

Синдром хронической усталости. Этиопатогенетические аспекты.

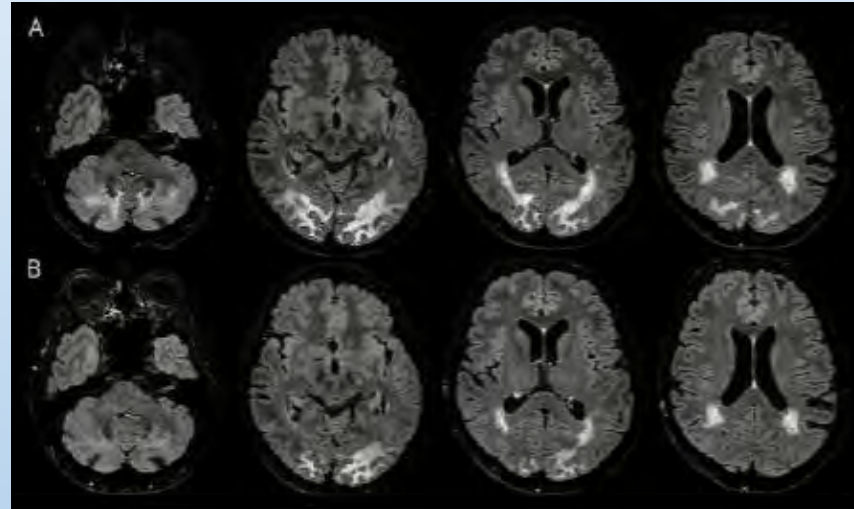


Выполнили: студентки 3 курса 316 группы
лечебного факультета
Гайдук Варвара Алексеевна
Ефимова Ульяна Константиновна

Синдром хронической усталости, также известный как миалгический энцефаломиелит, синдром иммунной дисфункции, синдром нейроэндокринной иммунной дисфункции, поствирусный синдром, исландская болезнь, неврастения и королевскую болезнь Фри, представляет собой сложное мультисистемное заболевание, обычно характеризующееся сильной усталостью, когнитивной дисфункцией, проблемами со сном, вегетативной дисфункцией и недомоганием после физической нагрузки, которое может серьезно ухудшить способность пациентов заниматься повседневной деятельностью.

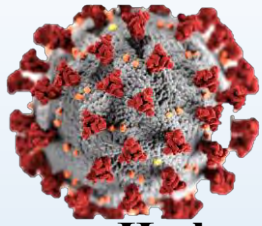
Последние эпидемиологические исследования в США и Соединенном Королевстве показывают, что показатели распространенности варьируются от 0,007% до 2,5% населения в целом.

В Соединенном Королевстве, согласно Оксфордским критериям, распространенность оценивается в 0,6%. В Японии – 1,5% среди населения в целом.



Большинство авторов в настоящее время разделяют мнение о том, что СХУ чаще развивается у женщин в возрасте 25 - 49 лет (около 70%), хотя этот синдром выявляется как среди детей, так и в старшей возрастной группе.

Исследования также показали заметно более высокую распространенность в категории с низким доходом, чем в категории с более высоким доходом и высшим образованием, что указывает на роль социальных факторов риска, таких как стресс, в возникновении СХУ.



Этиология

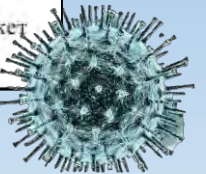
Инфекционная теория

Примеры включают различные вирусы герпеса (вирус Эпштейна-Барра (EBV), вирус простого герпеса, вирус ветряной оспы, человеческий вирус герпеса 6 типа и цитомегаловирус), вирус гриппа, ретровирусы, вирус Коксаки В, вирус болезни Борна (BDV), вирус, подобный ксенотропному вирусу мышинной лейкемии (XMRV), гепатита С, парвовирусы, а также хронические микоплазменные и риккетсиозные инфекции. Наиболее перспективными для изучения считаются EBV, BDV и XMRV.

Исследователи обнаружили антитела IgM к HHV-6 и антигены HHV-6 чаще в периферической крови пациентов с синдромом хронической усталости, чем в общей популяции, что указывает на более высокую распространенность и более высокую реактивацию вируса в этой категории.

Парвовирус В19, как с вирусемией, так и без нее, был вовлечен в развитие и запуск синдрома хронической усталости. У этих пациентов более высокие уровни фактора некроза опухоли и гамма-интерферона.

