Федеральное государственное бюджетное образовательное

учреждение высшего образования

«Санкт-Петербургский государственный университет»

Направление медицина

Кафедра патологии

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

на тему:

**КЛИНИКО-ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СИНДРОМА ХРОНИЧЕСКОЙ УСТАЛОСТИ КАК**

**НЕЙРОИММУННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ**

Выполнила студентка

15.С08-м (608) группы

Рябкова Варвара Александровна

Научный руководитель:

зав. кафедрой патологии, к.м.н., доцент

Чурилов Леонид Павлович

Санкт-Петербург

2021

**Оглавление**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | Стр. |
|  | Перечень условных обозначений и символов | 3 |
|  | Введение | 4 |
|  | Глава 1. Обзор литературы | 7 |
| 4. | Глава 2. Материалы и методы | 42 |
| 5. | Глава 3. Результаты исследования | 52 |
| 6. | Заключение | 67 |
| 7. | Выводы | 75 |
| 8. | Список литературы | 77 |
| 9. | Благодарности | 88 |
| 10. | Приложения | 89 |

**Перечень условных обозначений**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **CDC** | – | Centers for Disease Control and Prevention |
| **COVID-19** | – | COronaVIrus Disease 2019 |
| **DSQ-2** | – | DePaul Symptoms Questionnaire-2 |
| **HADS** | – | Hospital Anxiety and Depression Scale |
| **ЛДФ** | – | лазерная доплеровская флоуметрия |
| **МКБ** | – | международная классификация болезней |
| **МЭ** | – | миалгический энцефаломиелит |
| **СХУ** | ‒ | синдром хронической усталости |
| **ПОТС** | – | синдром постуральной ортостатической тахикардии |

**Введение**

Миалгический энцефаломиелит или синдром хронической усталости (МЭ/СХУ) – это хроническое приобретенное заболевание, характеризующееся патологической усталостью, общим недомоганием, усугублением усталости вплоть до изнеможения после физического или умственного усилия, продолжающимся иногда более 24 часов (т.н. постэксерциональное истощение), неосвежающим сном, когнитивными нарушениями, болевыми синдромами, нейроэндокринными нарушениями, иммунной дисфункцией и дисфункцией вегетативной нервной системы (дизавтономией)[1]. На сегодняшний день данное заболевание рассматривается как отдельная нозологическая единица. Существуют диагностические критерии, позволяющие отличить МЭ/СХУ от функциональных (реактивных) астенических состояний, которые гораздо более распространены в популяции, имеют совершенно иной прогноз и требуют иного подхода со стороны врача[2]. Согласно последним данным, распространённость МЭ/СХУ составляет 0,89%[3]. Актуальность настоящей работы, обусловленная довольно высокой частотой заболевания, которое поражает в основном людей молодого и среднего возраста и нередко приводит к частичной или полной утрате трудоспособности, дополнительно выросла в связи с тем, что сегодня медицинское сообщество столкнулось с сохранением у большого числа пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 разнообразных симптомов, первое место среди которых занимают именно усталость, дисфункция вегетативной нервной системы и нарушение когнитивных функций, что характерно и для МЭ/СХУ, в большинстве случаев также развивающегося после перенесенных инфекционных заболеваний. Отсутствие точных лабораторных и инструментальных методов диагностики МЭ/СХУ напрямую связано с тем, что вопрос этиологии заболевания до сих пор остается спорным, а значительные различия в подходах к его лечению в разных странах в значительной степени обусловлены акцентированием внимания на каком-то одном из множества возможных звеньев патогенеза МЭ/СХУ, значимость каждого из которых и их взаимосвязь требуют дальнейшего изучения. На сегодняшний день большинство исследователей согласны, что в патогенезе МЭ/СХУ важную роль играют иммунная дисфункция и нарушения со стороны центральной и периферической (преимущественно вегетативной) нервной системы.[4].

**Цель исследования:**

Изучить клинико-патофизиологические проявления миалгического энцефаломиелита/синдрома хронической усталости, в том числе развившегося после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19, с целью совершенствования диагностики этого заболевания и патогенетического обоснования его лечения

**Задачи исследования:**

1. Определить соответствие больных, подозревающих у себя МЭ/СХУ и больных c сохраняющимися более 12 недель после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 симптомами, диагностическим критериям МЭ/СХУ;
2. Оценить наличие, характер и силу связи между различными симптомами МЭ/СХУ и выраженностью усталости в указанных группах;
3. Провести первичное выявление тревоги и депрессии в указанных группах при помощи госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) и оценить наличие, характер и силу связи между тяжестью тревожной/депрессивной симптоматики и выраженностью усталости;
4. Провести анализ результатов первичного иммунологического обследования пациентов с МЭ/СХУ и сделать вывод о наличии или отсутствии иммунной дисфункции у пациентов данной группы;
5. На основании проведения активной ортостатической пробы изучить распространенность постуральной ортостатической тахикардии у больных МЭ/СХУ, в том числе постковидного происхождения, как маркера вегетативной дисфункции.
6. Оценить динамические характеристики микроциркуляции в указанных группах на основании проведения лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) и сравнения спектрально-частотных параметров ЛДФ-сигнала, дабы судить о наличии или отсутствии нарушений микроциркуляции в исследуемых группах.

*Работа поддержана грантом Правительства РФ (договор № 14.W03.31.0009 от 13.02. 2017 г.) о выделении гранта для государственной поддержки научных исследований, проводимых под руководством ведущих учёных.*

**Глава 1***.* **Обзор литературы**

* 1. **Миалгический энцефаломиелит/синдром хронической усталости: история изучения заболевания и его место в Международной классификации болезней**

МЭ/СХУ – общий термин для миалгического энцефаломиелита и синдрома хронической усталости. Несмотря на то, что существуют отдельные клинические определения и наборы диагностических критериев для каждого из этих двух заболеваний, однако их объединяет практически полное сходство симптомов и неизвестная этиология[5]. В связи с этим в большинстве определений, разработанных за последние двадцать лет, фигурирует объединенный термин МЭ/СХУ. В то же время некоторые авторы несогласны с тем, что МЭ и СХУ – это обозначения одной и той же нозологической единицы[6].

Нередко историю МЭ/СХУ начинают вести с 1934 года, когда вспышка неизвестного заболевания была зарегистрирована в Лос-Анджелесе[7]. Однако еще в 1869 году американский психиатр и невролог Джордж Миллер Бирд (1839-1883) ввел понятие «нейроциркуляторная астения»[8]. Учащенное сердцебиение, потливость, холодные и липкие ладони и подошвы, тревога, депрессия, избыточная утомляемость, желудочный дискомфорт, внезапные эпизоды диареи были описаны как наиболее характерные симптомы данного состояния. Главная особенность – крайняя скудость объективных данных при выраженных субъективных симптомах. Термины «солдатское сердце» или «синдром Да Коста» использовались в конце XIX века для описания этого нарушения здоровья, когда оно возникало у военных, принимавших участие в боевых действиях. Интересно, что сам J. M. D'Acosta обратил внимание и на тот факт, что у многих солдат пульс быстро и выраженно изменялся при изменении положения тела в пространстве. Это состояние послужило основой для современной концепции постуральной ортостатической тахикардии[8]. Если же посмотреть на историю медицины не через призму евроамериканоцентризма, то описания подобного заболевания как «упадка энергии «цы» можно найти еще в античных китайских медицинских трактатах. В XVIII веке оно (в неотделённом от симптомов истерии виде) фигурировало в трудах европейских медиков как «ипохондрия»[9].

В XX веке было отмечено около 70 вспышек неизвестного заболевания, которое было задокументировано под разными названиями («атипичный/абортивный полиомиелит», «заболевание, напоминающее полиомиелит», «доброкачественный миалгический энцефаломиелит», «эпидемическая нейромиастения» и даже «исландская болезнь») [10] . Наиболее известные из таких вспышек – в окружной больнице Лос-Анджелеса (1934), в госпитале Royal Free в Лондоне (1955), в городе и общине Акюрейри в Исландии (1948), в городе Тапануи в Новой Зеландии (1984), в районе озеро Тахо в штате Невада (1984) [8,10]. Описания могут отличаться в деталях, но основные симптомы совпадают – это общее недомогание, выраженное усугубление усталости после физической нагрузки, повышение температуры (чаще до субфебрильных цифр), чувствительные лимфоузлы, проблемы со сном, боли в горле и мышцах, а также разнообразные проявления энцефаломиелита, включающие головные боли, головокружение, когнитивные симптомы (такие как спутанность мыслей, депрессия, снижение памяти), дисфункция вегетативной нервной системы, наиболее ярко проявляющаяся в изменении вазомоторных реакций, нарушения общей чувствительности[5]. Из всех терминов, применяемых для обозначения этого состояния, наибольшую распространенность получил «миалгический энцефаломиелит». Слово «доброкачественный» было удалено из этого названия в связи с тем, что заболевание сильно нарушало трудоспособность пациентов[5].

Несмотря на то, что причина заболевания не была выяснена, преобладало мнение об его инфекционной природе, что нашло отражение в названиях, под которыми оно появлялось в печатных источниках в 80-х годах («хроническая инфекция вирусом Эпштейна-Барр», «синдром поствирусной астении», «хроническая форма мононуклеоза»). В 1988 году недостаточные доказательства однозначной связи с каким-либо вирусом и множественные спорадические случаи привели к тому, что Центрами по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) был предложен новый термин – синдром хронической усталости[11].

Начиная с 90-х годов эпидемические случаи МЭ/СХУ встречаются все реже, и у абсолютного большинства пациентов диагностируется спорадическая форма[3]. С 2000 года описано только две вспышки заболевания: в 2003 году в Гонконге (КНР) в связи с эпидемией Severe acute respiratory syndrome (SARS)[12] и в 2004 году в Бергене (Норвегия) в связи с водной вспышкой лямблиоза[13].

Термин «миалгический энцефаломиелит» появился в МКБ 8-го пересмотра (код 323), в разделе «болезни нервной системы»[14]. В МКБ 9 «доброкачественный миалгический энцефаломиелит» представлен в алфавитном указателе со ссылкой на код 323.9 («энцефалиты, вызванные неуточненной причиной»)[15]. В то же время, в 1988 году после разработки Centers for Disease Control and Prevention (CDC) стандартного определения случая и присвоения заболеванию названия «синдром хронической усталости», этот термин был включен в МКБ-9 под кодом 780.71 в раздел «*Симптомы*, признаки и плохо определенные состояния». В МКБ-10 «синдром хронической усталости» не был включен как отдельный кодируемый термин – вместо этого в классе болезни нервной системы была создана в отдельной рубрике G93 «Другие поражения головного мозга» подрубрика G93.3 “Синдром утомляемости после перенесенной вирусной болезни”.[16]«Доброкачественный миалгический энцефаломиелит» указан как включенный диагностический термин в этой подрубрике (слово «доброкачественный» отсутствует в англоязычной версии МКБ-10).

Наконец, в МКБ 11, переход на которую рекомендован Всемирной организацией здравоохранения с 1 января 2022 года, отдельный код Post-viral fatigue syndrome (“Синдром усталости/утомляемости после вирусной инфекции”) сохранен (8E49), но расположен в рубрике «Другие нарушения нервной системы» (т.к. рубрика «Другие поражения головного мозга» удалена), и в качестве включенных диагностических терминов для этого кода теперь указан не только «доброкачественный миалгический энцефаломиелит», но и «синдром хронической усталости»[17].

**1.2 Разработка определения случая МЭ/СХУ и диагностических критериев заболевания**

Так как термин «миалгический энцефаломиелит» был предложен раньше, исторически первым считается определение, данное A.M. Ramsay в 1988 году[18]. Однако его книга скорее предлагает описание симптомов заболевания и его этиологии (как представлял ее автор), без указания на то, каких и сколько симптомов нужно для установления диагноза. Интересно, что «усталость» как таковая отсутствует среди основных симптомов, упоминаемых Ramsay[3] . Вместо этого он указывает на «мышечную утомляемость», которая возникает после минимальной физической нагрузки, продолжается от трех до пяти дней и сопровождается объективным снижением мышечной силы. Уже в этой работе есть упоминание об одном из ключевых симптомов МЭ/СХУ – т.н. постэксерциональном истощении (post-exertional malaise). В частности, Ramsay пишет, что в период ремиссии больные могут иметь нормальную мышечную силу, и в этом случае повторное ее определение должно быть проведено после физической нагрузки. Среди дополнительных симптомов автор упоминает мышечную боль, неловкость при выполнении простых движений, таких как «повернуть ключ в замке», нарушения циркуляции крови (холодные конечности, повышенная чувствительность к изменению температуры), когнитивные симптомы (нарушения памяти, концентрации, эмоциональная лабильность, сложности в завершении цепочки размышлений, внезапные остановки в середине предложения, склонность путать слова – «дверь» вместо «стол» и т.д.), повышенная чувствительность к шуму, нарушения сна и функций вегетативной нервной системы (повышенная эпизодическая потливость, ортостатическая тахикардия, учащение мочеиспускания). Ramsay указывал на то, что практически всегда начало заболевания связано с воздействием инфекционного агента. Также важно отметить, что депрессию данный автор относил к критериям исключения.

Как было сказано выше, в 1988 году CDC предложили первое клиническое определение СХУ, а также диагностические критерии для использования в клинической практике и при проведении научных исследований[19]. Согласно этим критериям, известным как критерии Холмса/CDC 1988, больной должен отмечать на протяжении как минимум 6 месяцев постоянную или рецидивирующую изнурительную усталость, которая не проходит после ночного сна. Помимо этого необходимо наличие как минимум 8 из 11 малых симптомов, включающих повышение температуры тела 37.1-38.2 С или озноб, боль в проекции лимфатических узлов в области шеи или подмышечной области, общую мышечную слабость, продолжительную (24 часа или более) генерализованную усталость после физической нагрузки такого уровня, который пациент легко переносил до болезни, головную боль нового типа или более выраженную чем до болезни, мигрирующую артралгию без покраснения или припухлости суставов, мышечную боль, нейропсихические жалобы (одно или более из следующего: светобоязнь, транзиторные скотомы, забывчивость, повышенная раздражительность, спутанность мыслей, невозможность сосредоточиться, затруднение мышления, депрессия), нарушения сна (гиперсомния или инсомния) и внезапное быстрое развитие заболевания с возникновением основного симптомокомплекса за несколько часов или дней. Также требовалось, чтобы больной испытывал снижение повседневного функционирования как минимум на 50% по сравнению с преморбидным уровнем. Наконец, диагноз мог быть установлен только после исключения других заболеваний, которые способны вызывать схожие симптомы (среди них были перечислены онкологические и аутоиммунные заболевания локализованные инфекции (такие как вялотекущие неспецифические гнойно-воспалительные заболевания), хронические или подострые бактериальные заболевания (такие как эндокардит, болезнь Лайма или туберкулез), грибковые заболевания (такие как гистоплазмоз, бластомикоз или кокцидиомикоз), паразитарные заболевания (такие как токсоплазмоз, амебиаз, лямблиоз и гельминтозы), заболевания, сопровождающие ВИЧ инфекцию на стадии СПИДа, хроническое использование больших транквилизаторов, лития или антидепрессантов, хронические воспалительные заболевания (такие как саркоидоз, гранулематоз Вегенера или хронический гепатит), нейромышечные заболевания (такие как рассеянный склероз или миастения), эндокринные заболевания (такие как гипотиреоз, болезнь Аддисона, синдром Кушинга или сахарный диабет), зависимость от наркотических веществ и алкоголя, побочные эффекты токсических веществ (таких как химически растворители, пестициды или тяжелые металлы) или иные известные хронические заболевания легких, желудочно-кишечного тракта, печени, почек или крови. По мере того, как критерии Холмса начали применяться в клинической и исследовательской практике, стало ясно, что возникают многочисленные несоответствия в их интерпретации. Другая причина для беспокойства состояла в том, что требование восьми и более малых симптомов могло способствовать к отбору пациентов со скрыто протекающими психическими заболеваниями. В частности, в одном исследовании больные, имеющие различные симптомы, при которых не выявлялась соматическая патология, были разделены на группы с возрастающим числом таких симптомов[20]. Оказалось, что число симптомов коррелирует с частотой обнаружения психической патологии.

Несколько лет спустя, в 1994 году, международная группа разработала пересмотренные критерии для синдрома хронической усталости (критерии Fukuda et al)[21], которые на 2013 год являлись самыми цитируемыми в литературе и наиболее валидизированными[22]. Согласно этому определению, пациент должен отмечать на протяжении 6 и более месяцев постоянную или рецидивирующую усталость, которая имела определенное начало (т.е. не присуща больному с детства), не является следствием истощающих нагрузок, не облегчается значительно после отдыха и привела к значительному снижению преморбидного уровня профессиональной, образовательной, социальной и личной деятельности. В данных критериях было снижено число дополнительных симптомов до 4 из 8 (значительное нарушение краткосрочной памяти или концентрации внимания, боли в горле, чувствительные лимфатические узлы, мышечная боль, полиартралгии без покраснения или припухлости суставов, головная боль нового типа или выраженности, неосвежающий сон и постэксерциональное истощение, которая продолжается более 24 часов). В качестве критериев исключения авторы указывают «другие подозреваемые или находящиеся в активной фазе заболевания», отдельно указывая на большое депрессивное расстройство с меланхолическими или психотическими чертами (но не большое депрессивное расстройство как таковое), биполярное расстройство, психотические расстройства, деменцию, расстройства пищевого поведения, злоупотребление психоактивными веществами и тяжелое ожирение (ИМТ>40). Однако, как оказалось, и данные критерии не смогли полностью преодолеть недостатки, отмеченные для критериев Холмса. При сравнении с критериями Холмса оказалось, что критерии Fukuda отбирают большее число пациентов, с меньшим числом симптомов и менее выраженным нарушением функционирования в повседневной жизни из-за болезни. Однако процент больных, соответствующих критериям включения, у которых имелись психические заболевания, не отличался для критериев Холмса и Fukuda[23].

