отдельных групп мышц — миалгии, мигрирующая боль в суставах (преимущественно крупных) — артралгии, головные боли нового характера или интенсивности, быстрая утомляемость при физических или умственных нагрузках, сопровождающаяся последующей продолжительной усталостью, длящейся >24 ч, нарушение сна (поверхностный сон, не приносящий бодрости, повышенная сонливость, бессонница) и даже нейропсихические расстройства (ухудшение памяти, повышенная раздражительность, снижение интеллекта, нарушение концентрации внимания, депрессия, боязнь света). Диагноз «синдром хронической усталости» считается достоверным при наличии 1 большого и не менее 6 малых или не менее 8 малых диагностических критериев при отсутствии другой известной причины данной симптоматики [3].

Если первоначально все внимание было сфокусировано именно на усталости, то в последнее время стало ясно, что ключевым симптомом СХУ является постнагрузочная слабость или даже истощение [4]. Определение утомляемости как умственной и психической усталости слишком упрощено для обозначения сферы повреждения при СХУ и свидетельствует о несоответствии термину «утомляемость» [4]. Именно в таком ключе заболевание рассматривается согласно более расширенным пересмотренным критериям 2010 г. [5]. Помимо непосредственно усталости, в большие критерии была включена постнагрузочная слабость, определяемая как снижение физической или умственной выносливости, быстрая/внезапная мышечная или когнитивная утомляемость, постнагрузочное недомогание и/или усталость и тенденция к ухудшению других связанных симптомов после даже незначительного напряжения, а именно подъема по лестнице или чтения книги, с медленным восстановлением, вплоть до 24 ч или даже дольше. Постнагрузочная слабость может возникать даже после выполнения простых задач (таких как ходьба или поддержание беседы) и требует значительных изменений образа жизни для сохранения физических ресурсов и умственной концентрации, функционирования в нормальных профессиональных, образовательных и социальных условиях [4]. Также в большие критерии переместилось нарушение сна, а именно наличие неосвежающего сна или нарушение количества или ритма сна, включая длительный или частный сон, неспособность уснуть или ранние пробуждения, нарушение ритма дня и ночи. На наш взгляд, это дополнение крайне важно, поскольку указывает на холистический подход к заболеванию. Наличие болевых синдромов также стало облигатным, сюда входят различные варианты мышечных, суставных и головных болей.

Еще одним новшеством стало расширение понимания когнитивных нарушений, встречающихся при СХУ. Согласно пересмотренным критериям [5], заболевание должно сопровождаться 2 симптомами и более из следующих: нарушение памяти (по субъективной оценке пациента или наблюдаемое нарушение способности вспомнить информацию или события из краткосрочной памяти), сложность фокусировки зрения и внимания (нарушенная концентрация может ослабить способность сосредоточиться на выполнении задания, отсеивать посторонние стимулы), трудности в подборе правильного слова, забывчивость, рассеянность, медлительность мысли, трудность сосредоточиться сразу на нескольких вещах, наличие проблем с выражением мысли, трудность понимания информации, частая потеря хода мыслей, чувствительность к яркому свету или шуму. Следовательно, согласно пересмотренным канадским критериям, то или иное нарушение когнитивных функций, на которое чаще всего и жалуются пациенты, также выходит на первый план в диагностике заболевания.

Обращается внимание и на наличие у пациентов органических вегетативных, эндокринных или иммунных нарушений, а именно у пациента должен присутствовать хотя бы 1 симптом из 2 категорий из следующего списка:

1. Вегетативные проявления: неврологически-опосредованная гипотензия, ортостатическая тахикардия, отсроченная постуральная гипотензия, сердцебиение с или без сердечной аритмии, головокружения или обморока, чувство неустойчивости — нарушение равновесия, одышка, тошнота, дисфункция мочевого пузыря или синдром раздраженного кишечника.

2. Нейроэндокринные проявления: периодическая лихорадка и ощущение похолодания конечностей, субнормальной температуры тела и выраженные колебания суточной активности, потливость, непереносимость экстремальных температур и холода, заметное изменение веса, потеря аппетита или повышенный аппетит.

3. Иммунные проявления: рецидивирующие гриппоподобные симптомы, боль в горле в отсутствие неэкссудатив-

ных явлений лихорадки и потливость, болезненность лимфатических узлов (обычно с минимальным увеличением), повышенная чувствительность к еде, запахам.

Тем самым еще раз подчеркивается органический, а не психогенный характер заболевания, что также кажется нам крайне важным.

Таким образом, мы видим, что до сих пор не существует единых критериев заболевания, что, безусловно, затрудняет проведение эпидемиологических исследований и сравнение статистики между разными странами [6]. Наиболее распространенными все еще остаются критерии 1994 г., согласно которым распространенность СХУ составляет 0,89% [6]. Однако отсутствие единых критериев диагностики и определения не позволяет провести более точный анализ распространенности заболевания и вывести так называемый портрет пациента. Пока неизменными остаются лишь известные факты о повышенной распространенности СХУ среди женщин [6].