Тип вируса герпеса	Частота встречаемости у больных СХУ (в %)	Механизм действия
Вирус простого герпеса I и II типа (HSV I, II)	28%	<ul style="list-style-type: none">- поликлональная активация В-клеток;- снижение выработки ИФН-γ;- повышение продукции ИЛ-6, ИЛ-8;- повышение продукции α-ИФН, γ-ИФН, ИЛ-1β, ИЛ-15 и ФНО-α
Вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ/ВГЧ-4/EBV)	57%	<ul style="list-style-type: none">- поликлональная активация В-клеток;- синтез плазмочитами гетерофильных АТ с низким аффинитетом к вирусу;- снижение выработки ИФН-γ;- повышение продукции ИЛ-6, ИЛ-8;- регуляция количества НК клеток, секреции ФНО-α;- ингибция Т-клеточного иммунитета
Цитомегаловирус (ВГЧ-5/CMV)	67,8%	<ul style="list-style-type: none">- повышение риска манифестации аутоиммунных заболеваний;- активация продукции ИЛ-1β и ФНО-α
Вирус герпеса человека 6-ого типа (ВГЧ-6/HHV-6)	91%	<ul style="list-style-type: none">- сдвиг Т-хелперов с Th1 в сторону Th2;- стимуляция секреции ИЛ-10;- подавление секреции ИЛ-12;- подавление экспрессии HLA I в дендритных клетках;- является фактором риска развития рассеянного склероза
Вирус герпеса человека 7-ого типа (ВГЧ-7/HHV-7)	87%	<ul style="list-style-type: none">- повышение продукции α-ИФН, γ-ИФН, ИЛ-1β, ИЛ-15, ФНО-α;- снижение продукции ИЛ-2;- снижение экспрессии HLA и β2-микроглобулина (это может способствовать развитию) персистенции ВГЧ-7.



Иммунная теория

Выявляются различные отклонения, такие как снижение функциональной активности натуральных киллеров, изменения в популяции

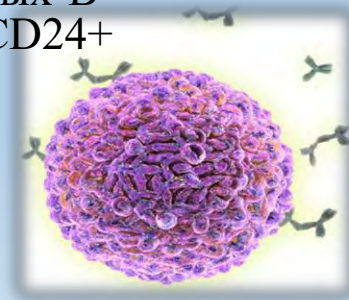
Т-клеток, повышение уровней некоторых типов цитокинов, присутствие антинуклеарных антител, повышение иммунных комплексов и нарушение RNase-L антивирусного пути.

Есть также основания предполагать, что изменение уровней трансформирующего фактора роста- β (ТФР- β) также тесно связаны с ощущением усталости.

Наличие аутоантител, включая антинуклеарные антитела, выделяется как одно из ключевых иммунологических нарушений, вовлеченных в патогенез СХУ.

Было замечено, что изменения в уровнях CD 21+ CD19+ и активированных CD5+ клеток у пациентов с синдромом хронической усталости.

Также сообщалось о снижении количества переходных В-клеток и плазмбластов и увеличении популяции CD24+ В-клеток у этих пациентов.



Генная теория

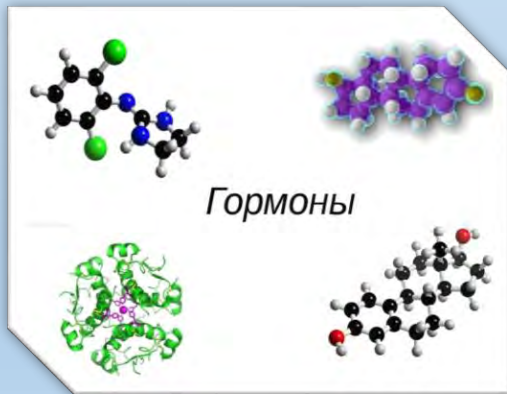
Во многих исследованиях сообщалось о роли семейного анамнеза в развитии СХУ или аналогичных симптомов, связанных с усталостью. Исследования из реестра близнецов также показали повышенную семейную и генетическую предрасположенность к этому заболеванию. В исследовании наблюдалась вариабельность экспрессии специфических генов у пациентов с СХУ, особенно после физической нагрузки, которая влияет на метаболизм и иммунные реакции. В другом исследовании сообщалось о связи между СХУ и специфическими генетическими мутациями и вирусными инфекциями.