Так как по Fukuda требуется только наличие четырех критериев из возможных восьми, некоторые ключевые симптомы МЭ/СХУ, такие как постэксерциональное истощение, нарушения концентрации и памяти, оказываются необязательными для соответствия критериям. Помимо этого, отмечалось, что сами критерии сформулированы расплывчато и отсутствуют указания по их интерпретации и применению в клинической практике как диагностического инструмента. В 2003 году было разработано клиническое определение, в котором использовался термин «МЭ/СХУ»[24]. В отличие от критериев Fukuda, эти критерии, известные как Канадское клиническое определение МЭ/СХУ или Канадские критерии, требовали обязательного наличия нескольких ключевых симптомов МЭ/СХУ. Авторы также представили пояснение к критериям, в котором содержалась информация по применению разработанного инструмента в клинической практике. Последующие исследования показали, что Канадские критерии отбирают пациентов с более тяжелым течением МЭ/СХУ, чем критерии Fukuda , что в частности отражалось на показателях как физического, так и психического здоровья по шкалам опросника качества жизни SF-36[20].

Как уже упоминалось выше, достаточно распространена точка зрения, согласно которой нельзя ставить знак равенства между МЭ и СХУ только по причине «перекреста» симптомов. Ее приверженцы говорят о том, что МЭ – это нейромышечное заболевание, несколько раз описанное в медицинской литературе в период между 1938 и 1993 годами, в то время как СХУ – недостаточно четко определенный термин, применямый для обозначения гетерогенной группы пациентов с хронической усталостью как основной жалобой[25]. Некоторые из специалистов, вовлеченных в процесс создания Канадских критериев, а также другие ученые и клиницисты из Австралии, Бельгии, Великобритании, Ирландии, Италии, Канады, Латвии, Новой Зеландии, Норвегии, США, Чили, Южной Кореи и Японии опубликовали в 2011 году новые критерии, которые получили название «Критерии миалгического энцефаломиелита международного консенсуса»[26]. Это было сделано с целью выделить из группы МЭ/СХУ более однородную подгруппу пациентов. Авторы сделали акцент на нейровоспалении как главном звене патогенеза МЭ/СХУ и следовательно – на неврологической симптоматике. Результаты в сравнении с критериями Fukuda оказались сходны с результатами, полученными для Канадских критериев: новые критерии отбирали пациентов с более выраженным нарушением физического функционирования и психиатрической коморбидностью. В работе 2019 года Twisk сравнил Критерии международного консенсуса с первоначальным описательным определением МЭ, данным Ramsay. Оказалось, что несмотря на то, что оба определения ставят акцент на неврологических симптомах (включающих когнитивные, вегетативные и сенсорные нарушения), новые критерии делают обязательными для диагноза симптомы, которые рассматривались как опциональные в определении Ramsay (проявления вегетативной и иммунной дисфункции), а мышечную утомляемость или пост-нагрузочную мышечную слабость, которую Ramsay указывал как самую важную характеристику МЭ, относят в разряд опциональных симптомов[25].

Таким образом, ни одни из диагностических критериев не лишены недостатков: одним из основных слабых мест критериев Fukuda является их политетичность (т.е. согласно этим критериям заболевание определяется множественными симптомами, и ни один их них не является обязательным). Вследствие этого не исключается ситуация, когда клинический случай, при котором отсутствуют ключевые симптомы заболевания, все же будет ложноположительно классифицирован как МЭ/СХУ[27]. Попытка преодолеть этот недостаток предпринята при создании Канадских критериев и Критериев международного консенсуса. Однако увеличение числа обязательных критериев привело к отбору пациентов с более выраженными нарушением физического функционирования и коморбидной психической патологией. В 2016 году Институтом медицины США были предложены новые критерии, включающие только ключевые симптомы МЭ/СХУ и клиническое определение заболевания. Был также предложен термин «болезнь системной непереносимости нагрузки» (*systemic exertion intolerance disease (SEID))* как альтернатива ранее используемому названию[5]. Для диагностики требуется соответствие четырем критериям: значительное снижение или нарушение способности поддерживать преморбидный уровень профессиональной, образовательной, социальной или личной активности; постэксерциональное истощение; неосвежающий сон; и как минимум один симптом из двух следующих классов: когнитивные нарушения или ортостатическая непереносимость[5]. При сравнении этих критериев с описанными выше было обнаружено, что Критерии Института медицины США отбирают приблизительно то же число больных, что и критерии Fukuda (88 и 92% соответственно), что значительно больше, чем Критерии канадского консенсуса (76%) и Критерии международного консенсуса (60%)[27]. Важно отметить, что в отличие от критериев Fukuda, Критерии института медицины США рассматривают большинство других заболеваний как возможные коморбидные состояния, а не как альтернативный диагноз, исключающий МЭ/СХУ. Авторы указывают, что если любое иное диагностированное заболевание не может объяснить всех симптомов пациента, или если лечение этого заболевания не приводит к облегчению всех симптомов, то его следует рассматривать как коморбидное и дополнительный диагноз СХУ правомерен[5]. Однако такой подход привел к тому, что 47% пациентов с классической меланхолической депрессией и 24-27% пациентов с большим депрессивным расстройством были классифицированы как МЭ/СХУ[28]. Таким образом, еще раз было подтверждено, что набор ключевых симптомов МЭ/СХУ, указанный Институтом медицины США, не является строго специфичным для этого заболевания. Jason et al указывают на возможные последствия такой неверной классификации для научных исследований, посвященных разработке лечебных стратегий при МЭ/СХУ[28]. Если в такие исследования, приводящиеся с целью изучения эффективности, например, когнитивно-поведенческой терапии, войдет большое количество участников, которые на самом деле страдают не МЭ/СХУ, а реккурентным депрессивным расстройством, то это может стать причиной получения неверных результатов, а значит – потенциального внедрения в клиническую практику подходов, неэффективных при истинном МЭ/СХУ

**1.3. Современные представления об этиологии и патогенезе миалгического энцефаломиелита/синдрома хронической усталости**

Этиология и патогенез МЭ/СХУ до настоящего времени остаются неустановленными и по разному трактуются исследователями и врачами разных специальностей (включая терапевтов, психиатров, эндокринологов, иммунологов, диетологов), а также в различных странах[29]. Не смотря на то, что с начала 1990-х годов было опубликовано несколько тысяч работ о результатах исследований типа «случай-контроль», направленных на выявление причины или основных факторов риска МЭ/СХУ, какой-либо значительный успех в этом направлении не был достигнут, что связывают с отличиями в критериях диагностики, используемых разными авторами; гетерогенностью внутри самого заболевания; малыми размерами выборок; отсутствием во многих случаях стандартизации проведения той или иной методики исследования[30]. В свете этого обязательным условием прогресса в области изучения клинической патофизиологии МЭ/СХУ является воспроизводимость результата при повторении исследования несколькими независимыми группами ученых[30].

Согласно традиционной точке зрения на проблему, развитию МЭ/СХУ в основном предшествует воздействие на организм некоторого повреждающего фактора, в качестве которого часто выступают инфекционные агенты[31]. Согласно Г.Селье факторы, реально или потенциально угрожающие гомеостазу организма, либо просто неожиданные, нарушающие рутинный стереотип - являются стрессорами. К ним могут быть отнесены и инфекционные агенты[32]. В связи с этим некоторые авторы относят МЭ/СХУ к группе «болезней первично нарушенной адаптации», которые связаны с дефектом стартовых механизмов стресса[33].

Предложено несколько различных теорий патогенеза МЭ/СХУ. В действительности все эти теории могут отражать некоторые проявления МЭ/СХУ, но, видимо, по отдельности не дают полного представления о заболевании [29]. Ввиду этого, в обзорных статьях, посвященных МЭ/СХУ, зарубежных авторов, опубликованных в последние годы, раздел, касающийся этиологии и патогенеза заболевания, представляет собой перечисление обнаруженных отклонений от нормы на разных уровнях организации живой материи - от молекулярных путей и клеточных органелл до функции основных регуляторных систем организма (нервной, эндокринной, иммунной) - без указания на какой-либо элемент патогенеза как на ключевой и без попытки выстроить причинно-следственные связи, которые, по сути, и составляют понятие «патогенез».[1,7,34].

Длительное время основное внимание уделялось поиску инфекционного агента, предположительно вызывающего МЭ/СХУ. Это было связано как с тем, что на протяжении XX века, как упоминалось выше, возникало несколько эпидемических вспышек заболевания, так и с тем, что МЭ/СХУ часто возникает у населения на территориях, эндемичных для таких инфекционных заболеваний как болезнь Лайма, лихорадка Q, болезнь Росс-Ривер и др. [35]. Когда МЭ/СХУ стал наблюдаться в большинстве случаев как спорадическое заболевание, исследователи обратили внимание на то, что оно часто диагностируется в период после перенесенной острой инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр, вирусом гриппа, парвовирусом B19, энтеровирусами Коксаки В, вирусами герпеса 6, 7 типов, Brucella spp., Borrelia spp., Coxiella burnetti, Micoplasma spp. и Chlamydia pneumoniae[36]. В дебюте СХУ пациенты часто предъявляют жалобы на гриппоподобные симптомы, такие как головная боль, боль в горле, лихорадка, болезненность лимфатических узлов, миалгия и артралгия. В проспективных когортных исследованиях было показано, что после перенесенного инфекционного мононуклеоза, болезни Росс-Ривер, лихорадки Q, лямблиоза и парвовирусной инфекции до 11% пациентов могут испытывать пост-инфекционную усталость, соответствующую. критериям МЭ/СХУ [1]. В то же время какие- либо признаки продолжающегося инфекционного процесса (наличие самого микроорганизма или его генетического материала), при этом не выявляются[30]. Часто присутствующая связь начала заболевания с перенесенной вирусной инфекцией возбуждает в научной среде интерес к роли, отводимой в его патогенезе антивирусным молекулярным путям. Один из ключевых интерферон-индуцируемых антивирусных путей врожденной иммунной системы связан с активацией системы рибонуклеазы L в ответ на детекцию патоген-ассоциированных молекулярных паттернов[7]. В активированной форме РНКаза L расщепляет все молекулы РНК в клетке, что приводит к аутофагии и апоптозу. При МЭ/СХУ в этом молекулярном пути наблюдаются разнообразные нарушения: повышенная активность РНАказы L с одной стороны и ее фрагментация с другой[37].

Причинный фактор необходим для развития болезни, но никогда не бывает достаточным ее условием: важны комбинация других условий и состояние реактивности организма. Их взаимодействие определяет патогенез болезни[33]. Предполагая роль инфекционных агентов как причинных факторов МЭ/СХУ, исследователи не могли обойти стороной вопрос особенностей иммунологической реактивности больных, т.к. очевидно, что необходимо наличие неких дополнительных условий, чтобы после инфекционного заболевания, которое у абсолютного большинства индивидов благополучно разрешается, возник бы МЭ/СХУ. Однако несмотря на всю логичность данного предположения, на сегодняшний день ведущие специалисты в этой области вынуждены констатировать, что отклонения со стороны иммунной системы, выявляемые у пациентов с МЭ/СХУ, крайне разнообразны, неспецифичны для МЭ/СХУ и неустойчивы, склонны изменяться с течением времени[1]. К наиболее воспроизводимым иммунологическим отклонениям относят cнижение функции NK клеток, принимающих участие в обеспечении врожденного противонфекционного и противоопухолевого иммунитета[4]. Нарушение их функции коррелирует при МЭ/СХУ с тяжестью симптомов и когнитивными нарушениями, однако является неспецифическим признаком, т.к. также встречается при ревматоидном артрите, системной красной волчанке, рассеянном склерозе, ВИЧ-инфекции, онкологических заболеваниях, большом депрессивном расстройстве, курении и депривации сна[1]. Приводимая в литературных источниках информация об изменениях в цитокиновом профиле и в популяционном составе Т-лимфоцитов при этом недуге крайне противоречива [1,7,30,38–40], что может отражать гетерогенность СХУ и/или динамичность иммунологической дисфункции при этом заболевании.

Нарушения со стороны иммунной системы затрагивают и аутоиммунную реактивность[41]. Антинуклеарные антитела обнаруживались у 13-68% пациентов, антитела к двуспиральной ДНК в 12% случаев, антитела против эндотелиальных клеток и нейронов в 30% и 16% случаев соответственно[7]. Привлекают интерес ученых аутоантитела против рецепторов вегетативной нервной системы. Однако противоречивость результатов отмечена и здесь – по сравнению со здоровыми индивидами Tanaka и соавт обнаружили повышение титра антител к мускариновым ацетилхолиновым рецепторам у 53% больных МЭ/СХУ[42]. Наличие этих антител коррелировало с мышечной слабостью и некоторыми когнитивными нарушениями. У 15% больных эти же авторы выявили аутоантитела к мю-опиоидным рецепторам[42]. В то же время Lobel et al среди аутоантител ко всем подтипам мускариновых ацетнилхолиновых и бета- адренергических рецепторов выявили у больных статистически значимое повышение титров аутоантител к мускариновым ацетилхолиновым рецепторам 3,4, 5 подтипов и бета-адрегинерическим рецепторам 1 и 2 подтипов[43]. При этом более половины пациентов имели повышение уровня аутоантител к более чем одному рецептору из этой группы, что неудивительно, учитывая, что имеется гомология 40-70% в структуре упомянутых рецепторов. Л.П. Чурилов и О.В. Даниленко, пользуясь Канадскими критериями МЭ/СХУ, определяли при клинически значимой хронической усталости разной этиологии (после инфекции вирусами группы герпеса, после тяжелых длительных стрессов, либо идиопатической) отклонения иммунореактивности по уровням аутоантител к нервной ткани и различным антигенам внутренних органов с интерпретацией результатов по методу проф. А.Б. Полетаева и соавт. [52], и сравнивали спектр и напряженность актоиммунитета с аналогичными данными здоровых доноров, не предъявлявших жалоб и здоровых лиц с эпизодическими жалобами на усталость, не подпадающую под критерии МЭ/СХУ[44] При всех видах усталости были аутоиммунные проявления. Но их характер зависел от особенностей этиологии. У больных МЭ/СХУ оказались статистически значимо повышенными уровни аутоантител к неорганоспецифическим аутоантигенам: двуспиральной ДНК, коллагену и бета2-гликопротеину I, а также к нейроантигенам: потенциал-зависимым кальциевым каналам, глутаматным рецепторам. Наиболее значительным и специфичным для различных по этиологии разновидностей клинически значимой хронической усталости оказалось повышение аутоиммунитета к бета-2 гликопротеину I. Интересно, что именно этот белок - маркерный аутоантиген антифосфолипидного синдрома[45], с которым МЭ/СХУ еще в 1999 г. сближала гипотеза американских авторов[46].

Повышение уровней антител к белку S100, глиальному фибриллярному кислому белку , серотониновым рецепторам - не было специфично для СХУ, обнаруживаясь и у здоровых индивидов, которые отмечали повторяющиеся эпизоды усталости, не соответствовавшие критериям СХУ. При этом было показано, что уровень аутоиммунитета по отношению к глиальному фибриллярному кислому белку повышался при обострениях и снижался при ремиссиях симптоматики пост-вирусной и стрессорной клинически значимой хронической усталости[47].

Напротив, повышение уровня аутоантител к белку NF-200 дискоррелировало с диагнозом МЭ/СХУ. Не отмечалось при СХУ повышения аутоиммунитета к основному белку миелина, не было и статистически значимых повышений напряженности аутоиммунитета к органоспецифическим висцеральным антигенам, за исключением аутоантител против мозгового вещества надпочечников.

Принадлежность большинства антигенов, аутоиммунный ответ на который зарегистрирован при СХУ, к центральной и вегетативной нервной системам служит косвенным свидетельством вовлечения их в патогенез заболевания. Тем более, что несмотря на пестрый спектр «висцеральных» жалоб больных, уровень аутоантител к органоспецифическим антигенам внутренних органов у них, как правило, не отличается от такового у здоровых лиц.

Конечно, не следует забывать, что многие аутоантигены клеток вегетативной нервной системы, а также рецепторы ее медиаторов нетканеспецифичны и присутствуют на иных, порой вообще не относящихся к нервной системе клетках, например — тромбоцитах[48].

Тем не менее, с клинической точки зрения, для СХУ характерны, согласно систематическому обзору, поведенному в 2020 году, следующие объективно документированные (при проведении инструментальных методов обследования) изменения со стороны нервной системы:

1. Нарушения функции вегетативной нервной системы (в частности, нарушения регуляции системного и церебрального кровотока: преобладание симпатического отдела вегетативной нервной системы над парасимпатическим)

2. Гиперинтенсивные изменения белого вещества головного мозга, выявляемые при проведении МРТ, неизвестной этиологии и клинической значимости.

3. Нарушения функциональной коннективности головного мозга ( при проведении функциональной МРТ [30]

Нарушения функции вегетативной нервной системы по типу гиперсимпатикотонии характерны и для других заболеваний, относимых к группе «функциональных расстройств» - в частности, фибромиалгии и синдрома раздраженного кишечника, которые имеют высокий уровень коморбидности с МЭ/СХУ[49]. Имеются сведения о роли активации иммунно-воспалительного ответа в патогенезе всех этих расстройств[50]. Нередко расстройства этой группы развиваются последовательно, что позволило A.Berstad и соавт. сформулировать гипотезу «дисбиотического марша» при рассмотрении их через призму концепции «ось кишечник-мозг»[51].

Нарушения сна также очень характерны для МЭ/СХУ – при этом наиболее распространены жалобы на отсутствие восстановления сил после ночного сна, пресомнические и интрасомнические нарушения (т.е. трудности засыпания, частые пробуждения и ощущения поверхностного сна), несмотря на то, данные объективных методов исследования сна остаются противоречивыми[52].