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), СХУ включен в список заболеваний нервной системы и кодируется как G93.3 Синдром утомляемости после перенесенной вирусной болезни. Доброкачественный миалгический энцефаломиелит.

Современное представление об этиологии и патогенезе СХУ

На данный момент отсутствует ответ на вопрос о механизмах и причинах возникновения СХУ. На протяжении десятилетий концепция этого заболевания менялась много раз, ставя во главу угла то психогенные, то инфекционные факторы. Однако пока ни одна из подобных концепций не может полностью объяснить патогенез СХУ. В связи с этим нам бы хотелось предложить более холистический взгляд на этиологию и патогенез СХУ. Концепция ген—окружающая среда для объяснения многих полиэтиологических заболеваний была предложена относительно недавно. При некотором упрощении взаимодействие ген—окружающая среда можно представить следующей схемой: генетическая предрасположенность—факторы риска/триггеры—реализующие механизмы. В случае СХУ генетическая предрасположенность на данный момент изучена недостаточно. Частично это связано с относительной новизной концепции генетической предрасположенности для данного заболевания, частично — с научно-техническим прогрессом, позволяющим быстрее и лучше расшифровывать ДНК, но также одной из причин является отсутствие единых критериев диагностики.

Первое исследование генетических характеристик, которые могут приводить к возникновению СХУ, было проведено A. Smith и соавт. в 2011 г. [7]. Было проведено генотипирование 116 204 известных однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) у 40 пациентов с СХУ и 40 людей контрольной группы. Были выделены 3 представляющих интерес полиморфизма: 2 ОНП в *GRIK2*, гене, вовлеченном в ряд неврологических заболеваний, таких как аутизм и шизофрения, и ОНП в гене *NPAS2*, который, согласно современным представлениям, определяет циркадный ритм. В отношении последнего хотелось бы отметить, что для СХУ характерны нарушения сна. С одной стороны, нарушенный сон усугубляет усталость, с другой стороны, при СХУ сон не приносит облегчения. И теперь мы получили генетическое подтверждение этому феномену. В дальнейшем генетические исследования были сфокусированы на митохондриальной ДНК. Одно такое исследование было проведено в 2016 г. в США [8]. Выбор именно митохондриальной ДНК был не случайным, ведь именно в митохондриях происходит выработка энергетических субстратов, а именно — молекул АТФ. В исследовании принимали участие 193 пациента с СХУ и 196 здоровых добровольцев из контрольной группы, соответствующих пациентам по полу и возрасту. Ассоциаций ОНП митохондриальной ДНК с основными симптомными кластерами (усталость/недомогание, когнитивные нарушения, вегетативная дисфункция, эндокринные нарушения и боль) обнаружено не было, однако были выявлены ассоциации с неврологическими, воспалительными и желудочно-кишечными симптомами и/или их тяжестью, а также корреляции со способностями пациентов выполнять работу. Аллель 150T ассоциировался с более низкими показателями здоровья, а именно в плане эмоциональных ограничений, трудоспособности и достижений. Оба аллеля — 930G и 5147G — были связаны с большими трудностями при выполнении работы. Аллель 1719A ассоциировался с более высокими показателями симптомов в 7 категориях, все из которых были связаны с воспалением и нейровоспалением. Две значимые ассоциации 16223T — с нейровоспалительным процессом и частотой чувствительности к яркому свету — перекрывались с теми же симптомами, связанными с 1719A. Пациенты с 3010A страдали от более частых симптомов и расстройств, связанных с нарушением сна. Физическая активность была более ограниченной у пациентов с 16093T. Присутствие 16519C было связано с наличием желудочно-кишечных жалоб, таких как вздутие живота и боли в животе [8]. Следовательно, даже на митохондриальном генетическом уровне мы можем видеть полиморфность этого заболевания.

Помимо митохондриальной ДНК, проводятся исследования генов, определяющих иммунный ответ. В одном из проведенных исследований у пациентов с СХУ была выявлена миссенс-замена в гене *CLEC4M*, которая приводит к замене аминокислоты тирозина на цистеин [9]. Тирозин является важным компонентом белков, участвующих в передаче сигнала. Цистеин в отличии от тирозина имеет различные функциональные фрагменты, и, следовательно, эта мутация потенциально может привести к снижению функциональности рецептора. Нарушение регуляции *CLEC4M* может иметь значительные последствия в патогенезе инфекционных заболеваний. И хотя СХУ никогда не рассматривался как чисто инфекционное заболевание, мы знаем о различных инфекциях, способных стать толчком к его развитию. Будущие исследования покажут, может ли полиморфизм гена *CLEC4M* являться предрасполагающим фактором у пациентов с СХУ к развитию инфекций [10].

Первое большое исследование генетических характеристик пациентов с СХУ было проведено совсем недавно, лишь в 2019 г., когда были протестированы 383 пациента [11]. Показано, что большинство ОНП связано с иммунной системой, гормонами, метаболизмом и организацией внеклеточного матрикса.

Вероятно, одни и те же внешние факторы действуют по-разному на пациентов с СХУ и остальных людей, что объясняет необходимость наличия триггеров для развития развернутой клинической картины заболевания.