Эндокринная теория

В 1991 г. Demitrack M. и соавт. представили свои данные об активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) системы у пациентов с СХУ, после чего многие другие ученые подтвердили дисфункцию ГГН при СХУ, включая снижение уровней базального кортизола крови, слюны, более низкие уровни адренокортикотропного гормона (АКТГ) в ответ на инсулиновую гипогликемию и психосоциальный стресс, снижение выброса АКТГ в ответ на введение кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ) и более длительное подавление свободного кортизола слюны при пробе с 1 мг дексаметазона.

Нарушение секреции мелатонина предполагалось как основополагающее при нарушениях сна при СХУ, также предполагалось, что терапия мелатонином будет положительно сказываться на самочувствии пациентов.

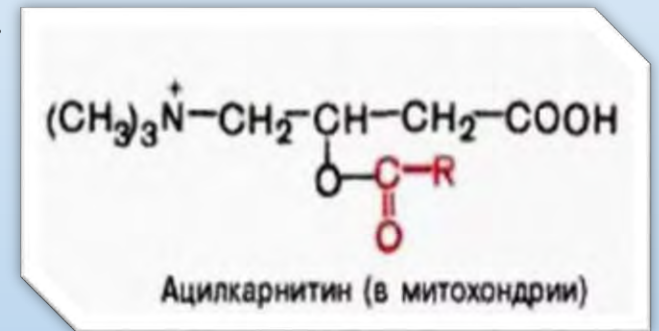


Дисфункция головного мозга

У пациентов с СХУ чаще, чем у здоровых людей, выявляются изменения при МРТ в виде усиленных T2 сигналов от белого вещества головного мозга, визуализирующиеся как точки и штрихи. Наличие данных изменений МРТ картины головного мозга тесно связано с субъективными жалобами на снижение физической активности.

Обменная теория

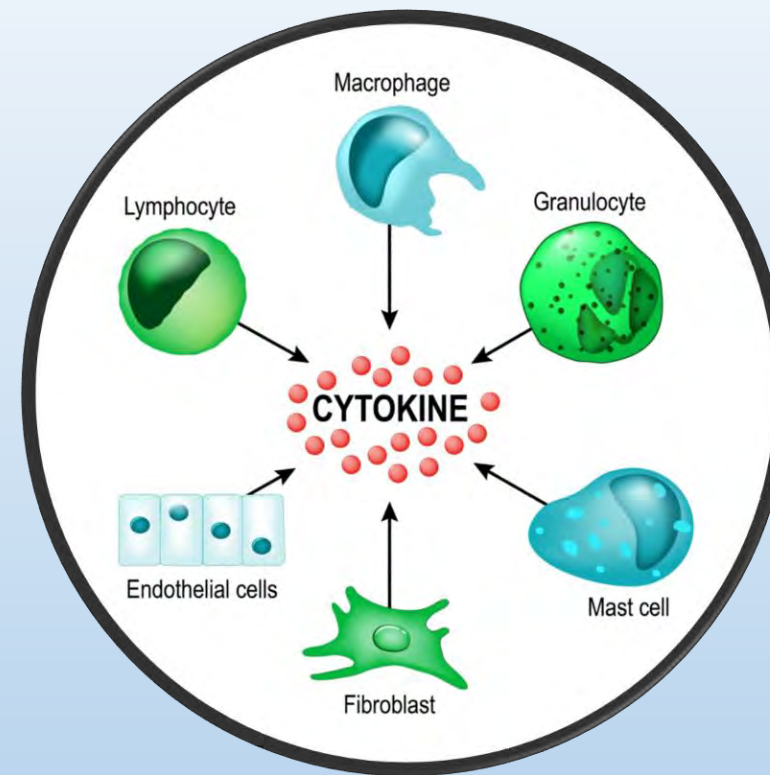
У пациентов с СХУ отмечается снижение уровней ацилкарнитина в крови и его захвата головным мозгом в префронтальной и височной областях коры головного мозга и мозжечке. Rudd и соавт. обнаружили, что уровни ацилкарнитина в крови 58 пациентов с СХУ, у которых наблюдался хороший клинический ответ на лечение азитромицином, были ниже, чем у тех пациентов, которым это лечение не помогло.