Но, может быть, надо отойти от инерции бытового мышления, воспринимающего усталость, как некое истощение потенциала или запаса сил? А вдруг усталость — это внешняя сторона определенного типового адаптивного иммунонейроэндокринного процесса «самосбережения»? Ведь когда-то нейроэндокринология, благодаря У.Б. Кэннону и Г. Селье, уже осознала, что гнев, ярость, тревога — могут быть отражением стадий такого типового нейроэндокринного процесса повышения антигипоксической резистентности, каким служит стресс [48].

Возможно, наряду со стрессом существует его типовой нейроэндокринный антоним - «*релакс*». Эту идею высказал еще в 80-х годах прошлого века ленинградский ученый В.И. Гуревич [53].

В свете этого можно парадоксально полагать, что МЭ/СХУ это не дефицит стрессоготовности, а избыток релаксоспособности. Сейчас внимание ряда ученых привлекает гипотеза о нейровоспалении, которое, как было показано в исследованиях на животных, запускает поведенческую реакцию, состоящую в снижении общей активности и аппетита, увеличении продолжительности сна, цель которой - сохранить энергию для сопротивления организма внешнему фактору, угрожающему гомеостазу[4]. Предполагают, что имеется «ядро усталости» - группа нейронов, запускающих упомянутую поведенческую реакцию, и в свою очередь активируемое цитокинами, которые образуются при нейровоспалении[4].

В то же время имеются работы, в которых предпринимается попытка связать разнообразные симптомы нарушения нервной регуляции при МЭ/СХУ с точки зрения более системного подхода. Одним из таких подходов является хронобиологический. Появляются исследования, посвященные связи между нарушением циркадианных ритмов и дисфункцией вегетативной нервной системы при МЭ/СХУ[54].

Ключевая роль, которую играет гипоталамус в координации нейроиммуноэндокринных взаимодействий и схожесть проявления поражения гипоталамической области с симптомами МЭ/СХУ (вегетативно-сосудистый синдром, обменно-эндокринные нарушения, психоневрологические и когнитивные расстройства, нарушения терморегуляции, нервно-мышечный болевой синдром)[33] позволили предположить А.Ш. Зайчику и Л.П. Чурилову в 1999 году, что СХУ является формой вялотекущего аутоиммунного гипоталамита, нарушающего вхождение в первую фазу стресса[48]. Прямых доказательств аутоиммунного поражения или локализованного воспалительного процесса гипоталамической области при МЭ/СХУ нет, однако высокие титры антител к различным антигенам центральной нервной системы (см выше) могут указывать на возможную аутоиммунную природу МЭ/СХУ. С другой стороны, циркулирующие антитела к антигенам мозга в сыворотке крови пациентов, вероятно, могут отражать деструктивные процессы как в ткани мозга, так и в гематоэнцефалическом барьере [55]. Согласно данным Nakatomi и соавт. [56], которые впервые подтвердили свойственную нейровоспалению активацию микроглии при МЭ/СХУ, в нейровоспалительный процесс были вовлечены в первую очередь структуры, относящиеся к лимбической системе.

Для СХУ типично угнетение всех осей гипоталамус-гипофиз-таргетные эндокриноциты, в противоположность активации оси гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников, выявляемой при большом депрессивном расстройстве[4]. Накоплено немало данных о дисфункции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси у пациентов с МЭ/  
СХУ[7]. Их некоторая противоречивость связана, вероятно, с гетерогенностью заболевания. Наиболее воспроизводимой находкой является снижение утреннего пика концентрации кортизола в слюне[7]. Среди прочих изменений со стороны оси гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников нужно отметить снижение уровней базального кортизола крови и слюны, нарушение суточной динамики секреции кортизола, более низкие уровни адренокортикотропного гормона (АКТГ) в ответ на инсулиновую гипогликемию и психосоциальный стресс, снижение выброса АКТГ в ответ на введение кортиколиберина, более длительное подавление свободного кортизола слюны при пробе с 1 мг дексаметазона), повышенную чувствительность глюкокортикоидных рецепторов[7,29]. Между осью гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников и иммунно-воспалительным ответом существует тесная связь. По меньшей мере два разных механизма могут объяснить выявляемые при СХУ нарушения[7]:

1) Активация иммунно-воспалительного ответа при МЭ/СХУ, вторичная по отношению к гипофункции системы гипоталамус-гипофиз кора надпочечников;

2) Хроническая активация иммунно-воспалительного ответа, приводящая к формированию гипофункции системы гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников — либо в силу первично недостаточности стартовых механизмов стресса, либо при явлениях вторичного истощения его систем. Данная точка зрения развивается школой греческого эндокринолога и стрессолога Георгиоса П. Крусоса. Именно он еще в 2005 г. первым указал на существование СХУ-подобных расстройств после тяжелого острого респираторной вирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV[57].

Среди прочих эндокринных нарушений, зафиксированных при МЭ/СХУ, нужно отметить подавление ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и снижение уровня антидиуретического гормона (являющегося одним из стартеров стресса)[1,58]

Разнообразные метаболические нарушения были обнаружены при МЭ/СХУ[7]. Комплексные исследования метаболома имеют, вероятно, наибольшую ценность, так как позволяют одновременно оценивать содержание большого числа метаболитов в биологических жидкостях. В метаболомных исследованиях МЭ/СХУ было выявлено снижение уровней 80% всех исследованных метаболитов, что характерно для состояния зимней спячки - гибернации[59,60]. Косвенно это подтверждает гипотезу о СХУ как избыточном «гиперрелаксе», базирующемся на архетипах зимней спячки. Впрочем, при зимней спячке следует ряд глубоких эндокринных перестроек (гиперпродукция соматостатина и эндогенных опиатов, снижение активности щитовидной железы и коры надпочечников при сохранности инсулиновой регуляции), которые не воспроизводится в столь явном и полном виде при СХУ[61].

Оригинальная точка зрения[62] интерпретирует фибромиалгию и СХУ как последовательные стадии, когда на первой хроническая боль как стрессор стимулирует кортиколибериновый ответ, а вторая соответствует истощению кортиколиберинэргических нейронов, гиперпродукции соматостатина в ответ на кортиколиберин и наступлению СХУ как недостаточности инициирующей стадии стресса с «гиперрелаксацией».

Среди затронутых при МЭ/СХУ биохимических путей большинство связаны с метаболизмом липидов и аминокислот. Нарушения энергетического обмена на разных его этапах (гликолиз, цикл трикарбоновых кислот, окислительное фосфорилирование) также характерны для МЭ/СХУ[31,63]. В то время как нарушения процесса гликолиза характерны только для пациентов с тяжелыми проявлениями заболевания, митохондриальная дисфункция выявляется и при легком его течении[63]. Таким образом, митохондриальная дисфункция, вероятно, является имманентной характеристикой МЭ/СХУ, и, согласно современной точке зрения, может быть следствием как недостатка необходимых субстратов, так и влияния, оказываемого на эти органеллы медиаторами воспаления[1]. Помимо этого, различными исследовательскими группами было обнаружено, что оксидативный и нитрозативный стресс могут играть важную роль в патогенезе МЭ/СХУ[7]. В то же время нужно отметить, что, согласно последнему систематическом обору метаболических нарушений при МЭ/СХУ, разнообразие диагностических критериев, применяемых при отборе пациентов, отличие в методах, используемых в проанализированных работах и отсутствие стандартов по исключению сочетано вмешивающихся факторов, которые способны влиять на содержание метаболитов в биологических дикостях пациентов, препятствуют на данном этапе считать метаболомные нарушения одним из определяющих звеньев патогенеза СХУ[64].

**1.4. Подходы к диагностике МЭ/СХУ. Дифференциальный диагноз**

В ходе опроса членов EUROMENE (Европейская ассоциация по координации исследовательских проектов, посвященных МЭ/СХУ в Европе) из разных стран в 2019 году была обнаружена значительная несогласованность по вопросам стандартов диагностики и подходов к лечению МЭ/СХУ[65]. Национальные рекомендации существовали только в 5 из 17 стран Европейского союза. Там, где такие рекомендации регламентировали подходы к диагностике МЭ/СХУ, применялись разные опросники и дополнительные методы диагностики. Согласование диагностических критериев и подходов к лечению данного заболевания, принимая по внимание существующую до сих пор малую осведомленность о нем населения многих государств, требует разработки единых международных рекомендаций. За публикацией данной статьи последовала разработка таких рекомендаций для европейской территории. В их разработке приняли участие 55 специалистов-членов EUROMENE из 22 европейских стран, и на март 2021 года консенсус экспертов EUROMENE по диагностике и лечению МЭ/СХУ доступен в виде препринта статьи[66].

На территории США действуют клинические рекомендации Центров по контролю и профилактике заболеваний, а также выпущенные в 2019 и 2021 годах рекомендации коалиции клиницистов по МЭ/СХУ.

На сегодняшний день отсутствуют специфичные для МЭ/СХУ достаточно валидизированные и внедренные в клиническую практику лабораторные или инструментальные биомаркеры[7,31]. Таким образом диагностика данного состояния полностью опирается на клинические данные. Наличие более 20 наборов критериев и определений случая (case definition) СХУ и МЭ/СХУ, большинство из которых были разработаны для исследовательских целей, а не для использования в клинической практике[30], составляет вторую проблему в диагностике данного синдрома. Несмотря на то, что основные наборы критериев были операционализованы для клинической практики, все же интерпретация тех или иных пунктов может существенно варьировать[67]. Несмотря на чрезвычайную важность для проведения научных исследований гомогенности внутри группы больных, подпадающих под тот или иной диагноз, зарубежные специалисты считают, что некоторые различия в симптоматике не должны быть препятствием для установления диагноза и оказания симптоматической поддерживающей терапии[30]. Lim и Son[3] сравнили восемь наиболее часто используемых наборов критериев СХУ, МЭ/СХУ и МЭ. Были выявлены следующие «ключевые симптомы», присутствующие во всех наборах критериев: необъяснимая какими-либо иными причинами усталость, нарушения сна, ортостатическая непереносимость, когнитивные нарушения, ухудшение симптомов после повседневных физических, умственных или эмоциональных усилий, продолжающееся не менее часа, а чаще более 24 часов (т.н. постэксерациональное истощение post exertional malaise). Так как данные симптомы крайне неспецифичны (за исключением постэксерационального истощения[68]), то основную роль в диагностике МЭ/СХУ играет отсутствие альтернативного объяснения симптомов после сбора анамнеза, осмотра и подробного обследования пациента[30]. Подчеркивается, что практикующим врачам крайне важно понимать и доносить до пациентов, что несмотря на недостаточное понимание данного состояния или дефицит единых точных диагностических критериев, симптомы реальны и действительно ограничивают жизнедеятельность пациента[30]. Большинство пациентов с МЭ/СХУ не способны учиться или работать, и степень ограничения трудоспособности превосходит таковую у лиц страдающих рассеянным склерозом[69].

Обратимся к клиническим рекомендациям по МЭ/СХУ. Специалисты EUROMENE дают следующие рекомендации по применению существующих наборов диагностических критериев. Критерии Института медицины США, как более чувствительные и менее специфичные, рекомендуются для отбора пациентов с подозрением на МЭ/СХУ в практике врачей первичного звена. Однако для подтверждения диагноза целесообразно использовать Канадские критерии. В отношении критериев Fukuda (именно эти критерии, почти исключительно, известны врачам на территории России и государств, приобретших независимость после самороспуска СССР), специалисты EUROMENE делают комментарий, что они также могут быть использованы для скрининга, но только случаи с постэксерциональным недомоганием в клинической картине должны рассматриваться как подозрительные на МЭ/СХУ. Американские клинические рекомендации опираются на критерии Института медицины США, но добавляют, что симптомы, входящие в эти критерии должны быть умеренной выраженности или тяжёлыми и присутствовать на протяжении более чем 50% времени – подразумевается, что это дополнение, а также феномен постэксерционального недомогания позволят отделить МЭ/СХУ от других распространенных причин хронической усталости. Однако Американские критерии также признают применение Канадских критериев и критериев Международного консенсуса для валидации диагноза. Отдельный раздел посвящен выявлению феномена постэксцерционального недомогания. Пациенты часто описывают это состояние как «краш» (англ.: «crush», раздавливание), «коллапс» «обострение» часто даже после незначительного психического или физического напряжения, которое раньше легко переносилось пациентами. Во время этого состояния, которое может возникать непосредственно после нагрузки или (чаще) спустя часы или дни, пациенты могут испытывать усиление одного или всех симптомов и более выраженное снижение общего уровня функционирования. Им могут потребоваться часы, дни или даже неделя для того, чтобы восстановиться после эпизода «crush». Для выявления постэксерационального недомогания полезны следующие вопросы:

- Что происходит, когда Вам приходится испытывать нормально переносимое до болезни физическое или умственное напряжение?

- Насколько выраженной и продолжительной должна быть нагрузка чтобы привести к ухудшению Вашего самочувствия?

- Сколько по времени Вам необходимо чтобы восстановиться после физического или умственного напряжения?

- Вы избегаете какие-то виды деятельности/нагрузки из-за того, что происходит с Вашим самочувствием после них?

Физикальный осмотр обычно неинформативен, но могут быть выявлены признаки вегетативной дисфункции: 1) холодные, бледные конечности, выраженность усиливается при вертикальном положении тела; 2) постуральная ортостатическая тахикардия, выявляемая при активной ортостатической пробе (увеличение ЧСС более чем на 30 ударов в минуту при переходе из горизонтального положения тела в вертикальное без снижения артериального давления; реже – ортостатическая гипотензия). Признаки иммунной дисфункции чаще проявляются увеличением лимфатических узлов (в основном шейных и поднижнечелюстных), неэкссудативным фарингитом, признаком «малиновых полумесяцев» - изолированного покраснения передних небных дужек. Также могут быть выявлены признаки гипермобильности суставов и гиперэластичности кожи по типу синдрома Элерса-Данлоса (в отечественной терминологии — системной дисплазии соединительной ткани) у части пациентов. О.В. Даниленко и Л.П. Чурилов обнаружили стигмы несиндромальной дисплазии соединительной ткани марфаноидного или элерсоидного фенотипа у трети обследованных подростков с критериями МЭ/СХУ, причем те из них, кто имел признаки соединительнотканной дисплазии, проявляли более выраженные симптомы МЭ/СХУ, нежели те, кто соединительнотканной дисплазии не имел[70]. Впрочем, исследования некоторых авторов опровергают идею тождества между системной дисплазией соединительной ткани и МЭ/СХУ, так как не обнаруживают у подростков с МЭ/СХУ (по сравнению со сверстниками без его симптомов) ни повышения частоты признаков суставной гипермобильности, ни биохимических свидетельств нарушений обмена коллагена, а лишь тенденцию к артериальной гипотензии и гиперэластичности кожи[71].

При неврологическом осмотре нарушения практически отсутствуют – однако некоторое усиление рефлексов верхних и нижних конечностей, легкое снижение мышечной силы, определяемое при повторной динамометрии, гипералгезия или аллодиния, ассоциированные тревожный и депрессивный синдром могут присутствовать.

По вопросу дифференциальной диагностики акцент смещен с необходимости исключать определенные заболевания в сторону объяснимости симптомов выставленным диагнозом и эффективности проводимого лечения. Таким образом выделяют список заболеваний, которые могут объяснить усталость, испытываемую пациентов при условии, если адекватное лечение данных состояний приводит к улучшению состояния больного (купированием или уменьшением выраженности симптомов) (таблица 1).

**Таблица 1.**

Список заболеваний и синдромов, являющихся критериями исключения при диагностике МЭ/СХУ при условии, что адекватное лечение данных состояний приводит к улучшению состояния больного (согласно клиническим рекомендациям по МЭ/СХУ от EUROMENE)

|  |  |
| --- | --- |
| Гипотиреоз | Сахарный диабет, болезнь Аддисона, болезнь Иценко-Кушинга, гиперпаратиреоз, другие эндокринные заболевания |
| Гипертиреоз | Биполярное расстройство, шизофрения, большое депрессивное расстройство, анорексия, булимия, аутизм |
| Онкологические заболевания | Рассеянный склероз, миастения или другие нейроиммунные заболевания, паранеопластические синдромы |
| Ревматоидный артрит, системная красная волчанка, полимиозит, синдром Шегрена, псориатический артрит | Болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, инсульт или друие тяжелые неврологические заболевания |
| Болезнь Крона, язвенный колит, целиакия | Синдром обструктивного апноэ сна |
| Синдром после ЧМТ, синдром после реанимации, пост травматическое стрессовое расстройство | Нарколепсия |
| Сердечно-сосудистые заболевания, такие как хроническая сердечная недостаточность | Гепатит, туберкулез, ВИЧ/СПИД, нейроборрелиоз или другие хронические инфекции |
| Тяжелое течение ХОБЛ или другие тяжелые заболевания дыхательной системы | Злоупотребление алкоголем или другими психоактивными веществами |
| Тяжелая анемия, недостаточность витамина В12, гемохроматоз | Хроническая почечная недостаточность |

Американские клинические рекомендации добавляют в список заболеваний, с которыми необходимо проводить дифференциальный диагноз, ревматическую полимиалгию, аномалию Арнольда Киари, стеноз спинномозгового канала, эпилепсию, истечение ликвора, нестабильность шейного отдела позвоночника, истечение спинномозговой жидкости (ликворея), лямблиоз, Q-лихорадку, кокцидиомикоз, сифилис, парвовирусную инфекцию, лихорадку Западного Нила, легочную гипертензию, нарушения ритма сердца, ишемическую болезнь сердца, интоксикацию тяжелыми металлами (свинец, ртуть), воздействие плесненных грибов/микотоксинов, побочные эффекты лекарственных средств, синдром участников войны в Персидском заливе, тяжелое ожирение (с ИМТ>40), бронхиальную астму, переутомление в связи с чрезмерной работой, синдром перетренированности у спортсменов. В то же время обструктивное апноэ сна данные рекомендации рассматривают как возможный коморбидный синдром.

В европейских рекомендациях целый ряд заболеваний/синдромов вынесены в ко-морбидные состояния, которые не должны служить поводом к исключению МЭ/СХУ (таблица 2).