Триггеры развития СХУ

Наличие генетической предрасположенности не означает развития заболевание, но если оно возникнет, то сте-

пень тяжести также не зависит только от генетики. Для проявления СХУ необходимо наличие провоцирующего фактора скорее всего специфического для каждого отдельного пациента в зависимости от наличия у него определенных ОНП. Это связано с концепцией персонализированной медицины, которая основывается на подборе индивидуальных диагностических, лечебных, а также превентивных средств, оптимально подходящих по физиологическим, биохимическим и главное генетическим особенностям каждого конкретного организма.

Триггеры СХУ включают широкий спектр факторов, от различных типов стресса до загрязнения окружающей среды **(рис. 1)**.

Реализующие механизмы СХУ

Несмотря на огромное количество триггеров, механизмы, приводящие к развитию СХУ, во всех случаях сходны и связаны в большинстве с нарушением иммунного ответа. Ключевую роль в развитии астении играют цитокины. Косвенно влияние цитокинов на астению подтверждается тем фактом, что пациенты, проходящие лечение от вирусного гепатита с использованием интерферона или других цитокинов, испытывают сильную усталость [12]. Однако поскольку цитокины часто участвуют в реакциях совместно, идентифицировать, какой цитокин играет центральную роль в возникновении усталости, крайне сложно. С другой стороны, было показано, что аутоиммунная дизрегуляция не только затрагивает продукцию цитокинов, но и оказывает влияние на митохондрии. Согласно данным исследований, у 95% пациентов с СХУ были обнаружены антитела к кардиолипину, фосфолипиду, входящему в состав мембран митохондрий, подтипа IgM, у 10% — подтипа IgG, у 2,5% — подтипа IgA [13]. И хотя структурных нарушений в строении, размере или количестве митохондрий у пациентов с СХУ обнаружено не было, в образцах биопсии передней части большеберцовой мышцы пациентов с СХУ выявляется значительное снижение активности цитратсинтазы, сукцинатредуктазы и цитохромоксидазы и других митохондриальных ферментов [13].

Нарушение энергетического обмена может иметь более глубокие корни при СХУ, в частности могут наблюдаться нарушения метаболизма АТФ. У пациентов с СХУ наблюдается частичная блокировка белка-переносчика АДФ-АТФ, аденозин-нуклеотидтранслоказы [6], белка, необходимого для переноса АТФ из митохондрий в цитоплазму клетки, а также для переноса АДФ из цитоплазмы клетки в митохондрии. Клетки могут компенсировать дефицит продукции АТФ двумя альтернативными путями: повышенным гликолизом и использованием аденилат-киназного пути образования АТФ [14]. Следовательно, частичная блокировка белка аденозин-нуклеотидтранслоказы может привести к нарушению производства энергии [13].

Была показана значительная связь между хронической астенией, психологическими нарушениями и избегающими копинг-стратегиями [15]. В анамнезе пациентов с поствирусной астенией и СХУ чаще наблюдаются различные психиатрические нарушения, такие как тревога и депрессия. Более того, наличие психического расстройства в анамнезе и психологический стресс в острую фазу инфекции связаны с заболеваемостью СХУ [15].

У пациентов с СХУ также отмечаются изменения головного мозга, затрагивающие биохимический уровень. Недавно было обнаружено, что экспрессия мРНК нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) в гиппокампе у мышей с моделью СХУ снижена [16]. Снижение уровня BDNF, особенно в гиппокампе, часто ассоциировано с основными симптомами СХУ. Отсутствие увеличения продукции молекулы BDNF в ответ на физические упражнения может быть ключевым фактором основного проявления СХУ, а именно астении. У людей наблюдается кратковременное увеличение концентрации BDNF в сыворотке сразу после кратковременных упражнений. У грызунов ежедневное упражнение в беге в колесе увеличивает уровень генов и белка BDNF в гиппокампе.

Таким образом, несмотря на многообразие триггерных факторов СХУ, реализующие механизмы достаточно однородны и связаны с иммунной дизрегуляцией, митохондриальными нарушениями и избегающими копинг-стратегиями, образующими патологический замкнутый круг на фоне генетической предрасположенности.

Диагностика СХУ

Диагностика СХУ представляет собой отдельную большую проблему в связи с тем, что нет ни одного специфического лабораторного теста, способного подтвердить или опровергнуть диагноз. Ключом к диагностике СХУ является тщательный сбор анамнеза. В первую очередь следует исключить другие причины астении, для этого необходимо выявить характер усталости, время начала, продолжительность, провоцирующие факторы, ее связь с отдыхом и физической активностью, а также насколько она ограничивает повседневную активность. Также при расспросе