Патогенез

При сбоях в функционировании цитокиновой сети интерлейкины (ИЛ) могут оказывать местное и системное повреждающее действие, поддерживая патологические процессы при ряде острых и хронических заболеваний. В большинстве работ у больных СХУ обнаружено увеличение содержания отдельных провоспалительных цитокинов, несколько реже отмечалось увеличение количества ИЛ, обладающих противовоспалительными свойствами (ИЛ-4, ИЛ-6). Дисбаланс в содержании отдельных цитокинов может играть роль в патогенезе СХУ, в развитии иммунной и нейроэндокринной дисфункций, характерных для этого заболевания.

Можно предположить, что у части больных СХУ мышечный синдром, по-видимому, обусловлен наличием хронической вирусной или другой инфекции, которые вызывают изменения цитокинового спектра и появление нейроэндокринных расстройств, вторичных нарушений метаболизма и микроциркуляции в скелетной мускулатуре. У части больных нельзя исключить наследственные нарушения метаболизма в мышечной ткани.



Клиника и диагностика

Типичный случай СХУ возникает остро и даже внезапно, обычно у ранее здорового человека. Обычно преобладающими симптомами являются лихорадка, боль в горле, кашель, мышечная боль; симптомы со стороны пищеварительной системы, такие как диарея, встречаются реже.

К основным клиническим проявлениям СХУ относят: трудность концентрации внимания, общую немотивированную слабость, повышенную утомляемость, головокружение, сонливость или невозможность засыпания, прерывистый сон, склонность к липотимическим состояниям и синкопам (внезапная и непродолжительная потеря сознания). При этом в большей степени страдают процессы усвоения информации, чем функции памяти.

Большие (главные) критерии	Малые (второстепенные) критерии	Объективные (физикальные) критерии
Немотивированная усталость, снижение работоспособности, двигательной активности (не менее чем на 50%) у ранее здоровых людей за последние 4 мес у взрослых и 3 мес у детей	Повышение температуры тела до 38 °С	Субфебрильная лихорадка
	Боли в горле, першение	
	Небольшое увеличение (до 0,3–0,5 см) и болезненность шейных, затылочных и подмышечных лимфатических узлов	
	Необъяснимая генерализованная мышечная слабость	
	Миалгии	
Отсутствие других причин или болезней, которые могут вызвать хроническую усталость	Полиартралгии	Неэкссудативный фарингит
	Периодические головные боли нового, необычного для пациента характера	
	Быстрая физическая утомляемость с последующей продолжительной (более 24 ч) усталостью	
	Расстройства сна (гипо- или гиперсомния)	
Быстрое развитие (в течение часов или дней) всего симптомокомплекса	Нейропсихологические расстройства (фотофобия, снижение памяти и невозможность концентрации внимания, повышенная раздражительность, депрессия)	Пальпируемые шейные или подмышечные лимфатические узлы (до 2 см в диаметре)
	Нейропсихологические расстройства (фотофобия, снижение памяти и невозможность концентрации внимания, повышенная раздражительность, депрессия)	
Диагноз СХУ ставят при наличии больших критериев, а также малых симптоматических критериев: 6 (или более) из 11 симптоматических критериев и 2 (или более) из 3 физикальных критериев или 8 (или более) из 11 симптоматических критериев.		

Хронические симптомы развиваются позже, сохраняясь в течение недель или месяцев. Преобладающие симптомы варьируются для каждого отдельного пациента и включают усталость, лихорадку или перемежающуюся дистермию, мигрирующие артралгии, генерализованную мышечную боль, фарингит или боль в горле, головную боль, болезненность шейных или подмышечных лимфатических узлов и другие менее распространенные симптомы.

Принципы этиопатогенетической терапии СХУ

Медикаментозную терапию СХУ можно разделить на три блока: симптоматическую, этиологическую и поддерживающую. К этиологической терапии СХУ возможно отнести препараты, влияющие на серотонинергическую систему. К таким препаратам относятся антидепрессанты. В частности, оптимальным будет выбор селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, так как они оказывают влияние на серотонинергическую систему, при этом не влияя на другие нейротрансмиттеры, что уменьшает спектр побочных эффектов этих препаратов. С учётом выявления вирусов семейства *Herpesviridae* важным аспектом в лечении СХУ является длительное проведение противовирусной терапии. Механизм препаратов заключается в угнетении вирусной ДНК и репликации вирусов за счет конкурентного ингибирования вирусной ДНК-полимеразы, таким образом блокируя репродукцию вируса.