**Таблица 2.**

Список заболеваний/состояний, наличие которых не исключает диагноз МЭ/СХУ согласно клиническим рекомендациям EUROMENE

|  |  |
| --- | --- |
| Фибромиалгия | Гипермобильный подтип синдрома Элерса-Данлоса |
| Синдром беспокойных ног, синдром периодических движений конечностей | Миофасциальный болевой синдром |
| Постуральная ортостатическая тахикардия | Нейропатия малых нервных волокон |
| Ортостатическая гипотензия | Сухой синдрома |
| Синдром раздражённого кишечника | Хроническая тазовая боль, эндометриоз |
| Пищевые непереносимости и атопические реакции | Интерстициальный цистит |
| Легкая депрессия | Хронический аутоиммунный тироидит Хасимото, гипотиреоз (клинически контролируемый) |
| Легкая тревожность | Мигрень |
|  | Синдром активации тучных клеток, эозинофильный эзофагит |

По вопросу возможных коморбидных рассстройств европейский и американский варианты клинических рекомендаций снова несколько отличаются. В США авторы рекомендаций термины “mild depression” и “mild anxiety” заменяют на “secondary depression” и “secondary anxiety”. Возможно, в отечественной практике наиболее целесообразно применение термина «невротические расстройства тревожно-депрессивного круга». Американские рекомендации также вносят в список коморбидной патологии дисфункцию височно-нижнечелюстного сустава, гиперчувствительность к свету, звукам, запахам, вкусам, тактильным стимулам, нарушение координации, нарушение моторики кишечника, синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, разрегуляцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (кортизол на нижней границе нормы или сглаженный утренний пик кортизола), метаболический синдром, гиперактивный мочевой пузырь, предменструальный синдром, вульводинию, недостаточность микроэлементов, витаминов D и B12, периферические невропатии, множественную химическую устойчивость, иммунодефициты в сочетании с хроническими инфекциями.

В то же время, клиницисты, особенно на этапе первичного звена, должны иметь четкое представление о «красных флагах», требующих активного диагностического поиска: необъяснимая потеря веса, продолжительное повышение температуры тела выше 38 градусов Цельсия, персистирующее повышение уровней воспалительных маркеров при лабораторных исследованиях, значительные нарушения, выявляемые при физикальном обследовании, суицидальные идеи.

Подход к диагностике МЭ/СХУ, согласно европейским рекомендациям, подразумевает применение на первом этапе стандартизированных опросников (как заполняемых врачом на основе сбора анамнеза, так и заполняемых самим пациентом) для определения степени нарушения функционирования и тяжести заболевания. Скрининговые исследования для исключения других причин усталости на этапе первичного звена включают: клинический анализ крови, ферритин, АЛТ, АСТ, креатинин, тиреотропный гормон, высокочувствительный С-реактивный белок или скорость оседания эритроцитов, электролиты (калий, натрий, кальций, фосфат), креатинфосфокиназу, глюкозу или гликированный гемоглобин. Серологические исследования на вирус Эпштейна-Барр, вирусы гепатита В и С, ВИЧ, болезнь Лайма и другие трансмиссивные заболевания могут быть рекомендованы исходя из клинической картины и эпидемиологического анамнеза. Назначение прочих лабораторных исследований зависит от их доступности при конкретных экономических условиях и клинических показаний. Обычно их назначают врачи-специалисты, к которым может быть направлен пациент для консультации. Сюда относятся анализы на витамин D3, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, антитела к трансглутаминазе, утреннее исследование кортизола в слюне, витамин В12, натрийуретические пептиды. В некоторых случаях необходимо расширенное исследование на аутиммунные заболевания, аллерго-тесты, определение уровня триптазы сыворотки и иммунограмма. Специалисты-консультанты также могут назначать МРТ головного или спинного мозга, кардиопульмональное тестирование, батареи когнитивных тестов, эхокардиографию, тилт-тест. В большинстве случаев перечисленные лабораторные и инструментальные методы исследования не выявляют какой-либо патологии, однако низкий уровень краеатинина может указывать на тяжесть заболевания или очень низкую физическую активность. Повышение ЛДГ, повышение натрийуретического гормона, ассоциированное с низким сердечным выбросом- требуют дальнейшего изучения. У некоторых пациентов может быть диагностирован иммунодефицит, связанный с низкими уровнями IgG/IgM/IgA или IgG3. Кардиопульмональное тестирование, согласно последним данным, может применяться для оценки тяжести симптомов и подтверждения снижения трудоспособности. Что касается прочих рекомендаций по диагностике МЭ/СХУ, специалисты EUROMENE отмечают, что несмотря на 2-6 месячный период сохранения симптомов, необходимый для подтверждения диагноза, подозрение на МЭ/СХУ может возникнуть и ранее, и должно повлечь за собой раннее исключение альтернативных диагнозов и начало терапии. Пациенты с данным заболеванием часто имеют длинный анамнез, часто включающий множественные неудачные попытки диагностики и лечения у других медицинских специалистов, которые часто склонны расценивать симптомы пациентов как «связанные с переутомлением», «преувеличенные», «воображаемые», «связанные с эмоциональными изменениями». Распространение информации о заболевании и обучение врачей могут помочь избежать подобных ошибок. Подчёркивается, что несмотря на определённые показания к направлению пациентов в специализированные центры (существующие в некоторых европейских странах), основную ответственность за больных МЭ/СХУ, их ведение должны осуществлять врачи первичного звена.

**1.5. Современное представление о подходах к лечению МЭ/СХУ**

Научные исследования последних 10-15 лет, посвященные изучению МЭ/СХУ, привели к необходимости пересмотра подхода к лечению данного заболевания. Если ранее МЭ/СХУ описывался как синдром усталости, необъяснимой с медицинской точки зрения и отвечающей на психотерапию и постепенное увеличение физической нагрузки, то открытия последних лет поставили врачей и ученых перед сложным, мультисистемным заболеванием, ассоциированным с рядом нарушений со стороны центральной и вегетативной нервной системы, иммунной системы и энергетического метаболизма. В связи с этим в рекомендациях американского консорциума клиницистов подчеркивается необходимость пересмотра устоявшегося подхода к лечению этого заболевания и сопутствующих состояний. Предлагаемые пять базовых принципов оказания помощи таким пациентом звучат следующим образом:

1. Подтвердите диагноз и обеспечьте обучение для пациента и его родственников. Пациенты могут сталкиваться со скептицизмом по отношению к их заболевания. В связи с этим важнейшей отправной точкой оказания помощи должно быть признание заболевания со стороны врача, объяснение самому пациенту и его родственникам, что МЭ/СХУ – серьезное заболевание, а не лень, депрессия или психосоматическое расстройство (дословный перевод из документа консорциума клиницистов),

2. Обратите внимание на снижение трудоспособности и обеспечьте необходимую поддержку

По определению пациенты с МЭ/СХУ имеют значительное снижение трудоспособности. Многие теряют работу и по причине последующих финансовых сложностей нуждаются в обеспечении жильем и продуктами питания. Некоторые пациенты нуждаются в получении инвалидности и получении соответствующей социальной помощи.

3. Обучайте пациентов стратегии управления активностью (pacing) для предотвращения или минимизации постэксерционального истощения

Наиболее эффективным методом борьбы с феноменом постэксерционального истощения является т.н. стратегия управления активностью (в англоязычной литературе pacing), представляющая собой индивидуализированный подход управления физической, когнитивой и эмоциональной энергией в рамках индивидуальных лимитов пациента путем тщательного планирования распределения доступного «ресурса энергии». Ведение дневника активности и использование фитнесс-браслетов могут помочь пациентам в понимании, когда они выходят за границы индивидуального «ресурса энергии». Общая рекомендация – ограничивать свою активность 2/3 от того уровня, который по опыту вызывает постэксерциональное истощение[66]

4. Обеспечьте симптоматическое лечение

Очень важно объяснить пациенту с самого начала существующие ограничения в лечении и понимании патофизиологии заболевания, донести до пациента, что симптоматическое лечение являете на сегодняшний день, к сожалению, золотым стандартом в оказании помощи МЭ/СХУ. На сегодняшний лень отсутствуют препараты, одобренные для лечения непосредственно МЭ/СХУ. Однако различные фармакологические и нефармакологические подходы широко применяются для симптоматической терапии. Любые фармакологические препараты должны быть назначаемы изначально в минимальной дозировке, т.к. среди МЭ/СХУ широко распространена индивидуальная непереносимость лекарственных средств. Ниже будут обозначены основные варианты симптоматической терапии по клиническим рекомендациям EUROMENE (таблица 3).

5. Воздействуйте на коморбидные состояния

Показано, что лечение перечисленных выше часто сочетающихся с МЭ/СХУ состояний может приводить у части пациентов к улучшению качества жизни.

Самым важным компонентом в симптоматической терапии МЭ/СХУ является воздействие на болевые синдромы и нарушения сна, т.к. они могут иметь прямой эффект на прочую симптоматику.

**Таблица 3**

Основные варианты симптоматической терапии по клиническим рекомендациям EUROMENE (таблица 3).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Нефармакологические подходы | Фармакологические подходы |
| Боль | Техники релаксации/медитации  Физиотерапия, акупунктура и акупрессура | Парацетамол  ПНВС (короткими курсами до 7 дней)  Габапентин или прегабалин  Трициклические антидепрессанты (амитриптилин)  Низкие дозы налтрексона  Дулоксетин  Венлафаксин |
| Сон | Гигиена сна  Техники релаксации | Трициклические антидепрессанты (амитриптилин)  Тразадон  Мелатонин  Доксепин низкие дозы  Дифенилгидрамин  Прометазин  Бензодиазепины и Z-препараты (*зопиклон,* залеплон и *золпидем*) – только на короткий период  Габапентин или прегабалин |
| Вегетативная дисфункция (ПОТС) | Компрессионный трикотаж  Увеличение потребления воды (более 2 литров в сутки) или растворов для оральной регидротации, частое питье  Увеличение потребления поваренной соли  Сон с возвышенным положением ног (несколько см выше уровня тела, очень медленно постепенно повышать уровень до максимальной переносимости) | Флудрокортизон  Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина  Мидодрин  Ивабрадин  Пиридостигмин |
| Противоаллергическая/противовоспалительная терапия |  | Ангистаминные (пр. фексофенадин или фамотидин)  Кромогликат натрия |
| Диета: рекомендовано здоровое и сбалансированное питание  - противовоспалительная диета  - снижение потребления простых углеводов  - адекватный прием жидкости  -адекватное потребление белка  - увеличение потребления ненасыщенных жирных кислот и омега-3 жирных кислот  - иногда совместно с диетологом может быть испытана диета-исключения (т.е. исключение продуктов, которые пациент плохо переносит). Иногда имеет смысл исключить глютен, лактозу и фруктозу на несколько недель, чтобы проверить, последует ли улучшение в самочувствии пациента  Пищевые добавки – могут быть испытаны для облегчения таких симптомов заболевания как снижение продукции энергии, усталость, когнитивная дисфункция  - железо (если ферритин <50, насыщение трансферрина <20)  -витамин D  - L-карнитин или ацетил-картинин  - NADH  - витамин В12  -а-липоевая кислота  - магний  - омега3 жирные кислоты или омега3/омега-6 в комбинации  - D-рибоза  - витамины В1, В2, В6, С  Поддерживающие нефармакологческие техники:  - пэйсиннг и организация своей активности (чтобы оставаться в пределах своего лимита энергии)  - психотерапия  - трудотерапия (может проводится только профессионалами имеющими опыт работы с МЭ/СХУ)  \*примеры методик релаксации: визуализация, дыхательные техники, техника осознанности (mindfulness) | | |

В самое последнее время ряд авторов сближают состояние лиц, страдающих МЭ/СХУ и нарушения, наблюдаемые при выписке у больных, длительно находившихся в палатах интенсивной терапии[72]. Соответственно, для лечения МЭ/СХУ ими рекомендуются сходные с применяемыми на реабилитационном этапе для таких пациентов меры и средства. Так, обращается внимание на тенденцию к гипотиреозу и важность тироксинотерапии, мер по восстановлению пульсового паттерна продукции тропных гормонов гипофиза и антиоксидантную терапию.

**Глава 2. Материалы и методы**

Изучаемую выборку составили участники сообщества пациентов, подозревающих у себя диагноз МЭ/СХУ и участники сообщества пациентов, страдающих от т.н. пост-ковидного синдрома, который определяется как наличие симптомов и/или признаков поражения различных систем органов, развивающихся во время или после перенесенной инфекции COVID-19, сохраняющихся более 12 недель и не объяснимых альтернативным диагнозом[73], а также здоровые добровольцы. Согласно поставленным в исследовании задачам, среди участников сообществ пациентов проводился отбор лиц, соответствующих одному или более наборам диагностических критериев МЭ/СХУ.

Исследование предполагало набор участников в три основные клинические группы:

1) Группа пациентов соответствующих критериям МЭ/СХУ, у которых начало развития заболевания не было связано с перенесенной коронавирусной инфекцией COVID-19

2) Группа пациентов соответствующих критериям МЭ/СХУ, у которых начало развития заболевания было связано с перенесенной коронавирусной инфекцией COVID-19

3) Контрольная группа (здоровые добровольцы)

Выборка пациентов проводилась с использованием следующих критериев:

Для первой группы

Критерии включения:

- возраст от 18 до 75 лет

- соответствие одному или более из четырех наиболее распространенных в мировой практике наборов диагностических критериев МЭ/СХУ (Fukuda et al. (1994); Canadian ME/CFS (Carruthers et al., 2003); ME-ICC (Carruthers et al., 2011); Institute of Medicine (IOM, 2015)) по результатам анализа заполнения опросника DePaul Symptom Questionnaire 2 (DSQ-2)

Критерии исключения:

наличие какого-либо из следующих заболеваний в отсутствие адекватного лечения с достижением полной ремиссии:

* эндокринные заболевания/метаболические расстройства: первичная недостаточность коры надпочечников, синдром Кушинга, гипер- и гипотиреоз, сахарный диабет 1 или 2 типа, гиперкальцемия;
* ревматологические заболевания: системная красная волчанка, ревматоидный артрит, полимиозит;
* гематологические заболевания: железодефицитная анемия, гемохроматоз;
* идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура;
* инфекционные заболевания: ВИЧ-инфекция, гепатит В и С, туберкулез, болезнь Лайма (клещевой боррелиоз), лямблиоз, гельминтозы, сифилис;
* неврологические заболевания: рассеянный склероз, нарколепсия, обструктивное апноэ сна, синдром беспокойных ног, болезнь Паркинсона, миастения, недостаточность витамина В12, травмы шейного отдела позвоночника, эпилепсия;
* психиатрические заболевания: биполярное расстройство, зависимость от психоактивных веществ, тревожное расстройство, шизофрения, депрессивный эпизод, реккурентное депрессивное расстройство;
* заболевания желудочно-кишечного тракта: целиакия, болезнь Крона, язвенный колит
* заболевания сердечно-сосудистой системы с развитием хронической сердечной недостаточности;
* хроническая интоксикация тяжелыми металлами (свинцом, ртутью);
* развитие симптомов пациента как побочных эффектов применения каких-либо лекарственных средств;
* заболевания бронхолегочной системы (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма) с развитием дыхательной недостаточности;
* переутомление (работа более 50 часов в неделю), синдром перетренированности;
* индекс массы тела более 40;

Для второй группы

Критерии включения:

- возраст от 18 до 75 лет

- соответствие одному или более из четырех наиболее распространенных в мировой практике наборов диагностических критериев МЭ/СХУ (Fukuda et al. (1994); Canadian ME/CFS (Carruthers et al., 2003); ME-ICC (Carruthers et al., 2011); Institute of Medicine (IOM, 2015)) по результатам анализа заполнения опросника DePaul Symptom Questionnaire 2 (DSQ-2)

- развитие основных симптомов заболевания во время коронавирусной инфекции COVID-19

Критерии исключения:

- наличие симптомов (в том числе хронической усталости) до эпизода коронавирусной инфекции COVID-19

Для третьей группы:

Критерии включения:

- возраст от 18 до 75 лет

- в случае наличия хронических заболевания – состояние стойкой ремиссии

Критерии исключения:

- жалобы на хроническую усталость

- в случае перенесенных вирусных инфекций, в том числе COVID-19, срок <4 недель после выздоровления на момент включения в исследование

**2.1 Материал исследования:**

Среди участников сообщества пациентов, подозревающих у себя диагноз МЭ/СХУ, предлагаемый опросник DePaul Symptom Questionnaire 2 (DSQ-2) заполнили 76 человек. Из них было отобрано в первую клиническую группу 56 человек, подходящих по всем критериям включения и исключения. 5 человек были исключены из исследования, т.к. не соответствовали ни одному из четырех наборов диагностических критериев МЭ/СХУ. 15 человек были исключены из исследования, т.к. соответствовали критериям исключения (т.е. страдали от иных заболеваний, которые потенциально могут вызывать хроническую усталость). Медиана возраста пациентов в первой группе составила 39,3 (31,4;45,9) лет. Среди них было 38 женщин (67,8%) и 18 мужчин (32,1%).

Среди участников сообщества пациентов с пост-ковидным синдромом предлагаемый опросник DePaul Symptom Questionnaire 2 (DSQ-2) заполнили 15 человек. Из них было отобрано во вторую клиническую группу 14 человек, подходящих по всем критериям включения и исключения. 1 человек был исключен, т.к. соответствовал критериям исключения (возраст старше 75 лет). Медиана возраста пациентов в первой группе составила 34,9 (29,8;40,2) года. Среди них было 10 женщин (71,4%) и 4 мужчины (28,6%).

Контрольную группу здоровых лиц составили 9 добровольцев, подходящих по всем критериям включения и исключения. Медиана возраста пациентов в первой группе составила 31,7 (22,2;45,1) год. Среди них было 5 женщин (55,6%) и 4 мужчин (44,4%).

Распределение обследованных больных по возрасту и полу представлено в таблице 4. Из таблицы видно, что группы были сопоставимы по возрасту и полу.