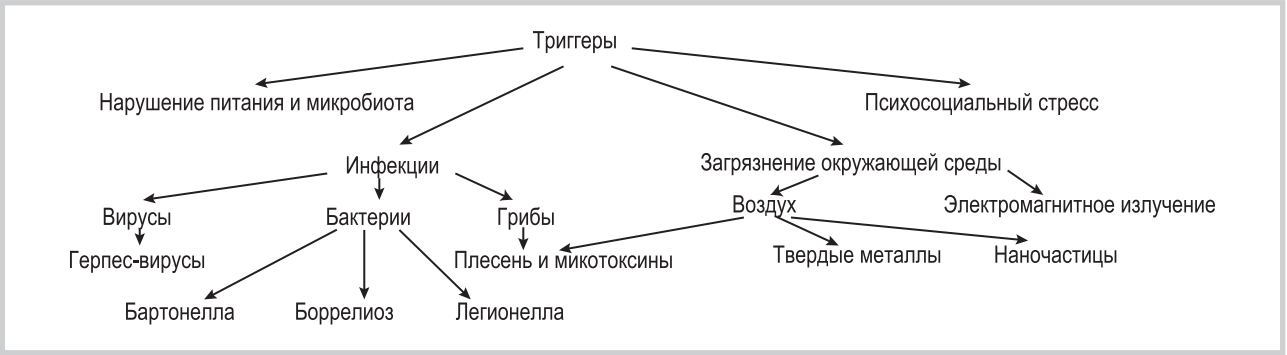

Рис. 1. **Триггеры СХУ.**
Fig. 1. **CFS-ME triggers.**

К статье *Ю.Д. Воробьевой и А.Б. Данилова* «Синдром хронической усталости: современные аспекты диагностики и лечения»

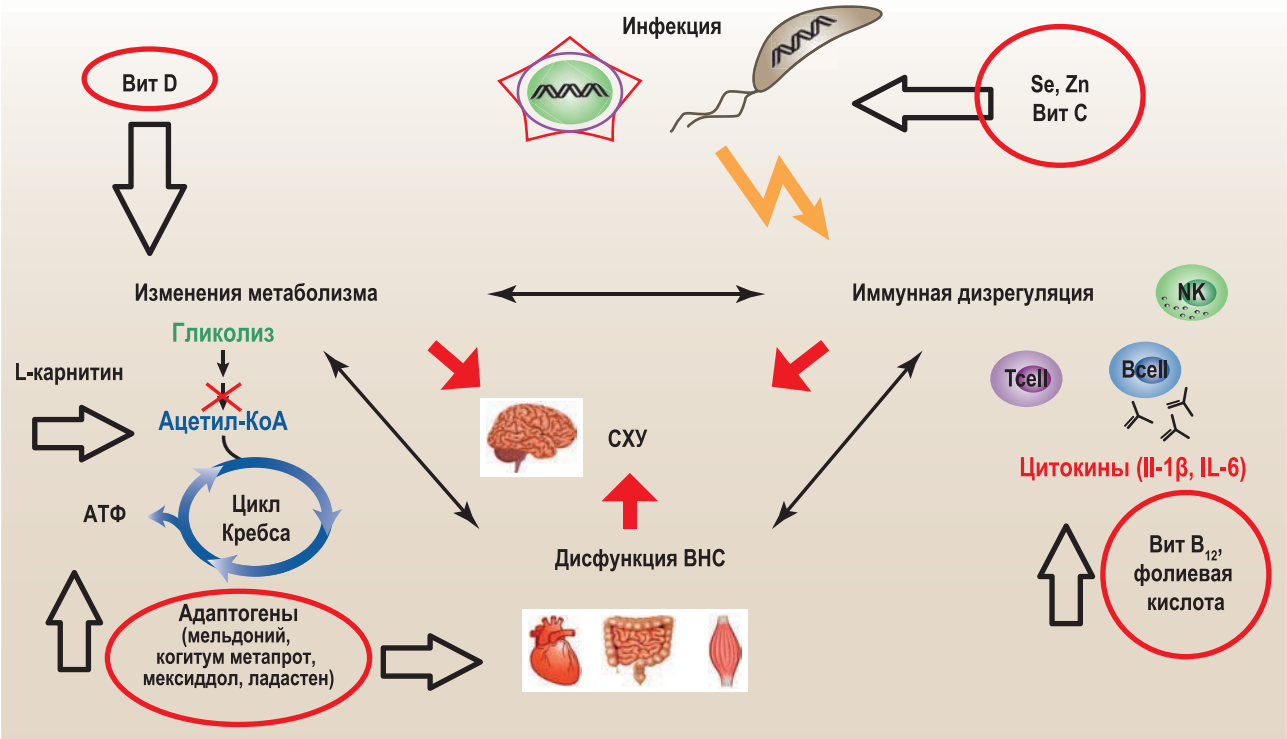

Рис. 3. **Цели различных препаратов при фармакотерапии СХУ.**

Fig. 3. **Aims of different medications used in treatment of SCF-ME.**

необходимо особое внимание уделить симптомам в костно-мышечной, вегетативной и нейропсихической сфере. Таким образом, хроническую усталость следует отличать от истощения, непереносимости физических упражнений, сонливости или потери мотивации и выносливости **(рис. 2)** [17].