Симптоматическая терапия: СХУ может сопровождаться выраженными болевыми, тревожными или инсомническими расстройствами, их купирование является важным фактором, влияющим на качество жизни пациентов. СХУ часто сопровождается психовегетативными симптомами, которые зачастую могут быть более инвалидизирующими, чем сама усталость, в связи с чем необходимо проводить их коррекцию, влияя на неспецифический тормозной медиатор — ГАМК. Препараты этой группы будут влиять как на эмоциональную сферу (уменьшение тревоги, страха), так и на вегетативные функции (вегетостабилизирующий эффект).

К поддерживающей терапии СХУ относится широкий спектр препаратов, которые могут оказывать влияние на звенья патогенеза, к которым относятся разного рода адаптогены и ноотропы, оказывающие влияние на функцию митохондрий, а также препараты, потенциально оказывающие влияние на иммунную дисрегуляцию. Было выявлено положительное влияние на СХУ добавления к терапии магния, цинка, селена, витаминов группы В, а также витаминов Е и D.



Для корректного подбора терапии необходимо правильно выявлять триггеры и своевременно устранять их. При этом трудно переоценить важность восстановления нормальной микрофлоры кишечника. Если микробиота и не играет ключевой роли в возникновении СХУ, то ее нарушения точно могут способствовать ухудшению состояния. Также в терапии СХУ важна правильная диета, богатая питательными веществами и клетчаткой.

В отличие от многих неврологических расстройств в лечении СХУ первую строчку занимают нелекарственные методы. В первую очередь это дозированные физические нагрузки. Основной целью при подборе программы упражнений является профилактика ухудшения состояния пациента, оптимизация функциональных возможностей и стремление к улучшению качества жизни пациента.

Также используется когнитивно-поведенческая терапия, которая включает терапию, основанную на принципах модификация поведения и когнитивной теории, направленной на усиление модификации мыслей и поведения, связанных с симптомами пациента.

Список используемых литературных и интернет ИСТОЧНИКОВ

1. Воробьева Ю.Д. Синдром хронической усталости: современные аспекты диагностики и лечения/ Ю.Д. Воробьева, А.Б. Данилов/Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2021. – Т.121, №4. - С. 113-120
2. Высоцкая Р.А. Синдром хронической усталости или миалгический энцефаломиелит: от усталости до инвалидности. Этиопатогенетическая роль вирусов семейства Herpesviridae в развитии патологии/Р.А. Высоцкая, И.А. Сысоева, Т.А. Виноградова, Ю.А. Вавиленкова/Смоленский медицинский альманах. – 2022. – № 1 – С. 77-83.
3. Даниленко, О.В. Синдром хронической усталости как аутоиммунная гипоталамопатия и человеческий потенциал: клинические и патофизиологические аспекты/О.В. Даниленко, Л.П. Чурилов // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2009 – Т. 4, № 1 – С.203–213.
4. Калинина Н.М. Синдром хронической усталости: подходы к диагностике и терапии // Инфекция и иммунитет. – 2011 – Т. 1, № 3 – С.267–270.
5. Малашенкова И.К. Синдром хронической усталости/И.К. Малашенкова, Н.А. Дидковский/Российский медицинский журнал. - 1997. - №12.
6. Парахонский А.П. Синдром хронической усталости и иммунной дисфункции // Международный журнал экспериментального образования. – 2010 – №7 – С.39–40.
7. Пигарова Е.А. Синдром хронической усталости: современные представления об этиологии/Е.А.Пигарова, А.В. Плещева, Л.К. Дзеранова, Л.Я. Рожинская/Ожирение и метаболизм. - 2010. - №3. - С. 8-12.
8. Пизова Н.В. Клиника, диагностика и лечение синдрома хронической усталости // Медицинский совет. – 2015 – № 2 – С.20–24.
9. Стрюк Р.И. Синдром хронической усталости: аспекты диагностики и лечения с современных позиций/ Р.И. Стрюк, С.А. Бернс, В.Л. Юн/Терапия. - 2020. - №1. - С. 10-14.
10. Фомичева, Е.Е. Активность гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы при индукции синдрома хронической усталости в эксперименте / Е.Е. Фомичева, Т.А. Филатенкова, Е.Г. Рыбакина // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2009 – Т. 95, № 1 – С.11–18.