**Таблица 4.**

Распределение обследованных больных по возрасту и полу

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Параметры** | **1-ая группа**  (МЭ/СХУ) | **2-ая группа**  (МЭ/СХУ после COVID-19) | **3-я группа**  (контрольная группа здоровых лиц) | **p - значение** |
| Количество больных | n = 56 | n = 14 | n = 9 |  |
| Возраст, лет | 39,3 [31,4;45,9] | 34,9 [29,8;40,2] | 31,7 [22,2;45,1] | 0,28 |
| Пол, муж./жен. | 18/38 | 4/10 | 4/5 | 0,71 |

**2.2 Методы исследования**

**2.2.1. Клинико-шкальный метод**

*Опросник симптомов МЭ/СХУ DePaul Symptoms Questionnaire 2 (DSQ-2)*

Опросник симптомов МЭ/СХУ DSQ-2 является переработанной версией DSQ-1, стандартизированным самоотчетом, который позволяет оценить симптоматологию МЭ/СХУ, а также данные медицинского, психиатрического и социального анамнеза[74]. DSQ продемонстрировал высокую надежность и валидность, а также способность точно дифференцировать больных МЭ/СХУ пациентов с другими хроническими заболеваниями и здоровых людей из контрольной группы[75]. В DSQ-2 участники оценивали частоту и тяжесть каждого симптома за последние 6 месяцев по пятибалльной шкале Лайкерта (частотная шкала: 0 = ни разу за это время; 1 = изредка (до 1-2 раз в неделю); 2 = часто (3-4 раза в неделю); 3 = очень часто (почти каждый день); 4 = каждый день; шкала тяжести: 0 = такой симптом не отмечался; 1 = симптом слегка беспокоил; 2 = симптом умеренно беспокоил; 3 = симптом довольно сильно беспокоил; 4 = симптом очень сильно беспокоил). Дальнейшая обработка результатов проводилась путем соотнесения ответов испытуемого с ключом, позволяющим определить соответствие участника четырем наиболее распространенным в мировой клинической и исследовательской практике наборам диагностических критериев МЭ/СХУ: Fukuda et al. (1994); Canadian ME/CFS (Carruthers et al., 2003); ME-ICC (Carruthers et al., 2011); Institute of Medicine (IOM, 2015). Также для каждого симптома рассчитывались составные баллы путем усреднения баллов частоты и тяжести симптома и умножения на 25 для получения баллов от 0 до 100 (более высокие баллы указывают на более выраженное проявление симптома)[75].

*Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)*

С целью первичного выявления клинически выраженных и субклинических тревоги и депрессии в указанных группах применялась Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)[76]. Было показано, что HADS является достаточно надежной шкалой для выявления и оценки тяжести симптомов тревожных расстройств и депрессии как среди пациентов с соматическими заболеваниями, так и среди больных с психическими расстройствами; как у пациентов первичной медико-санитарной помощи, так и среди населения в целом[77]. Опросник заполнялся самими участниками. Оценка результатов проводится по каждой подшкале (тревога и депрессия) в соответствии с ключом: 0-7 баллов - норма; 8-10 баллов «субклинически выраженная тревога/депрессия»; 11 баллов и более — «клинически выраженная тревога/депрессия»

**2.2.2. Катамнестический метод**

Катамнестический метод заключался в изучении истории настоящего заболевания и истории жизни больных первой группы, имеющихся у них результатов анализов, инструментальных методов исследования, и заключений специалистов с целью исключения заболеваний, указанных в качестве критериев исключения МЭ/СХУ. Отдельно проводилась оценка результатов первичного иммунологического обследования среди тех пациентов, у которых оно было выполнено.

**2.2.3. Физикальное и функциональное обследование**

*Активная ортостатическая проба*

Активная ортостатическая проба проводилась по методике F. Schellong [78]. Участник исследования был информирован о необходимости воздержаться от употребления кофеин- и алкоголь содержащих напитков и курения в день проведения пробы. Последний прием пищи должен был быть нетяжелым, не позднее чем за 3 часа до проведения пробы, которая выполнялась не позднее 16:00. Перечисленные условия были установлены с целью минимизировать влияние внешних факторов на гемодинамические показатели. При проведении пробы обследуемому накладывали на одно плечо компрессионную манжету для измерения артериального давления (АД), которую не снимали до конца исследования, а на указательный палец другой руки пульсоксиметр с целью непрерывного измерения пульса, и предлагали ему спокойно лежать на кушетке в течение 10 мин. В этом положении по истечении 10 минут измеряли АД и частоту пульса. После каждого измерения АД воздух из компрессионной манжеты выпускали полностью.

Данные значения АД и пульса принимали за исходные, и больному предлагают спокойно встать, расставить ноги на ширину плеч и стоять расслабленно в течение 10 мин. Сразу после вставания определяли частоту пульса, а затем в конце каждой последующей минуты измеряли АД и частоту пульса, а также оценивали субъективные ощущения обследуемого.

Синдром постуральной ортостатической тахикардии, в соответствии с Клиническими рекомендациями Минздрава «Наджелудочковые тахикардии»[79] и зарубежными клиническими рекомендациями по вариантам ортостатической непереносимости[80], диагностировался при увеличении ЧСС на 30 и более в 1 минуту в положении стоя в течение 30 секунд и более и отсутствием ортостатической гипотонии (падения систолического артериального давления > 20 мм рт. ст.). Данное увеличение ЧСС должно было быть устойчивым – то есть определяться как минимум при двух последовательных измерениях пульса[80].

**2.2.4. Инструментальные методы исследования**

- *Проведение лазерной допплеровской флоуметрии (ЛДФ) для оценки нарушений микроциркуляторного русла.*

Неинвазивное исследование параметров микроциркуляции крови проводили при помощи анализатора периферического кровотока и лимфотока «ЛАЗМА МЦ-1». Для регистрации ЛДФ использовали кожный покров в области нижней трети предплечья. Запись ЛДФ-граммы производилась в течение двух минут в положении пациента сидя таким образом, чтобы измеряемая область находилась на уровне сердца. Для записи ЛДФ-граммы датчик анализатора ЛАЗМА-МЦ-1 неподвижно закрепляется с помощью специального штатива на исследуемой поверхности. Протокол исследования микроциркуляции c помощью ЛДФ включал: 1. Определение средней величины перфузии тканей кровью – ПМ; 2. Определение уровня «флакса» – σ (среднего квадратичного отклонения колебаний ПМ в заданном промежутке времени); 3. Определение индекса флаксмоций – ИФМ. 4. Проведение спектрального анализа биоритмов колебаний тканевого кровотока с определением амплитуд колебаний в заданных диапазонах частот: медленноволновые флаксомоции (LF), область дыхательных флаксомоций (HF), область пульсовых флаксомоций (CF), а также определение вклада отдельных частотных диапазонов в общую мощность спектра биоритмов. 5. Определение микрососудистого тонуса и внутрисосудистого сопротивления[81].

Таким образом, после записи ЛДФ-граммы выполнялось построение амплитудно-частотных спектров и расчёт спектральных показателей с использованием максимальных амплитуд определённых частотных диапазонов. В качестве границ соответствующих частотных диапазонов были приняты следующие: медленноволновые флаксмоции – 0,05-0,2 Гц, область дыхательных флаксмоций – 0,2-0,4 Гц, область пульсовых флаксмоций – 0,8-1,6 Гц. За основу для расчёта показателей использовалась методика, предложенная В.И. Козловым[81]. Рассчитывались следующие показатели: вклад медленных флаксмоций (vALF) (0,05-0,2 Гц); вклад быстрых (дыхательных) флаксмоций (vAHF) (0,2-0,4 Гц); вклад пульсовых флаксмоций (vACF) (0,8- 1,6 Гц); ИФМ, внутрисосудистое сопротивление и микрососудистый тонус. Вклад соответствующего частотного диапазона (v: vALF, vAHF, vACF) определялся как процентное отношение квадрата амплитуды данного диапазона (А) к общей мощности спектра (M), представляющей собой сумму квадратов амплитуд по 3 диапазонам.

Индекс флаксмоций (ИФМ, FMI) является показателем соотношения механизмов активной и пассивной модуляции тканевого кровотока и определяется по соотношению средних амплитуд флаксмоций:

ИФМ = ALF / (AHF+ ACF)

Данный показатель характеризует общую эффективность регуляции микроциркуляции. Для расчёта величины внутрисосудистого сопротивления (R) используется средняя величина флакса (σ) – среднеквадратичного отклонения величины показателя перфузии в исходном ЛДФ-сигнале. Внутрисосудистое сопротивление рассчитывается как соотношение суммы амплитуд быстрых и пульсовых флаксмоций и средней величины флакса:

R = (AHF + ACF) / σ

Нормирование амплитуды низкочастотных колебаний ALF относительно средней величины флакса позволяет судить о микрососудистом тонусе, который рассчитывается по формуле:

СТ= σ/ALF

**2.2.5. Статистические методы**

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы Microsoft Excel 2016 и статистического пакета GraphPad Prism v. 9.1.1. (США). При проведении обработки применялись методы параметрической и непараметрической статистики. Методы описательной статистики включали в себя расчет среднего арифметического значения, медианы, среднеквадратичного отклонения, 25 и 75 квартиля, частот и долей. Описание параметров, подчиняющихся нормальному распределению, производилось по формуле «среднее арифметическое значение ± среднеквадратичное отклонение». Описание параметров, не подчиняющихся нормальному распределению, проводилось по формуле «медиана [25 квартиль; 75 квартиль]». Проверка на нормальность распределения осуществлялась с использованием критерия Шапиро-Уилки. Для оценки межгрупповых различий признаков, имеющих непрерывное распределение, применялся U-критерий Манна-Уитни для двух несвязанных групп и критерий Краскела–Уоллиса для трех несвязанных групп. Для оценки качественных данных применялся критерий согласия Пирсона и точный критерий Фишера. Анализ зависимости между признаками осуществлялся путем вычисления коэффициента корреляции Спирмена. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы «р» в исследовании оставлял 0,05.

1. **Результаты исследования**

**3.1 Клинико-анамнестические данные, характеризующие МЭ/СХУ как нейроиммунное заболевание**

Сведения о возможных пусковых факторах развития МЭ/СХУ были получены из ответов участников 1-й группы на 110-й вопрос DSQ-2 (“Ваше заболевание, связанное с усталостью/нехваткой энергии началось после того, как Вы перенесли что-то из ниже перечисленного? (Отметьте одно или несколько)”). 35 человек (62,5%) отметили вариант ответа «инфекционное заболевание», вариант ответа «тяжелый стресс/печальное событие» отметили 23 человека (41,1%). При этом одновременно оба этих варианта ответа отметили 13 человек (23,2%).

С целью выявления наличия, характера и силы связи между отдельными симптомами МЭ/СХУ и выраженностью усталости был проведен многомерный корреляционный анализ между составным баллом по DSQ-2, соответствующему ключевому симптому МЭ/СХУ (“Усталость, которая сохраняется и после отдыха») и составными баллами, соответствующими каждому из остальных 90 симптомов, входящих в опросник DSQ-2. Все симптомы были разделены, в соответствии с рекомендацией разработчиков опросника, на домены: «постэксерциональное истощение», «когнитивная дисфункция», «болевые синдромы», «нарушения сна», «дисфункция вегетативной нервной системы», «иммунная дисфункция», «нарушение нейроэндокринной регуляции» и «неврологические сенсорные/моторные нарушения».

В результате проведения корреляционного анализа была выявлена статистически значимая связь между 20 симптомами и выраженностью усталости (таблица 5)

**Таблица 5**

Симптомы, показавшие статистически значимую корреляцию с выраженностью усталости по составным баллам опросника DSQ-2

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Выраженность симптома по составному баллу опросника DSQ-2 | Номер соответствующего вопроса в DSQ-2 | Принадлежность симптома к домену | r; p |
| Выраженность усталости по составному баллу опросника DSQ-2 (13-й вопрос) | Выраженное чувство тяжести, вялости после начала физической нагрузки | 14 | Постэксерциональное истощение | 0,62; <0,0001 |
|  | Боль или выраженная усталость на следующий день после ненапряженной, повседневной деятельности | 15 | Постэксерциональное истощение | 0,63; <0,0001 |
|  | Психологическая выраженная усталость после малейших усилий | 16 | Постэксерциональное истощение | 0,31; 0,02 |
|  | Физическая усталость после минимальных физических нагрузок | 17 | Постэксерциональное истощение | 0,60; <0,0001 |
|  | Чувство истощения, плохое самочувствие даже после небольшой активности | 18 | Постэксерциональное истощение | 0,71; <0,0001 |
|  | Ощущение отсутствия отдыха после ночного сна | 19 | Нарушения сна | 0,47; 0,0003 |
|  | Потребность в дневном сне | 20 | Нарушения сна | 0,29; 0,03 |
|  | Сонливость в течение всего дня и бессонница в течение всей ночи | 24 | Нарушения сна | 0,37; 0,01 |
|  | Ноющая или острая боль в мышцах | 25 | Болевые синдромы | 0,38; 0,004 |
|  | Мышечная слабость | 33 | Неврологические сенсорные/моторные нарушения | 0,44; 0,0007 |
|  | Тошнота | 48 | Дисфункция вегетативной нервной системы | 0,31; 0,02 |
|  | Чувство неустойчивости на ногах, ощущение вероятности падения | 49 | Неврологические сенсорные/моторные нарушения | 0,26; 0,05 |
|  | Боли в горле | 64 | Иммунная дисфункция | 0,28; 0,04 |
|  | Болезненность лимфатических узлов | 65 | Иммунная дисфункция | 0,27; 0,045 |
|  | Гриппоподобные симптомы\* | 67 | Иммунная дисфункция | 0,30; 0,02 |
|  | Мышечная усталость после небольшой физической активности | 75 | Постэксерциональное истощение | 0,31; 0,02 |
|  | Ухудшение симптомов после небольшой умственной работы | 77 | Постэксерциональное истощение | 0,32; 0,01 |
|  | Дневная сонливость | 84 | Нарушения сна | 0,32; 0,02 |
|  | Симптомы синусита\*\* | 87 | Иммунная дисфункция | 0,27; 0,04 |
|  | Неотложные позывы к мочеиспусканию | 88 | Дисфункция вегетативной нервной системы | 0,39; 0,01 |

\*Сочетание нескольких из следующих симптомов: высокая температура тела, головные и мышечные боли, кашель, боли в горле, выраженная усталость, заложенность носа или насморк, озноб, тошнота или рвота

\*\*Симптомы синусита (неприятные ощущения в области скул, переносицы или над глазами, часто сопровождающиеся постоянной головной болью, заложенность носа, стойкие выделения из носа

Из таблицы видно, что 7 из этих 20 симптомов относились к домену «постэксерциональное истощение», который является, согласно современным представлениям (см. главу 1), одним из ключевых проявлений МЭ/СХУ. По 4 из 20 симптомов относились к доменам «иммунная дисфункция» и «нарушения сна», по 2 – к доменам «неврологические сенсорные/моторные нарушения» и «дисфункция вегетативной нервной системы», а 1 симптом – к домену «болевые синдромы». Полученные данные согласуются с представлением о МЭ/СХУ как нейроиммунном заболевании.

**3.2 Психоэмоциональный статус больных МЭ/СХУ и оценка наличия связи психоэмоциональных нарушений с выраженностью усталости**

Опросник HADS заполнили 46 больных из первой группы, 14 человек из второй группы и 9 человек из третьей группы. Характеристика групп по наличию и выраженности депрессивной симптоматики по подшкале HADS-D представлена в таблице 6.

**Таблица 6**

Характеристика групп по наличию и выраженности депрессивной симптоматики по HADS

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 1-я группа  (МЭ/СХУ) | 2-я группа  (МЭ/СХУ после COVID-19) | 3-я группа  (контрольная группа здоровых лиц) | p значение | | |
| 1я vs. 3я группы | 2я vs. 3я группы | 1я vs. 2я группы |
| Клинически выраженная депрессия n, % | 13 (28,3%) | 5 (35,7%) | 0 (0%) | 0,10 | 0,12 | >0,99 |
| Субклинически выраженная депрессия n, % | 19 (41,3%) | 5 (35,7%) | 3 (33,3%) | 0,73 | >0,99 | >0,99 |
| Отсутствие депрессивной симптоматики n, % | 14 (30,4%) | 4 (28,6%) | 6 (66,7%) | 0,06 | 0,10 | >0,99 |

При оценке межгрупповых различий было установлено, что отличия в частоте встречаемости депрессии по HADS между группами статистически не значимы.

В то же время, как видно из таблицы 7, медианы значений выраженности депрессии по HADS среди исследуемых групп статистически значимо больше в группах больных по сравнению со здоровыми добровольцами здоровой группы.

**Таблица 7**

Сравнение медиан значений выраженности депрессии по HADS в исследуемых группах

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 1-я группа  МЭ/СХУ | 2-я группа МЭ/СХУ после COVID-19 | 3-я группа  Здоровый контроль | p значение | |
| 1-я vs. 2-я группа | 2-я vs. 3-я группа |
| Выраженность депрессии, баллы | 8,0 [6,0; 11,0] | 8,5 [4,75; 12,0] | 2,0 [1,0; 8,0] | 0,002 | 0,002 |

Характеристика групп по наличию и выраженности тревожной симптоматики по подшкале HADS-A представлена в таблице 8.

**Таблица 8**

Характеристика групп по наличию и выраженности тревожной симптоматики по HADS

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 1-я группа  (МЭ/СХУ) | 2-я группа  (МЭ/СХУ после COVID-19) | 3-я группа  (контрольная группа здоровых лиц) | P значение | | |
| 1я vs. 3я группы | 2я vs. 3я группы | 1я vs. 2я группы |
| Клинически выраженная тревога n, % | 9 (19,6%) | 7 (50,0%) | 2 (22,2%) | >0,99 | 0,27 | 0,07 |
| Субклинически выраженная тревога n, % | 22 (47,8%) | 2 (14,3%) | 1 (11,1%) | 0,06 | >0,99 | 0,03 |
| Отсутствие тревожной симптоматики n, % | 15 (32,6%) | 5 (35,7%) | 6 (66,7%) | 0,07 | 0,21 | >0,99 |

При оценке межгрупповых различий было установлено, что показатели тревоги по HADS во 2-й группе статистически значимо более выражены чем в 1-й группе, но не в 1-й или 2-й группе относительно здоровых лиц (3-я группа).