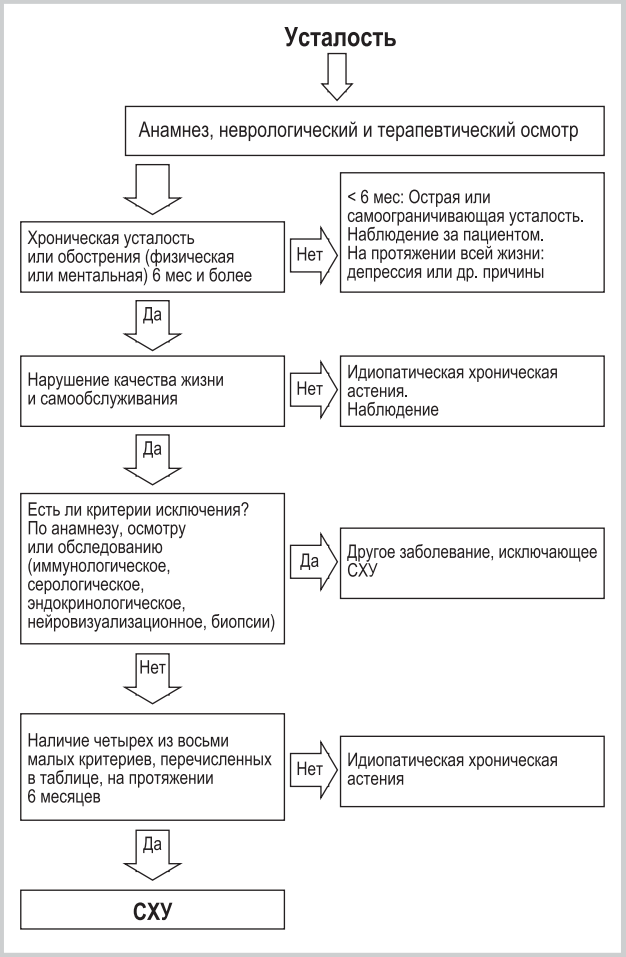

Рис. 2. **Диагностический алгоритм СХУ.**

Fig. 2. **Diagnostic algorithm of CFS-ME.**

Должны учитываться наличие психических расстройств (тревога, депрессия) в анамнезе, а также возможные неинфекционные провоцирующие факторы (отравление фосфорорганическими инсектицидами, растворителями, угарным газом, множественная химическая гиперчувствительность, синдром «больного здания», ситуации, которые нарушают сон и т.д.) и наличие аллергических реакций. Эта информация необходима, чтобы исключить другие альтернативные диагнозы, такие как инфекции, новообразования, депрессия и пр.

При осмотре и оценке неврологического статуса пристальное внимание следует уделить поиску любого, даже незначительного, неврологического дефицита, а также обследованию мышечно-скелетной системы, сердечно-сосудистой и дыхательной систем (анемия и сердечная недостаточность), эндокринной системы (щитовидная железа, обменные нарушения), иммунной системы (увеличение шейных, подмышечных или паховых лимфатических узлов) и желудочно-кишечной системы. Данные физикального обследования обычно неспецифичны, и могут быть обнаружены самые разнообразные симптомы, такие как болезненность при глотании, повышение температуры, болезненность различных лимфатических узлов, мышечная болезненность при пальпации и иногда сыпь [17].

В клинической практике на данный момент наиболее применимыми являются критерии, разработанные в центре по контролю заболеваний США в 1994 г. **(см. таблицу)** [18]. Их основными целями было повысить чувствительность и предложить более точное определение заболевания для достижения более точной клинической диагностики и использования критериев в качестве инструмента исследования. Критерии исключения СХУ: психические расстройства, такие как большая депрессия, шизофрения, расстройства пищевого поведения (анорексия, булимия), биполярное расстройство, злоупотребление алкоголем или другими веществами, в дополнение к патологическому ожирению, и активные заболевания, если не была достигнута клиническая ремиссия [19].

Выявление непосредственного триггерного фактора, приведшего к развитию СХУ, также не всегда возможно. Если провоцирующий фактор имел инфекционную природу, то даже лабораторные тесты не всегда могут быть надежными. Наличие перенесенной инфекции в анамнезе не означает, что СХУ развился именно после нее, хотя наличие

Диагностические критерии СХУ
Diagnostic criteria of CFS-ME

Большие критерии	Постоянная усталость (не менее 6 мес) или периодическая необъяснимая хроническая усталость, которая рецидивирует или имеет определенное начало и не является результатом недавних усилий. Не улучшается с отдыхом. Приводит к значительному снижению предыдущей нормальной активности пациента Исключение других заболеваний, которые могут вызвать хроническую усталость
Малые критерии (одновременно должны присутствовать как минимум 4 в течение 6 мес или дольше после появления усталости)	Нарушение памяти или концентрации внимания Дисфагия или боль при глотании Болезненные подмышечные или шейные лимфатические узлы Миалгия Полиартралгия Головная боль нового типа или измененной степенью тяжести Сон, не приносящий отдыха Дискомфорт после нагрузки длительностью >24 ч

временной связи повышает такую возможность. Сам инфекционный агент может быть выведен из организма, однако запущенные им механизмы могут вызывать клиническую картину СХУ. Кроме того, первоначальная инфекция могла протекать в скрытой форме или могла быть неверно диагностирована. Также на первый план уже после окончания непосредственно первичного инфекционного процесса могут выходить другие нарушения, способствующие поддержанию клинической картины СХУ, такие как нарушение питания, микробиоты, загрязнение воздуха.