В то же время, отсутствовала статистически значимая разница между медианами значений выраженности тревоги по HADS среди исследуемых групп больных (таблица 9).

**Таблица 9**

Сравнение медиан значений выраженности тревоги по HADS в исследуемых группах

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 1-я группа  МЭ/СХУ | 2-я группа МЭ/СХУ после COVID-19 | 3-я группа  Здоровый контроль | p значение | |
| 1-я vs. 2-я группа | 2-я vs. 3-я группа |
| Выраженность депрессии, баллы | 8,0 [5,8; 10,0] | 9,5 [5,3; 15,3] | 6,0 [1,5; 9,5] | 0,41 | 0,13 |

С целью проверки гипотезы о связи усталости с психоэмоциональными нарушениями в первой группе был проведен корреляционный анализ, который не выявил значимой связи между депрессивной или тревожной симптоматикой и степенью выраженности усталости по составному баллу 13-го вопроса опросника DSQ-2 (таблица 10).

**Таблица 10**

Проверка наличия связи усталости с психоэмоциональными нарушениями в первой группе (МЭ/СХУ)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Психоэмоциональные нарушения | r; p |
| Выраженность усталости по составному баллу опросника DSQ-2 | Выраженность депрессии по HADS | 0,11; 0,44 |
|  | Выраженность тревоги по HADS | -0,18; 0,22 |

**3.3. Оценка иммунного статуса у больных МЭ/СХУ**

У 12 пациентов из 1-й группы было выполнено первичное иммунологическое обследование, которое заключалось в комплексной оценке субпопуляционного состава лимфоцитов и в некоторых случаях было дополнено оценкой . уровня циркулирующих иммунных комплексов, С3-, С4-компонентов комплемента периферической крови, исследованием интерферонового статуса и показателями функции гранулоцитарно-моноцитарного звена. Несмотря на то, что 5/12 пациентов имели повышение относительного числа CD3+ (Т-лимфоцитов) относительно референтных значений, повышение абсолютного количества этих клеток было выявлено только у одной пациентки. У этой же пациентки было отмечено повышение числа CD3+CD4+ клеток. Еще один пациент имел снижение числа лимфоцитов этой субпопуляции. Несмотря на то, что снижение абсолютного количества CD3+CD8+ клеток было выявлено только у одной пациентки, 5 пациентов имели повышение иммунорегуляторного индекса более 2,0. В то же время двое пациентов имели снижение иммунорегуляторного индекса менее 1,0. У 5 человек лабораторный анализ включал определение абсолютного содержания дубль позитивных клеток CD4+CD8+. Из них у 2 человек количество этих клеток было повышено. Относительное содержание NK клеток, подсчитанное у всех 12 пациентов, было снижено относительно последних данных по референтным значениям в российской популяции [82] у трех человек. Еще один пациент имел повышение содержания этих клеток. Большинство пациентов имело нормальные значения содержания B лимфоцитов. У одного человека определялось его снижение и у одного – повышение. Проведенный у двух человек дополнительный анализ субпопуляций В лимфоцитов позволил установить, что у пациентки с увеличением общего числа В лимфоцитов оно происходило преимущественно за счет B2-лимфоцитов и В клеток памяти. Уровень С3 компонента комплемента был определен у 5 человек – у 2 из них было зарегистрировано повышение его уровня, и у 1 человека – снижение. Так называемый анализ на определение интерферонового статуса был выполнен у 4 человек. У всех них было выявлено повышение содержания ИФНα в сыворотке крови. При этом его индуцированная продукция была снижена у 3 человек. Индуцированная секреция IL-1b, измеренная у 3 человек, была выраженно повышена у всех пациентов. Оценка гранулоцитарно-моноцитарного звена была проведена у трех человек, однако из-за различия применяемых методик (реакция торможения миграции лейкоцитов, НСТ-тест, коэффициент киллинга, фагоцитарный индекс, фагоцитарное число) не представляется возможным сопоставить полученные результаты.

**3.4. Выявление вегетативной дисфункции в исследуемых группах при проведении активной ортостатической пробы**

Активная ортостатическая проба была проведена у 16 человек в 1-й группе, 8 человек во 2-й группе и 9 человек в 3-й группе. Критериям ПОТС соответствовало 6 человек в 1-й группе, 6 человек во 2-й и 1 человек в третьей группе. Как видно из таблицы 11 ПОТС статистически значимо чаще встречался в группе МЭ/СХУ, развившегося после перенесенного COVID-19, чем в контрольной группе здоровых лиц.

**Таблица 11**

Сравнительная характеристика частоты ПОТС в исследуемых группах

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 1-я группа  МЭ/СХУ  N=16 | 2-я группа МЭ/СХУ после COVID-19  N=8 | 3-я группа  Здоровый контроль  N=9 | p значение | |
| 1-я vs. 2-я группа | 2-я vs. 3-я группа |
| ПОТС | 6 (37,5%) | 6 (75,0%) | 1 (11,1%) | 0,35 | 0,02 |

Альтернативная форма ортостатической непереносимости (ортостатическая гипотензия) была выявлена только у 1 человека в 1-й группе, 1 человека в 3-й группе и ни у кого из пациентов 2-й группы.

Для проверки гипотезы о том, что нарушение гемодинамики по типу ПОТС является одной их характеристик группы МЭ/СХУ, развивающегося после COVID-19, и представляет собой пример транссиндромальной или причинной коморбидности[83] (т.е. является патогенетически связанным с основным заболеванием и, вследствие этого, характерно для всей изучаемой группы в целом - в противоположность хронологической коморбидности, для которой характерно лишь совпадение во времени с основным заболеванием у части пациентов группы), во всех трех исследуемых группах для каждой минуты проведения пробы был рассчитан средний прирост ЧСС относительно базальных значений. Попарное сравнение этих величин между группами на каждой минуте проведения пробы позволило установить, что для группы МЭ/СХУ, развивающегося после COVID-19, был характерен статистически более выраженный прирост ЧСС на 6-й, 7-й, 8-й, 9-й и 10-й минутах проведения пробы по сравнению с контрольной группой и на 8-й и 9-й минутах проведения пробы по сравнению с группой МЭ/СХУ, развившегося вне связи с COVID-19, что служит подтверждением сделанного предположения.

**3.5 Оценка динамических характеристик микроциркуляции в исследуемых группах**

Неинвазивное исследование параметров микроциркуляции крови методом ЛДФ было проведено у 11 участников исследования из 1-й группы, 7 человек из 2-й группы и 7 человек из 3-й группы. При обработке ЛДФ-грамм один человек из 1-й группы был исключен из анализа, т.к. в виду непродолжительного периода регистрации сигнала, в диапазоне низких частот (LF) отсутствовал пик амплитудно-частотного спектра. Показатели микроциркуляции кожи в исследуемых группах представлены в таблице 12.

**Таблица 12**

Показатели микроциркуляции кожи в исследуемых группах

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатели | 1-я группа  МЭ/СХУ  N=10 | 2-я группа МЭ/СХУ после COVID-19  N=7 | 3-я группа  Здоровый контроль  N=7 | p | | |
| 1-я vs. 2-я группа | 2-я vs. 3-я группа | 1-я vs. 2-я группа |
| ПМ, перф. ед | 4,86  [4,55; 6,88] | 5,84  [4,13; 6,74] | 3,08  [2,19; 4,71] | 0,02 | 0,01 | 0,72 |
| σ | 0,59  [0,46; 0,91] | 0,70  [0,51; 0,83] | 0,69  [0,52; 0,95] | 0,65 | 0,95 | 0,52 |
| vALF | 16,96  [8,43; 24,36] | 15,94  [10,17; 21,57] | 38,08  [22,28; 43,82] | 0,05 | 0,02 | 0,98 |
| vAHF | 16,97  [5,42; 27,31] | 4,11  [3,35; 29,88] | 5,42  [2,81; 14,65] | 0,25 | 0,94 | 0,32 |
| vACF | 68,09  [48,26; 76,42] | 76,52  [59,96; 81,22] | 54,87  [45,20; 67,23] | 0,35 | 0,30 | 0,35 |
| ИФМ | 0,33  [0,23; 0,47] | 0,36  [0,24; 0,42] | 0,60  [0,41; 0,70] | 0,04 | 0,04 | 0,94 |
| R | 1,01  [0,86; 1,16] | 0,82  [0,66; 0,96] | 0,83  [0,70; 0,92] | 0,09 | 0,94 | 0,04 |
| СТ | 2,77  [2,28; 3,71] | 3,32  [3,00; 6,20] | 2,77  [2,14; 3,80] | 0,94 | 0,18 | 0,15 |

Сокращения: ПМ — показатель микроциркуляции, σ - среднеквадратичное отклонение колебаний ПМ, vALF - вклад медленных флаксмоций (0,05-0,2 Гц) в общую мощность спектра; vAHF - вклад быстрых (дыхательных) флаксмоций (0,2-0,4 Гц) в общую мощность спектра; vACF - вклад пульсовых флаксмоций (vCF) (0,8- 1,6 Гц) в общую мощность спектра; ИФМ - индекс флаксмоций; R - внутрисосудистое сопротивление; СТ - микрососудистый тонус

Таким образом, у больных МЭ/СХУ, в том числе, пост-ковидного генеза, имеет место статистически значимое повышение показателя микроциркуляции и снижение ИФМ (или индекса эффективности микроциркуляции) по сравнению с контрольной группой. Статистически значимое снижение вклада медленных флаксомоций в общую мощность спектра, выявляемое в группе МЭ/СХУ, развившегося вследствие перенесенной инфекции COVID-19, в случае МЭ/СХУ иного генеза находилось на границе статистической значимости. В то же время между 1-й и 2-й группами статистически значимые отличия выявлялись только по показателю внутрисосудистого сопротивления, которое было выше в первой группе.

**Заключение**

В ходе проведенных исследований впервые для оценки соответствия четырем наиболее распространенным наборам диагностических критериев МЭ/СХУ на российской выборке членов интернет-сообщества больных, подозревающих у себя МЭ/СХУ и интернет-сообщества больных c сохраняющимися более 12 недель после COVID-19 симптомами был использован валидизированный инструмент DSQ-2. Результаты заполнения опросника показали обоснованность предположения обследуемых лиц о наличия у себя данного заболевания - для большинства членов интернет-сообщества больных, подозревающих у себя МЭ/СХУ (56/76 человек, 73,7%). Исключение из исследования 15 человек, соответствующих критериям включения на основании заполнения опросника DSQ-2, по причине соответствия какому-либо из критериев исключения (наличие иных заболеваний, которые потенциально могут вызывать хроническую усталость) говорит о ключевой роли тщательного обследования лиц с жалобами на хроническую усталость в клинической практике с целью проведения дифференциальной диагностики. Медиана возраста пациентов в первой группе составила 39,3 (31,4;45,9) лет, а распределение женщины/мужчины 2,1, что соответствует данным эпидемиологических исследований, проведенных в других странах, где диагноз МЭ/СХУ чаще используется в рутинной клинической практике[84].

В 2021 году, на фоне эпидемии коронавирусной инфекции COVID-19, проблема МЭ/СХУ приобрела дополнительную актуальность. Дело в том, что по крайней мере у части пациентов, перенесших острую фазу COVID-19 (причем часто в легкой форме), состояние здоровья не возвращается к уровню, характерному для периода, предшествовавшего болезни. Несмотря на отрицательные результаты молекулярно-генетического метода по выявлению генетического материала вируса, эти лица продолжают страдать от сохраняющихся на протяжении более 12 недель после начала заболевания и вновь возникающих разнообразных симптомов. В научной литературе все чаще появляются публикации, авторы которых указывают на выраженную схожесть клинических проявлений т.н. «пост-ковидного синдрома» с МЭ/СХУ[85], который в большинстве случаев также развивается после перенесенного инфекционного заболевания[86].

С целью проверки предположения о связи между МЭ/СХУ и пост-ковидным синдромом, опросник DSQ-2 был предложен для заполнения членам интернет-сообщества больных c сохраняющимися более 12 недель после COVID-19 симптомами. Соответствие всех лиц, заполнивших опросник критериям МЭ/СХУ подтверждает наличие тесной связи между пост-ковидным синдромом и МЭ/СХУ.

В первой группе пациентов, у которых развитие МЭ/СХУ не было связано с COVID-19, перенесенное инфекционное заболевание указали в качестве вероятного триггера развития МЭ/СХУ 62,5%, что сходно с литературными данными (70%)[86] и косвенно свидетельствует о вовлечении иммунной системы в патогенез заболевания.

Ключевым симптомом МЭ/СХУ является выраженная усталость, не проходящая даже после адекватного отдыха и сохраняющаяся на протяжении более 6 месяцев. Некоторую информацию о возможных механизмах хронической усталости при МЭ/СХУ можно получить при проведении корреляционного анализа между выраженностью данного симптома и наличием и степенью выраженности других симптомов МЭ/СХУ, разделенных на несколько доменов, помня, однако, что выявление положительной корреляции еще не говорит о наличии причинно-следственной связи. Выявленная статистически значимая положительная связь между усталостью, не проходящей после адекватного отдыха, и 20 другими симптомами МЭ/СХУ дает следующую информацию. Во-первых, принадлежность 7 из 20 симптомов к домену «постэксерциональное истощение» дополнительно указывает на ключевую роль данного феномена при МЭ/СХУ. В литературе имеются данные о том, что выявление постэксерционального истощения после дозированной физической нагрузки позволяет отличить больных МЭ/СХУ от здоровых лиц[87], что имеет большое значение в условиях отсутствия надежных лабораторных биомаркеров МЭ/СХУ. Ухудшение состояния пациентов после физической нагрузки должно служить предостережением для врачей от рекомендаций больным МЭ/СХУ увеличивать уровень физической нагрузки без тщательного контроля со стороны специалиста по реабилитации. Во-вторых, принадлежность 4 из 20 симптомов к домену «иммунная дисфункция» (всего этот домен содержит 7 вопросов), несмотря на неочевидность связи с патологической усталостью, например, болезненности лимфатических узлов или симптомов синусита, указывает на важную роль иммунной дисфункции в развитии симптомов заболевания и представляет целесообразным применения иммуномодулирующих препаратов с целью облегчения основного симптома (усталости). В-третьих, принадлежность четырех симптомов к домену «нарушение сна» и одного симптома к домену «болевые синдромы» подтверждает обоснованность цитированного выше подхода к лечению МЭ/СХУ, где в первую очередь с целью уменьшения выраженности усталости обеспечивают пациентам симптоматическую помощь, направленную на нормализацию сна и борьбу с болевым синдромом. Наконец, в-четвертых, принадлежность четырех симптомов к доменам, связанным с нарушениями со стороны нервной системы (вегетативной, сенсорной и моторной функции) подтверждает рубрификацию МЭ/СХУ в МКБ-10, где он рассматривается как неврологическое заболевание. Полученные данные, таким образом, не только согласуются с представлением о МЭ/СХУ как о заболевании с нейроиммунными механизмами патогенеза, но и позволяют сделать предположения о подходах к диагностике и лечению данного заболевания, а также наиболее эффективной организации помощи больным МЭ/СХУ, которую, вероятно, должны оказывать врачи, работающие по специальности «неврология».

В прошлом МЭ/СХУ нередко неверно диагностировали как психиатрическое расстройство аффективного спектра, что приводило к ошибкам в ведении больных и усугубляло состояние больных[88]. На сегодняшний день считается, что тревожная и депрессивная симптоматика, часто встречающаяся при МЭ/СХУ[89,90], не должна всегда рассматриваться как признак альтернативного диагноза. Распространенность клинически выраженной и субклинической тревоги и депрессии при МЭ/СХУ, установленная на основании заполнения пациентами Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) согласуется с данными литературы[91]. В то же время, необходимо помнить, что данные последних исследований по данной теме говорят о том, что депрессия и тревога при МЭ/СХУ связаны с процессами нейровоспаления, болевыми синдромами и психологическим дистрессом вследствие невозможности из-за болезни вернуться к работе и физическому функционированию на прежнем уровне, социальной изооляции, а также недостаточных знаний медицинских специалистов о заболевании и как следствие – их деонтологически уязвимого скептического отношения к проблемам пациента[88]. Помимо этого, полученные данные по отсутствию статистически значимой разницы между распространенностью тревожной и депрессивной симптоматики между группой больных МЭ/СХУ и здоровыми лицами, а также данные по отсутствию корреляции между выраженностью усталости и психоэмоциональными нарушениями в группе больных МЭ/СХУ ставят под вопрос потенциальную эффективность симптоматического воздействия на депрессивную и тревожную симптоматику с целью снижения выраженности усталости, что согласуется с нашим опытом общения с пациентами, страдающими данным заболеванием.

Основным методом выявления иммунной дисфункции у пациентов с МЭ/СХУ является проведение оценки их иммунного статуса. Отклонения от референтных значений по нескольким показателям первичного иммунологического обследования имелись у 12/12 пациентов (100%), у которых оно было проведено. Изменения касались субпопуляционного состава лимфоцитов, уровня циркулирующих иммунных комплексов, С3-, С4-компонентов комплемента периферической крови, интерферонового статуса и показателей функции гранулоцитарно-моноцитарного звена. Однако, по-видимому, клиническая гетерогенность и полиэтиологизм МЭ/СХУ, как и динамичность показателей иммунологического статуса, фазово меняющихся во времени при многих патологических процессах, являлись причинами того, что паттерны иммунной дисфункции различались у пациентов и иногда носили диаметрально противоположный характер. Представляет интерес, в частности, катамнестическое отслеживание случаев для изучения связи значения иммунорегуляторного индекса с клиническими особенностями, течением и исходом заболевания, т.к. пациенты по этому показателю на момент обследования разделились на три, практически равные группы (снижение CD4+/CD8+ <1,0, повышение CD+4/CD8+ >2,5, нормальное значение). Анализ малых клеточных популяций, таких как дубль-позитивные Т-лимфоциты, который редко выполняется в рутинной клинической практике, также может представлять интерес для дальнейшего изучения. Вопреки ожиданиям абсолютное содержание NK клеток, подсчитанное у всех 12 пациентов, снижение которого нередко упоминается в литературе как важный признак МЭ/СХУ, было снижено относительно последних данных по референтным значениям во взрослой популяции лишь у трех пациентов**.** В то же время нормальный уровень NK клеток не исключает их функциональную недостаточность. Несмотря на то, что признаки дисфункции гранулоцитарно-моноцитарного звена (в частности, нарушения процесса фагоцитоза) имелись у всех (3/3) пациентов, кому проводилась соответствующая оценка, унификация методов исследования данного звена иммунной системы необходима для сопоставления результатов, полученных в разных лабораториях.

Несколько вопросов DSQ-2 посвящены оценке ортостатической недостаточности, т.к. она нередко выявляется при МЭ/СХУ. В частности, у пациентов этой группы чаще чем в популяции диагностируется такая форма ортостатической недостаточности как ПОТС (от 11 до 50% больных МЭ/СХУ могут страдать от этого состояния) [92]. Интересно, что сам по себе ПОТС нередко развивается после перенесенных инфекционных вирусных и бактериальных заболеваний, и , предположительно, по крайней мере в части случаев может быть связан с продукцией аутоантител против адренергических и холинергических рецепторов[93]. В ходе настоящего исследования изменения гемодинамического ответа при проведении активной ортостатической пробы соответствующие критериям ПОТС были выявлены у 37,5% пациентов с МЭ/СХУ. Выявление ПОТС в этой группе имеет клиническую ценность, т.к. существуют фармакологические и нефармакологические методы лечения ПОТС, позволяющие справиться с симптомами данного состояния, которые могут дополнительно влиять на качество жизни больных с МЭ/СХУ. Однако более интересна крайне высокая распространенность ПОТС среди пациентов с проявлениями пост-ковидного синдрома (6/8 (75,0%) по сравнению с 1/9 (11,1%) в контрольной группе, p=0,02). Важно отметить, что и среди контрольной группы коронавирусную инфекцию COVID-19 перенесли 6/9 человек (66,7%), а ПОТС был выявлен только у 1 из них. Попарное сравнение среднего прироста ЧСС относительно базальных значений между группами на каждой минуте проведения пробы показало, что в группе МЭ/СХУ, развившегося после COVID-19, имеет место более выраженный прирост ЧСС начиная с 6-й минуты проведения пробы по сравнению с контрольной группой, что позволило предположить, что ПОТС является одной из ключевых характеристик именно для МЭ/СХУ пост-ковидного генеза. Важно отметить, что в 4/13 случаев соответствия критериям ПОТС оно было достигнуто только на 8-10-й минутах проведения активной ортостатической пробы, что подтверждает целесообразность проведения пробы в ее полной (в течение 10 минут), а не сокращенной (5 минут) версии.

Ритмическая характеристика колебательных процессов в системе микроциркуляции имеет большую значимость, особенно в ранней диагностике, при многих нозологических формах[94]. Метод ЛДФ позволяет неинвазивно оценить нарушения в системе микроциркуляции крови человека. В данной работе впервые метод ЛДФ был применен для оценки динамических характеристик микроциркуляции при СХУ/МЭ, в том числе пост-ковидного генеза.

Изменение показателя микроциркуляции (увеличение или уменьшение) характеризует соответственно повышение или снижение перфузии. Его увеличение может быть связано как с ослаблением тонуса артериол, которое ведет к увеличению объема крови в артериолах, так и с явлениями застоя крови в венулах. Среди звеньев регуляции микрокровотока выделяют «активные» и «пассивные» механизмы. К «пассивным» механизмам относят внешние факторы, находящиеся вне микроциркуляторного русла: пульсовая волна и присасывающее действие «дыхательного насоса» со стороны вен. «Активные» факторы непосредственно воздействуют на сосуды микроциркуляторного русла путём периодического изменения сопротивления сосудов потоку крови посредством вазомоций и создают поперечные колебания кровотока (сюда относят воздействие симпатических элементов нервной системы, влияние гладкомышечных элементов сосудистой стенки и эндотелий-зависимую регуляцию)[95]. При проведении спектрального анализа активным факторам соответствует зона LF ритма. Одни из ранних признаков нарушения микроциркуляции — локальный спазм приносящих артериальных сосудов, застойные явления в пост-капиллярных венулярных сосудах и снижение интенсивности кровотока в нутритивном звене капиллярного русла. При прекращении активной вазомоции в той части капиллярного русла, в которой сопротивление кровотоку выше, объёмный кровоток сокращается, и в ней появляются признаки стаза (а в самих тканях преобладающим становится анаэробный метаболизм). Потеря вазомоции ведёт к так называемому шунтированию кровотока, в результате которого большая часть крови, поступающей в микроциркуляторное русло, движется по меньшей части капилляров, как бы «обкрадывая» в метаболическом плане соседние области микрорегиона. Финалом микроциркуляторных расстройств становится стаз[95].

Описано несколько форм нарушения микроциркуляции, основными из которых являются гиперемическая, спастическая, застойная, спастико-атоническая и стазическая, согласно характеристике, разработанной в 2007 году В.И. Козловым и соавт.[81]. Изменения, выявленные при МЭ/СХУ, в том числе постковидного генеза, в данном исследовании, соответствуют гиперемической форме нарушений микроциркуляции, для которой характерно усиление притока крови в микроциркуляторное русло. Она отличается значительным повышением количества функционирующих капилляров, увеличением извитости, расширением микрососудов и повышением проницаемости сосудистой стенки. Такая форма нарушений микроциркуляции обычно наблюдается при острых воспалительных процессах[81]. Группы МЭ/СХУ, несвязанного с COVID-19, и МЭ/СХУ постковидного генеза статистически значимо различались только по показателю внутрисосудистого сопротивления. В работах последних лет были представлены данные, свидетельствующие о том, что хронический оксидативный стресс может вносить значимый склад в развитие симптомов МЭ/СХУ вследствие развития эндотелиальной дисфункции[96]. Хорошо известна связь между хроническими воспалительными процессами и повышением жесткости сосудистой стенки[97]. Повышение внутрисосудистого сопротивления в 1-й группе по сравнению со 2-й может являться отражением вклада в нарушение микроциркуляции хронического воспалительного процесса длительного течения и заставляет предполагать существование отдаленных последствий МЭ/СХУ, в частности в виде увеличения риска развития сердечно-сосудистой патологии.

**Выводы**

1. Среди принявших участие в исследовании больных, подозревающих у себя МЭ/СХУ, 73,7% лиц соответствовали диагностическим критериям данного заболевания. 19,7% лиц имели симптомы, соответствующие МЭ/СХУ, но были исключены из исследования по причине наличия иных заболеваний, которые потенциально могут вызывать хроническую усталость, что служит подтверждением ключевой роли тщательного обследования лиц с жалобами на хроническую усталость в клинической практике с целью проведения дифференциальной диагностики. Среди больных c сохраняющимися более 12 недель после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 симптомами 100% лиц соответствовали диагностическим критериям МЭ/СХУ, что подтверждает наличие тесной связи между т.н. «пост-ковидным синдромом» и МЭ/СХУ.
2. Выявлена статистически значимая положительная связь между усталостью, не проходящей после адекватного отдыха и 20 другими симптомами МЭ/СХУ, относящимися к доменам «постэксерциональное истощение» (7 симптомов), «иммунная дисфункция» (4 симптома), «нарушения сна» (4 симптома), «дисфункция вегетативной нервной системы» (2 симптома) и «неврологические сенсорные/моторные нарушения» (2 симптома), «болевые синдромы» (1 симптом). Полученные данные не только согласуются с представлением о МЭ/СХУ как о заболевании с нейроиммунными механизмами патогенеза, но и позволяют сделать предположения о подходах к диагностике и лечению данного заболевания, а также наиболее эффективной организации помощи больным МЭ/СХУ.
3. Распространенность клинически выраженных и субклинических тревоги и депрессии при МЭ/СХУ, в том числе пост-ковидного генеза соответствует распространенности данных синдромов при МЭ/СХУ, установленной другими авторами и статистически значимо не отличается от таковой среди здоровых лиц. Между тревожной/депрессивной симптоматикой и выраженностью усталости при МЭ/СХУ отсутствует статистически значимая корреляционная связь.
4. Наличие иммунной дисфункции выявлено у 12/12 пациентов с МЭ/СХУ (100%) на основании анализа результатов первичного иммунологического обследования.
5. Распространенность постуральной ортостатической тахикардии у больных МЭ/СХУ составляет 37,5%, у больных МЭ/СХУ пост-ковидного генеза 75,0% (в последней группе статистически значимо чаще по сравнению с контрольной группой здоровых лиц, где данный показатель составил лишь 11,1%, p=0,02). Сравнение среднего прироста ЧСС относительно базальных значений между группами на каждой минуте проведения пробы показало, что в группе МЭ/СХУ, развившегося после COVID-19, имеет место более выраженный прирост ЧСС начиная с 6-й минуты проведения пробы по сравнению с контрольной группой, что позволило предположить, что ПОТС служит одной из ключевых характеристик МЭ/СХУ постковидного генеза.
6. Изменения, выявленные при МЭ/СХУ, в том числе постковидного генеза, при оценке динамических характеристик микроциркуляции методом ЛДФ, соответствуют гиперемической форме нарушений микроциркуляции, наблюдаемой при острых воспалительных процессах или дефиците системной вазоконстрикторной активности. Повышение внутрисосудистого сопротивления в 1-й группе (МЭ/СХУ) по сравнению со 2-й (МЭ/СХУ постковидного генеза) может являться отражением вклада в нарушение микроциркуляции у пациентов 1-й группы хронического воспалительного процесса длительного течения и заставляет предполагать существование отдаленных последствий МЭ/СХУ, в частности в виде увеличения риска развития сердечно-сосудистой патологии.

**Список использованной литературы**

[1] Bested AC, Marshall LM. Review of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: An evidence-based approach to diagnosis and management by clinicians. Rev Environ Health 2015;30:223–49. doi:10.1515/reveh-2015-0026.

[2] Путилина МВ. Астенические расстройства в общемедицинской практике. Алгоритмы диагностики и терапии. Нервные Болезни 2013:26–33.

[3] Lim EJ, Son CG. Review of case definitions for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). J Transl Med 2020;18:289. doi:10.1186/s12967-020-02455-0.

[4] Komaroff AL. Advances in understanding the pathophysiology of chronic fatigue syndrome. JAMA - J Am Med Assoc 2019;322:499–500. doi:10.1001/jama.2019.8312.

[5] Institute of Medicine. Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. Washington, D.C.: National Academies Press; 2015. doi:10.17226/19012.

[6] Jason LA, Sunnquist M, Brown A, Evans M, Newton JL. Are Myalgic Encephalomyelitis and chronic fatigue syndrome different illnesses? A preliminary analysis. J Health Psychol 2016;21:3–15. doi:10.1177/1359105313520335.

[7] Rivera MC, Mastronardi C, Silva-Aldana CT, Arcos-Burgos M, Lidbury BA. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: A comprehensive review. Diagnostics 2019;9:91. doi:10.3390/diagnostics9030091.

[8] Sharif K, Watad A, Bragazzi NL, Lichtbroun M, Martini M, Perricone C, et al. On chronic fatigue syndrome and nosological categories. Clin Rheumatol 2018;37:1161–70. doi:10.1007/s10067-018-4009-2.

[9] Schäfer ML. Zur geschichte des neurastheniekonzeptes und seiner modernen varianten Chronic-Fatigue-Syndrom, fibromyalgie sowie multiple chemische sensitivität. Fortschritte Der Neurol Psychiatr 2002;70:570–82. doi:10.1055/s-2002-35174.

[10] Monro JA, Puri BK. A Molecular Neurobiological Approach to Understanding the Aetiology of Chronic Fatigue Syndrome (Myalgic Encephalomyelitis or Systemic Exertion Intolerance Disease) with Treatment Implications. Mol Neurobiol 2018;55:7377–88. doi:10.1007/s12035-018-0928-9.

[11] Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM, Komaroff AL, Schonberger LB, Straus SE, et al. Chronic fatigue syndrome: A working case definition. Ann Intern Med 1988;108:387–9. doi:10.7326/0003-4819-108-3-387.

[12] Moldofsky H, Patcai J. Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome; a case-controlled study. BMC Neurol 2011;11:37. doi:10.1186/1471-2377-11-37.

[13] Stormorken E, Jason LA, Kirkevold M. From good health to illness with post-infectious fatigue syndrome: a qualitative study of adults’ experiences of the illness trajectory. BMC Fam Pract 2017;18:1–15. doi:10.1186/s12875-017-0614-4.

[14] World Health Organization. International Classification of Diseases. I. 1969.

[15] World Health Organization. International Classification of Diseases. II. 1975.

[16] World Health Organization. International Classification of Diseases (Tabular List ed.). 2007.

[17] WHO. ICD-11 - Mortality and Morbidity Statistics 2020. https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3A%2F%2Fid.who.int%2Ficd%2Fentity%2F569175314 (accessed November 3, 2020).

[18] Ramsay A. Myalgic encephalomyelitis and postviral fatigue states: the saga of Royal Free disease. 2nd ed. London: Gower Medical for the Myalgic Encephalomyelitis Association; 1988.

[19] Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM, Komaroff AL, Schonberger LB, Straus SE, et al. Chronic fatigue syndrome: A working case definition. Ann Intern Med 1988;108:387–9. doi:10.7326/0003-4819-108-3-387.

[20] Jason LA, Brown A, Clyne E, Bartgis L, Evans M, Brown M. Contrasting Case Definitions for Chronic Fatigue Syndrome, Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome and Myalgic Encephalomyelitis. Eval Heal Prof 2012;35:280–304. doi:10.1177/0163278711424281.

[21] Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: A comprehensive approach to its definition and study. Ann Intern Med 1994;121:953–9. doi:10.7326/0003-4819-121-12-199412150-00009.

[22] Brurberg KG, Fønhus MS, Larun L, Flottorp S, Malterud K. Case definitions for chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME): a systematic review. BMJ Open 2014;4:e003973. doi:10.1136/bmjopen-2013-003973.

[23] Jason LA, Torres-Harding SR, Taylor RR, Carrico AW. A comparison of the 1988 and 1994 diagnostic criteria for chronic fatigue syndrome. J Clin Psychol Med Settings 2001;8:337–43. doi:10.1023/A:1011981132735.

[24] Carruthers BM, Jain AK, De Meirleir KL, Peterson DL, Klimas NG, Lerner AM, et al. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. J Chronic Fatigue Syndr 2003;11:7–115. doi:10.1300/J092v11n01\_02.

[25] Twisk F. Myalgic encephalomyelitis or what? The international consensus criteria. Diagnostics 2019;9:1. doi:10.3390/diagnostics9010001.

[26] Carruthers BM, Van de Sande MI, De Meirleir KL, Klimas NG, Broderick G, Mitchell T, et al. Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria. J Intern Med 2011;270:327–38. doi:10.1111/j.1365-2796.2011.02428.x.

[27] Jason LA, Sunnquist M, Brown A, Newton JL, Strand EB, Vernon SD. Chronic fatigue syndrome versus systemic exertion intolerance disease. Fatigue Biomed Heal Behav 2015;3:127–41. doi:10.1080/21641846.2015.1051291.

[28] Jason L, Sunnquist M, Kot B, Brown A. Unintended Consequences of not Specifying Exclusionary Illnesses for Systemic Exertion Intolerance Disease. Diagnostics 2015;5:272–86. doi:10.3390/diagnostics5020272.

[29] Пигарова ЕА, Плещева АВ, Дзеранова ЛК, Рожинская ЛЯ. Синдром хронической усталости: современные представления об этиологии. Ожирение и Метаболизм 2010:8–12.

[30] Sandler CX, Lloyd AR. Chronic fatigue syndrome: progress and possibilities. Med J Aust 2020;212:428–33. doi:10.5694/mja2.50553.

[31] Missailidis D, Annesley SJ, Fisher PR. Pathological mechanisms underlying myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. Diagnostics 2019;9:80. doi:10.3390/diagnostics9030080.

[32] Чеснокова НП, Михайлов АВ, Моррисон ВВ, Брилль Г.Е. и др. Инфекционный процесс. Москва:Академия естествознания; 2006. 484 С.

[33] Даниленко ОВ, Чурилов ЛП. Синдром хронической усталости как аутоиммунная гипоталамопатия и человеческий потенциал: клинические и патофизиологические аспекты. Здоровье – Основа Человеческого Потенциала Проблемы и Пути Их Решения 2009;4:203–12.

[34] Bassi N, Amital D, Amital H, Doria A, Shoenfeld Y. Chronic fatigue syndrome: Characteristics and possible causes for its pathogenesis. Isr Med Assoc J 2008;10:79–82

[35] Brkić S, Tomić S, Ružić M, Marić D. Chronic fatigue syndrome. Srp Arh Celok Lek 2011;139:256–61. doi:10.2298/SARH1104256B.

[36] Rasa S, Nora-Krukle Z, Henning N, Eliassen E, Shikova E, Harrer T, et al. Chronic viral infections in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). J Transl Med 2018;16:268. doi:10.1186/s12967-018-1644-y.

[37] Meeus M, Mistiaen W, Lambrecht LUC, Nijs JO. Immunological similarities between cancer and chronic fatigue syndrome: The common link to fatigue? Anticancer Res 2009;29:4717–26.