В связи с вышесказанным в инструментальной диагностике СХУ на первый план выступает комплексная оценка окружающей среды пациента — экспертиза офиса, дома, машины. Необходимо проведение анализа воздушной среды на наличие загрязнителей, а также электромагнитного излучения, способного усилить симптомы СХУ или препятствовать разрешению симптоматики на фоне лечения. Желательно также проведение оценки питания пациента, в частности оценка продуктов питания на плесень — один из источников заражения.

Терапевтические подходы к СХУ

Терапевтический подход к СХУ сложен и требует сочетания различных методов. В отличие от многих неврологических расстройств в лечении СХУ первую строчку занимают нелекарственные методы. В первую очередь это дозированные физические нагрузки. Основной целью при подборе программы упражнений является профилактика ухудшения состояния пациента, оптимизация функциональных возможностей и стремление к улучшению качества жизни пациента [20]. Рассмотрим основные принципы, которых стоит придерживаться при составлении графика упражнений пациентам с СХУ:

— Определить приемлемый стартовый уровень нагрузки.
— Темп упражнений наращивается постепенно.
— Реалистичная постановка целей. Не следует сразу стремиться к уровню нагрузки, рекомендованному для здоровых людей, 30 мин в день не всегда достижимы для пациентов с СХУ. Иногда первостепенной задачей должны стать бытовые обязанности по дому.
— Дисциплина и регулярность: слишком интенсивная тренировка может отбросить пациента назад, лишь усиливая проявление заболевания, в то время как несколько пусть и незначительных по времени, но хорошо рассчитанных тренировок укрепят организм.
— Смена упражнений. Однообразные тренировки быстро становятся скучной обязанностью, в то время как разнообразные упражнения способствуют не только физическому оздоровлению, но и поднятию настроения. Также целесообразно чередовать группы мышц, которые задействованы в тренировках. Таким образом, важен индивидуальный план тренировок, основанный на предпочтениях и состоянии каждого конкретного пациента.
— Важность отдыха. Соотношение времени, затрачиваемого на тренировку и отдых, должно составлять 1:3. Таким образом, при 2-минутной нагрузке, скажем, на беговой дорожке, отдых и период восстановления должны составлять не менее 6 мин.

Другим важным методом лечения СХУ, доказавшим свою эффективность, является когнитивно-поведенческая терапия [21], которая включает терапию, основанную на принципах модификация поведения и когнитивной теории, направленной на усиление модификации мыслей и поведения, связанных с симптомами пациента [22]. Большинство протоколов, разработанных для лечения СХУ, основано на трех ключевых факторах: физические упражнения, контроль и преодоление стресса, связанного с болезнью, и когнитивная реструктуризация [23].

Медикаментозную терапию СХУ можно разделить на три блока: симптоматическую, этиологическую и поддерживающую. СХУ может сопровождаться выраженными болевыми, тревожными или инсомническими расстройствами, их купирование является важным фактором, влияющим на качество жизни пациентов. К этиологической терапии СХУ возможно отнести препараты, влияющие на серотонинергическую систему, активность которой, как было показано выше, снижается при СХУ. К таким препаратам относятся антидепрессанты. В частности, оптимальным будет выбор селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, так как они оказывают влияние на серотонинергическую систему, при этом не влияя на другие нейротрансмиттеры, что уменьшает спектр побочных эффектов этих препаратов [24, 25].

К поддерживающей терапии СХУ относится широкий спектр препаратов, которые могут оказывать влияние на звенья патогенеза, к которым относятся разного рода адаптогены и ноотропы, оказывающие влияние на функцию митохондрий, а также препараты, потенциально оказывающие влияние на иммунную дизрегуляцию. Было выявлено положительное влияние на СХУ добавления к терапии магния, цинка, селена, витаминов группы В, а также витаминов Е и D [9, 26] **(рис. 3, на цв. вклейке)**.

СХУ часто сопровождается психовегетативными симптомами, которые зачастую могут являться более инвалидизирующими, чем сама усталость, в связи с чем необходимо проводить их коррекцию. Препаратом для такой коррекции может быть тофизопам (Грандаксин). Он оказывает влияние на неспецифический тормозной медиатор — ГАМК, именно это обусловливает широкий спектр влияний — как на эмоциональную сферу (уменьшение тревоги, страха), так и на вегетативные функции (вегетостабилизирующий эффект) [27]. Также тофизопам не ухудшает когнитивные функции, что важно при выборе препарата для лечения СХУ, учитывая тот факт, что доминирующей жалобой пациентов трудоспособного возраста как раз может являться снижение концентрации внимания и памяти. Еще одним его достоинством является мягкий стимулирующий эффект, что также полезно в лечении астении. Препарат также обладает благоприятным профилем переносимости, что, несомненно, важно для лечения в амбулаторных условиях, а именно отсутствует седативный эффект, что крайне важно для работающих пациентов. Грандаксин отличается низкой токсичностью, в том числе отсутствием кардиотоксичности, что обусловливает возможность применения препарата у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Отсутствие миорелаксирующего эффекта в отличие от других транквилизаторов также полезно в случае СХУ, ведь этим пациентам необходимо выполнять физические упражнения с участием многих групп мышц. Грандаксин не требует титрации и оказывает лечебный эффект в самом начале применения. Таким образом, дозировка 50 мг 3 раза в день оказывается достаточной для достижения нужного терапевтического эффекта. И хотя масштабных исследований по применению грандаксина при СХУ не было, исходя из нашего опыта, этот препарат хорошо справляется

с возложенной на него задачей купирования психовегетативных проявлений СХУ [27].

Для корректного подбора терапии необходимо правильно выявлять триггеры и своевременно устранять их. При этом трудно переоценить важность восстановления нормальной микрофлоры кишечника. Если микробиота и не играет ключевой роли в возникновении СХУ, то ее нарушения точно могут способствовать ухудшению состояния. Также в терапии СХУ важна правильная диета, богатая питательными веществами и клетчаткой. Ценной рекомендацией является разнообразие рациона питания. Пищевая чувствительность чаще встречается у людей, которые едят одни и те же продукты снова и снова. Чем больше вы меняете положение вещей, тем выше вероятность, что вы получите все жизненно важные питательные вещества, необходимые для восстановления.

Очищение организма и окружающей среды также является залогом успешного лечения. При подтвержденных случаях инфекции необходимо провести полный курс иррадиации. Важно установить возможные источники загрязнения помещения, где вы проводите большую часть времени, а именно дом, офис, машина, и избавиться от них. Часто в роли загрязнителей в городской среде выступают наночастицы и тяжелые металлы, а также плесень, наличие которой, как мы говорили выше, может провоцировать развитие СХУ. Именно поэтому так важно избавиться от этих провоцирующих факторов, ведь если этого не сделать, то провокация будет повторяться снова и снова, стирая все достигнутые на фоне лечения результаты, или же, возможно, лечение вообще не будет приносить облегчения симптомов.