[38] Cliff JM, King EC, Lee JS, Sepúlveda N, Wolf AS, Kingdon C, et al. Cellular immune function in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). Front Immunol 2019;10:796. doi:10.3389/fimmu.2019.00796.

[39] Corbitt M, Eaton-Fitch N, Staines D, Cabanas H, Marshall-Gradisnik S. A systematic review of cytokines in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis/systemic exertion intolerance disease (CFS/ME/SEID). BMC Neurol 2019;19:207. doi:10.1186/s12883-019-1433-0.

[40] Karhan E, Gunter CL, Ravanmehr V, Horne M, Kozhaya L, Renzullo S, et al. Perturbation of effector and regulatory T cell subsets in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). BioRxiv 2019. doi:10.1101/2019.12.23.887505.

[41] Sotzny F, Blanco J, Capelli E, Castro-Marrero J, Steiner S, Murovska M, et al. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome – evidence for an autoimmune disease. Autoimmun Rev 2018;17:601–9. doi:10.1016/j.autrev.2018.01.009.

[42] Tanaka S, Kuratsune H, Hidaka Y, Hakariya Y, Tatsumi K-I, Takano T, et al. Autoantibodies against muscarinic cholinergic receptor in chronic fatigue syndrome. Int J Mol Med 2003;12:225–30.

[43] Loebel M, Grabowski P, Heidecke H, Bauer S, Hanitsch LG, Wittke K, et al. Antibodies to β adrenergic and muscarinic cholinergic receptors in patients with Chronic Fatigue Syndrome. Brain Behav Immun 2016;52:32–9. doi:10.1016/J.BBI.2015.09.013.

[44] Churilov LP, Danilenko OV. Autoimmuity in various kinds of clinically manifested chronic fatigue involves different target antigens. 12th Int. Congr. Autoimmun. Athens, 28 May-1 June 2021, Abstr. book. Abstr. ePoster N 1821., 2021.

[45] Weiss R, Bitton A, Nahary L, Arango MT, Benhar I, Blank M, et al. Cross-reactivity between annexin A2 and Beta-2-glycoprotein I in animal models of antiphospholipid syndrome. Immunol Res 2017;65:355–62. doi:10.1007/s12026-016-8840-8.

[46] Berg D, Berg LH, Couvaras J, Harrison H. Chronic fatigue syndrome and/or fibromyalgia as a variation of antiphospholipid antibody syndrome: An explanatory model and approach to laboratory diagnosis. Blood Coagul Fibrinolysis 1999;10:435–8. doi:10.1097/00001721-199910000-00006.

[47] Чурилов ЛП, Даниленко ОВ. Иммунореактивность при синдроме хронической усталости во время ремиссии, обострения и при вирусоносительстве. Клиническая Патофизиология 2019;25:32–42.

[48] Зайчик АШ, Чурилов ЛП. Основы общей патологии. Ч.1. Основы общей патофизиологии. СПб: ЭлБи-СПб; 1999. C. 567

[49] Martínez-Martínez LA, Mora T, Vargas A, Fuentes-Iniestra M, Martínez-Lavín M. Sympathetic nervous system dysfunction in fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, irritable bowel syndrome, and interstitial cystitis: A review of case-control studies. J Clin Rheumatol 2014;20:146–50. doi:10.1097/RHU.0000000000000089.

[50] Kozlowska K, Scher S, Helgeland H. The Immune-Inflammatory System and Functional Somatic Symptoms, Palgrave Macmillan, Cham; 2020, p. 175–201. doi:10.1007/978-3-030-46184-3\_9.

[51] Berstad A, Hauso O, Berstad K, Berstad JER. From IBS to ME – The dysbiotic march hypothesis. Med Hypotheses 2020;140:109648. doi:10.1016/j.mehy.2020.109648.

[52] Maksoud R, Du Preez S, Eaton-Fitch N, Thapaliya K, Barnden L, Cabanas H, et al. A systematic review of neurological impairments in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome using neuroimaging techniques. PLoS One 2020;15. doi:10.1371/journal.pone.0232475.

[53] Вселюбский Г, Гуревич В. Спад нервной нагрузки как фактор риска развития инфаркта миокарда. Воен-Мед Ж 1984;305:35–7.

[54] Cambras T, Castro-Marrero J, Zaragoza MC, Díez-Noguera A, Alegre J. Circadian rhythm abnormalities and autonomic dysfunction in patients with Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis. PLoS One 2018;13. doi:10.1371/journal.pone.0198106.

[55] Полетаев АБ, Чурилов ЛП. Физиологическая иммунология, аутоиммунитет и здоровье. Вестник Международной Академии Наук (Русская Секция) 2009;1:11–6.

[56] Nakatomi Y, Mizuno K, Ishii A, Wada Y, Tanaka M, Tazawa S, et al. Neuroinflammation in Patients with Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis: An 11C-(R)-PK11195 PET Study. J Nucl Med 2014;55:945–50. doi:10.2967/jnumed.113.131045.

[57] Chrousos GP, Kaltsas G. Post-SARS sickness syndrome manifestations and endocrinopathy: How, why, and so what? Clin Endocrinol (Oxf) 2005;63:363–5. doi:10.1111/j.1365-2265.2005.02361.x.

[58] Miwa K. Down-regulation of renin–aldosterone and antidiuretic hormone systems in patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. J Cardiol 2017;69:684–8. doi:10.1016/j.jjcc.2016.06.003.

[59] Naviaux RK, Naviaux JC, Li K, Bright AT, Alaynick WA, Wang L, et al. Metabolic features of chronic fatigue syndrome. Proc Natl Acad Sci U S A 2016;113:E5472–80. doi:10.1073/pnas.1607571113.

[60] Germain A, Ruppert D, Levine SM, Hanson MR. Metabolic profiling of a myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome discovery cohort reveals disturbances in fatty acid and lipid metabolism. Mol Biosyst 2017;13:371–9. doi:10.1039/c6mb00600k.

[61] Чурилов Л.П. Анабиоз и зимняя спячка / Патохимия. Эндокринно-метаболические нарушения. / под ред. Зайчика А.Ш., Чурилова Л.П. СПб: ЭлБи-СПб, 2007. С. 55–58.

[62] Waylonis GW, Heck W. Fibromyalgia syndrome: New associations. Am J Phys Med Rehabil 1992;71:343–8. doi:10.1097/00002060-199212000-00006.

[63] Tomas C, Elson JL, Strassheim V, Newton JL, Walker M. The effect of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) severity on cellular bioenergetic function. PLoS One 2020;15:e0231136. doi:10.1371/journal.pone.0231136.

[64] Huth TK, Eaton-Fitch N, Staines D, Marshall-Gradisnik S. A systematic review of metabolomic dysregulation in Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis/Systemic Exertion Intolerance Disease (CFS/ME/SEID). J Transl Med 2020;18:198. doi:10.1186/s12967-020-02356-2.

[65] Strand EB, Nacul L, Mengshoel AM, Helland IB, Grabowski P, Krumina A, et al. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue Syndrome (ME/CFS): Investigating care practices pointed out to disparities in diagnosis and treatment across European Union. PLoS One 2019;14:e0225995. doi:10.1371/journal.pone.0225995.

[66] Nacul L, Authier FJ, Scheibenbogen C, Lorusso L, Helland I, Martin JA, et al. EUROPEAN ME NETWORK (EUROMENE) Expert Consensus on the Diagnosis, Service Provision and Care of People with ME/CFS in Europe. Preprints 2020:n/a.

[67] Jason LA, So S, Evans M, Brown A, Sunnquist M, Im Y, et al. An overview of operationalizing criteria for ME, ME/CFS, and CFS case definitions. J Prev Interv Community 2015;43:1–4. doi:10.1080/10852352.2014.973237.

[68] Ghali A, Richa P, Lacout C, Gury A, Beucher AB, Homedan C, et al. Epidemiological and clinical factors associated with post-exertional malaise severity in patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. J Transl Med 2020;18:246. doi:10.1186/s12967-020-02419-4.

[69] Kingdon CC, Bowman EW, Curran H, Nacul L, Lacerda EM. Functional Status and Well-Being in People with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Compared with People with Multiple Sclerosis and Healthy Controls. PharmacoEconomics - Open 2018;2:381–92. doi:10.1007/s41669-018-0071-6.

[70] Даниленко ОВ, Чурилов ЛП. Клинико-анамнестические сведения в диагностике синдрома хронической усталости. Труды Мариинской Больницы 2010;8:94–9.

[71] Van De Putte EM, Uiterwaal CSPM, Bots ML, Kuis W, Kimpen JLL, Engelbert RHH. Is chronic fatigue syndrome a connective tissue disorder? A cross-sectional study in adolescents. Pediatrics 2005;115:e415-22. doi:10.1542/peds.2004-1515.

[72] Stanculescu D, Larsson L, Bergquist J. Theory: Treatments for Prolonged ICU Patients May Provide New Therapeutic Avenues for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). Front Med 2021;8:672370. doi:10.3389/fmed.2021.672370.

[73] COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 (NG188). National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2020.

[74] Bedree H, Sunnquist M, Jason LA. The DePaul Symptom Questionnaire-2: a validation study. Fatigue Biomed Heal Behav 2019;7:166–79. doi:10.1080/21641846.2019.1653471.

[75] Jason LA, Sunnquist M. The development of the DePaul Symptom Questionnaire: Original, expanded, brief, and pediatric versions. Front Pediatr 2018;6:330. doi:10.3389/fped.2018.00330.

[76] Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. Acta Psychiatr Scand 1983;67:361–70. doi:10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.

[77] Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale: An updated literature review. J Psychosom Res 2002;52:69–77. doi:10.1016/S0022-3999(01)00296-3.

[78] Fanciulli A, Campese N, Wenning GK. The Schellong test: detecting orthostatic blood pressure and heart rate changes in German-speaking countries. Clin Auton Res 2019;29:363–6. doi:10.1007/s10286-019-00619-7.

[79] Российское кардиологическое общество. Клинические рекомендации Наджелудочковые тахикардии. 2020. 108 С.

[80] Raj SR, Guzman JC, Harvey P, Richer L, Schondorf R, Seifer C, et al. Canadian Cardiovascular Society Position Statement on Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome (POTS) and Related Disorders of Chronic Orthostatic Intolerance. Can J Cardiol 2020;36:357–72. doi:10.1016/j.cjca.2019.12.024.

[81] Козлов ВИ, Азизов ГА, Гурова ОА, Литвин ФБ. Лазерная допплеровская флоуметрия в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови. Москва: РУДН; 2012.

[82] Borunova AA, Zabotina TN, Shoua EK, Chkadua GZ, Chertkova AI, Tabakov D V., et al. Subpopulation structure of peripheral blood lymphocytes of donors. Russ J Biother 2020;19:54–64. doi:10.17650/1726-9784-2020-19-4-54-64.

[83] Вёрткин АЛ, Румянцев МА, Скотников АС. Коморбидность в клинической практике. Часть 1. Архивъ Внутренней Медицины 2011;1:16–20. doi:10.20514/2226-6704-2011-0-1-16-20.

[84] Lim EJ, Ahn YC, Jang ES, Lee SW, Lee SH, Son CG. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME). J Transl Med 2020;18:100. doi:10.1186/s12967-020-02269-0.

[85] Wong TL, Weitzer DJ. Long COVID and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS)-A Systemic Review and Comparison of Clinical Presentation and Symptomatology. Medicina (Kaunas) 2021;57:418. doi:10.3390/medicina57050418.

[86] Blomberg J, Gottfries C-G, Elfaitouri A, Rizwan M, Rosén A. Infection elicited autoimmunity and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: an explanatory model. Front Immunol 2018;9:229–49. doi:10.3389/fimmu.2018.00229.

[87] Mateo LJ, Chu L, Stevens S, Stevens J, Snell CR, Davenport T, et al. Post-exertional symptoms distinguish Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome subjects from healthy controls. Work 2020;66:265–75. doi:10.3233/WOR-203168.

[88] Geraghty K, Jason L, Sunnquist M, Tuller D, Blease C, Adeniji C. The ‘cognitive behavioural model’ of chronic fatigue syndrome: Critique of a flawed model. Heal Psychol Open 2019;6:2055102919838907. doi:10.1177/2055102919838907.

[89] Daniels J, Brigden A, Kacorova A. Anxiety and depression in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME): Examining the incidence of health anxiety in CFS/ME. Psychol Psychother Theory, Res Pract 2017;90:502–9. doi:10.1111/papt.12118.

[90] Loades ME, Rimes KA, Ali S, Lievesley K, Chalder T. The presence of co-morbid mental health problems in a cohort of adolescents with chronic fatigue syndrome. Clin Child Psychol Psychiatry 2018;23:398–408. doi:10.1177/1359104517736357.

[91] Luty J. Medically unexplained syndromes: irritable bowel syndrome, fibromyalgia and chronic fatigue. BJPsych Adv 2018;24:252–63. doi:10.1192/bja.2017.34.

[92] Sl Omko J, Newton JL, Kujawski S, Tafil-Klawe M, Klawe J, Staines D, et al. Prevalence and characteristics of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME) in Poland: A cross-sectional study. BMJ Open 2019;9:23955. doi:10.1136/bmjopen-2018-023955.

[93] Fedorowski A. Postural orthostatic tachycardia syndrome: clinical presentation, aetiology and management. J Intern Med 2019;285:352–66. doi:10.1111/joim.12852.

[94] Бархатов ИВ. Оценка системы микроциркуляции крови методом лазерной допплеровской флоуметрии. Клиническая Медицина 2013;91:21–7.

[95] Бархатов ИВ. Применение лазерной допплеровской флоуметрии для оценки нарушений системы микроциркуляции крови человека. Казанский Медицинский Журнал 2014;95:63–9.

[96] Bond J, Nielsen T, Hodges L. Effects of post-exertional malaise on markers of arterial stiffness in individuals with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. Int J Environ Res Public Health 2021;18:1–10. doi:10.3390/ijerph18052366.

[97] Dregan A. Arterial stiffness association with chronic inflammatory disorders in the UK Biobank study. Heart 2018;104:1257–62. doi:10.1136/heartjnl-2017-312610.

**Благодарности**

Автор выражает сердечную благодарность своему научному руководителю, академику Международной академии наук (Здоровье и экология) Леониду Павловичу Чурилову, заведующему кафедрой патологии СПбГУ за идею исследования, его эффективное руководство и ценные советы в подготовке выпускной квалификационной работы.

Автор искренне благодарен академику ИАЕГН Израиля Иегуде Шенфельду, заведующему лабораторией мозаики аутоиммунитета СПбГУ, за возможность проведения исследования на базе лаборатории мозаики аутоиммунитета и постоянное внимание к работе.

Глубочайшую признательность за совместную работу над исследованием и неоценимую поддержку автор хочет выразить научному сотруднику лаборатории мозаики аутоиммунитета, кандидату медицинских наук Гавриловой Наталии Юрьевне.

Автор также испытывает самые теплые чувства по отношению ко всем пациентам, с которыми она имела честь познакомиться и общаться по теме исследования. Автор благодарит их за оказанное доверие, терпение и энтузиазм в совместной работе над проблемой изучения МЭ/СХУ и пост-ковидного синдрома.

Автор благодарит также всех, оказавших помощь в организации очного этапа исследования в Клинике высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова СПбГУ

**Приложение №1**

**Список научных публикаций по теме исследования**

1. Shoenfeld Y, Ryabkova VA, Scheibenbogen C, Brinth L, Martinez-Lavin M, Ikeda S, Heidecke H, Watad A, Bragazzi NL, Chapman J, Churilov LP, Amital H. Complex syndromes of chronic pain, fatigue and cognitive impairment linked to autoimmune dysautonomia and small fiber neuropathy. Clin Immunol. 2020 May;214:108384. doi: 10.1016/j.clim.2020.108384.
2. Ryabkova VA, Churilov LP, Shoenfeld Y. Neuroimmunology: What Role for Autoimmunity, Neuroinflammation, and Small Fiber Neuropathy in Fibromyalgia, Chronic Fatigue Syndrome, and Adverse Events after Human Papillomavirus Vaccination? Int J Mol Sci. 2019 Oct 18;20(20):5164. doi: 10.3390/ijms20205164.
3. Гвоздецкий А.Н., Ким А.Я., Рябкова В.А. Аутоиммунно-аутовоспалительный синдром, индуцированный адъювантами, как преднозологическое состояние в практике пластической хирургии. В сб.: XXIV Международная медико-биологическая конференция молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина — человек и его здоровье» : материалы научной конференции / Санкт-Петербургский гос. ун-т. — СПб. : Сциентиа, 2021: 914-915.
4. Ryabkova V.A., Gavrilova N.Y. Post-COVID syndrome and its immunopathological mechanisms. The role of autoimmunity. В сб.: XXIV Международная медико-биологическая конференция молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина — человек и его здоровье» : материалы научной конференции / Санкт-Петербургский гос. ун-т. — СПб. : Сциентиа, 2021: 962-964.
5. Ryabkova VA, Churilov LP, Shoenfeld Y. Influenza infection, SARS, MERS and COVID-19: Cytokine storm - The common denominator and the lessons to be learned. Clin Immunol. 2021; 223:108652. doi: 10.1016/j.clim.2020.108652.

**Приложение №2**

**Результаты исследования были доложены на научных конференциях:**

1. XXIV Международная медико-биологическая конференция молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина — человек и его здоровье»

Санкт-Петербург, 24 апреля 2021 года

Устный доклад в рамках Joint Russian-German symposium on COVID-19 and post-COVID-19: «Post-COVID syndrome and its immunopathological mechanisms the role of autoimmunity»

2. III Всероссийская научно-техническая конференция «Состояние и перспективы развития современной науки по направлениям «Нанотехнологии и наноматериалы» и «Биотехнические системы и технологии»

Анапа, 27 мая 2021 года, Военно-инновационный технополис «ЭРА» МО РФ.

Приглашенный устный доклад в рамках пленарного заседания «Клинико-патофизиологическая характеристика синдрома хронической усталости как нейроиммунного заболевания».