Таким образом, СХУ является многофакторным заболеванием, которое мы предлагаем рассмотреть с экологической точки зрения. Такой персонализированный подход согласуется и с патогенезом заболевания, и с уже известными провокаторами СХУ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Справочники MSD, Stephen Gluckman, глава Синдром хронической усталости, ред. 2018 г.
MSD manual, Stephen Gluckman, chapter chronic fatigue syndrome, 2018. (In Russ.).
https://www.msdmanuals.com/ru-ru/профессиональный/специальные-темы/синдром-хронической-усталости/синдром-хронической-усталости
2. Speight N. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: Review of history, clinical features, and controversies. *Saudi Journal of Medicine & Medical Sciences.* 2013;1(1):11-13.
3. Воробьева О.В. Синдром хронической усталости (от симптома к диагнозу). *Трудный пациент*. 2010;8(10):16-21.
Vorobyeva OV. Chronic fatigue syndrome (from symptom to diagnosis). *Trudnij Pazient.* 2010;8(10):16-21. (In Russ.).
4. Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness. Committee on the Diagnostic Criteria for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome; Board on the Health of Select Populations; Institute of Medicine. Washington (DC): National Academies Press (US); 2015 Feb. https://doi.org/10.17226/19012
5. Jason LA, Evans M, Porter N, Brown M, Brown A, Hunnell J, Anderson V, Lerch A, De Meirleir K, Friedberg F. The development of a revised Canadian myalgic encephalomyelitis chronic fatigue syndrome case definition. *Am J Biochem Biotechnol.* 2010;6(2):120-135.
6. Lim E-J, Ahn Y-C, Jang E-S, Lee S-W, Lee S-H, Son C-G. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME). Journal of Translational Medicine Lim et al. *J Transl Med.* 2020;18:100.
https://doi.org/10.1186/s12967-020-02269-0
7. Smith AK, Fang H, Whistler T, Unger ER, Rajeevan MS. Convergent genomic studies identify association of GRIK2 and NPAS2 with chronic fatigue syndrome. *Neuropsychobiology.* 2011;64:183-194.
https://doi.org/10.1159/000326692
8. Billing-Ross P, Germain A, Ye K, Keinan A, Gu Z, Hanson MR. Mitochondrial DNA variants correlate with symptoms in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *J Transl Med.* 2016;14:19. Published 2016 Jan 20.
https://doi.org/10.1186/s12967-016-0771-6
9. Maric D, Brkic S, Tomic S, Novakov Mikic A, Cebovic T, Turkulov V. Multivitamin mineral supplementation in patients with chronic fatigue syndrome. *Med Sci Monit.* 2014;20:47-53. Published 2014 Jan 14.
https://doi.org/10.12659/MSM.889333
10. Schlauch KA, Khaiboullina SF, De Meirleir KL,, Rawat S, Petereit J, Rizvanov AA, Blatt N, Mijatovic T, Kulick D, Palotás A, Lombardi VC. Genome-wide association analysis identifies genetic variations in subjects with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Transl Psychiatry.* 2016;6(2):e730. Published 2016 Feb 9.
https://doi.org/10.1038/tp.2015.208
11. Perez M, Jaundoo R, Hilton K, Del Alamo A, Gemayel K, Klimas NG, Travis JA, Craddock TJA, Nathanson L. Genetic Predisposition for Immune System, Hormone, and Metabolic Dysfunction in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Pilot Study. *Front Pediatr.* 2019;7:206. Published 2019 May 24.
https://doi.org/10.3389/fped.2019.00206
12. Neri S, Pistone G, Saraceno B, Pennisi G, Luca S, Malaguarnera M. L-carnitine decreases severity and type of fatigue induced by interferon-alpha in the treatment of patients with hepatitis C. *Neuropsychobiology.* 2003;35:94-97.
https://doi.org/10.1159/000070016
13. Filler K, Lyon D, Bennett J, McCain N, Elswick R, Lukkahatai N, Saligan LN. Association of Mitochondrial Dysfunction and Fatigue: A Review of the Literature. *BBA Clin.* 2014;1:12-23.
https://doi.org/10.1016/j.bbacli.2014.04.001
14. Booth NE, Myhill S, McLaren-Howard J. Mitochondrial dysfunction and the pathophysiology of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *Int J Clin Exp Med.* 2012;5(3):208-220.
15. Cope H, Mann A, Pelosi A, David A. Psychosocial risk factors for chronic fatigue and chronic fatigue syndrome following presumed viral illness: a case-control study. *Psychol Med.* 1996;26(6):1197-1209.
https://doi.org/10.1017/s0033291700035923
16. Chen R, Liang FX, Moriya J, Yamakawa J, Sumino H, Kanda T, Takahashi T. Chronic fatigue syndrome and the central nervous system. *J Int Med Res.* 2008;36(5):867-874.
https://doi.org/10.1177/147323000803600501
17. Fernández AA, Martín AP, Martínez MI, Bustillo MA, Hernández FJB, de la Cruz Labrado J, Díaz-Delgado Peñas R, Rivas EG, Delgado CP, Redondo JR, Giménez JRR. Chronic fatigue syndrome: aetiology, diagnosis and treatment. *BMC Psychiatry.* 2009;9(suppl 1):1. Published 2009 Oct 23.
https://doi.org/10.1186/1471-244X-9-S1-S1
18. Fukuda K, Straus S, Hickie I, Sharpe M, Dobbins J, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med.* 1994;121:953-959.
https://doi.org/10.7326/0003-4819-121-12-199412150-00009
19. Barbado Hernández F, Gómez Cerezo J, López Rodríguez M, Vázquez Rodríguez J. The chronic fatigue syndrome and its diagnosis in internal medicine. *An Med Int.* 2006;23:238-244.
20. Wallman K, Morton A, Goodman C, Grove R: Exercise prescription for individuals whit chronic fatigue syndrome. *MJA.* 2005;183:142-143.
https://doi.org/10.4321/s0212-71992006000500009
21. Baker R, Shaw EJ. Diagnosis and management of chronic fatigue syndrome or myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy): summary of NICE guidance. *BMJ.* 2007;335(7617):446-448. Review.
https://doi.org/10.1136/bmj.39302.509005.ae

22. Sharpe M. Cognitive behavior therapy for functional somatic complaints: The example of chronic fatigue syndrome. *Psychosomatics.* 1997;38:356-362. https://doi.org/10.1016/s0033-3182(97)71443-9

23. Deale A, Chalder T, Marks I, Wessely S. Cognitive behavior therapy for the chronic fatigue syndrome: A randomized controlled trial. *Am J Psychiatry.* 1997;154:408-414. https://doi.org/10.1176/ajp.154.3.408

24. Salamone JD, Correa M. The mysterious motivational functions of mesolimbic dopamine. *Neuron.* 2012;76(3):470-485. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.10.021

25. Behan PO, Haniffah BAG, Doogan DP, Loudon M. A Pilot Study of Sertraline for the Treatment of Chronic Fatigue Syndrome, Clinical Infectious Diseases. 1994;18(suppl 1):1. https://doi.org/10.1093/clinids/18.Supplement_1.S111

26. Earl KE, Sakellariou GK, Sinclair M, Fenech M, Croden F, Owens DJ, Tang J, Miller A, Lawton C, Dye L, Close GL, Fraser WD, McArdle A, Beadsworth MBJ. Vitamin D status in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a cohort study from the North-West of England. *BMJ Open.* 2017;7(11):e015296. Published 2017 Nov 8. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-015296

27. Дюкова Г.М., Саксонова Е.В., Голубев В.Л. Грандаксин в неврологической практике (мультицентровое исследование). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2009;109(9):44-48.
Diukova GM, Saksonova EV, Golubev VL. Grandaxin in neurological practice *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova.* 2009;109(9):44-48. (In Russ.).

Поступила 12.02.2021
Received 12.02.2021
Принята к печати 18.02.2021
Accepted 18.02.2021