

# СИНДРОМ ХРОНИЧЕСКОЙ УСТАЛОСТИ: ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ

Н.М. Калинина

ФГУЗ Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России,  
Санкт-Петербург

**Резюме.** В статье представлены данные о клинической симптоматике при синдроме хронической усталости (СХУ), некоторые механизмы иммунопатогенеза и собственные данные об иммунологических нарушениях у пациентов с СХУ.

*Ключевые слова:* вирус Эпштейна–Барр, вирус герпеса 6 типа, иммунное воспаление, синдром хронической усталости.

## CHRONIC FATIGUE SYNDROME: APPROACHES TO DIAGNOSTICS AND THERAPY

Kalinina N.M.

**Abstract.** The data on clinical symptoms in patients with chronic fatigue syndrome (CFS) as well as some immunopathogenesis mechanisms of this disease are discussed in the article. Moreover, own research results on immunological changes in CFS patients have been described. (*Infekc. immun.*, 2011, vol. 1, N 3, p. 267–270)

*Key words:* chronic fatigue syndrome, immune inflammation, Epstein–Barr virus, Herpes virus 6.

## Введение

Синдром хронической усталости, согласно CDC классификации, принятой в Атланте в 1994 году [7], характеризуется чувством беспричинной усталости в течение 6 и более месяцев, длительным немотивированным субфебрилитетом, головными болями, болями в мышцах, в суставах, нарушением сна, состоянием немотивированной депрессии. Пациенты отмечают нарушение кратковременной памяти и снижение способности концентрироваться, отмечаются когнитивные нарушения. Этим пациентов курируют специалисты различных специальностей и проводят дифференциальную диагностику с такими заболеваниями, как гипофункция щитовидной железы, диабет, обострения хронических заболеваний, диагностированных в прошлом, рассеянный склероз, болезнь Лайма (боррелиоз), с другими неврологическими заболеваниями, анемией, с отравлением тяжелыми металлами, хронической депрессией, системными заболеваниями соединительной ткани.

Во многих исследованиях уделяется значительное внимание поиску персистирующей вирусной инфекции, в том числе вызванной

герпесвирусами [9]. Как известно группа герпесвирусов многочисленна, а инфицированность жителей некоторых европейских стран колеблется от 70 до 80% от общей численности населения [3]. Такой высокий уровень инфицированности связан с тем, что одним из путей передачи инфекции является воздушно-капельный путь. После инфицирования и проявлений острой инфекции вирусы сохраняются в естественных резервуарах макроорганизма, таких как слюнные железы, нервные ганглии, печень и т.д. [3].

Значительно количество работ посвящено роли герпес вирусов (вируса Эпштейна–Барр и вируса герпеса 6 типа) в возникновении синдрома хронической усталости в случае их длительной персистенции в организме хозяина. Так в работе Glaser R. et al. [2] было доказано, что вирус Эпштейна–Барр продуцирует фермент — дезоксиуридинтрифосфатнуклеотидгидролазу (dUTPase), под воздействием которой активируется продукция TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10. Так как продукция провоспалительных цитокинов по сравнению с противовоспалительными повышается достоверно больше, то наблюдается постоянное повышение температуры, снижается вес и физическая активность, что

поступила в редакцию 30.04.2011  
принята к печати 05.05.2011

### Адрес для переписки:

Калинина Наталья Михайловна,  
д.м.н., профессор, зав лабораторией  
иммунологии ФГУЗ «Всероссийский  
центр экстренной и радиационной  
медицины имени А.М. Никифорова»  
МЧС России

194044, Санкт-Петербург, ул. Акад.  
Лебедева, 4/2, ФГУЗ «Всероссийский  
центр экстренной и радиационной  
медицины имени А.М. Никифорова»  
МЧС России.  
Тел.: 8 911 992-65-61 (моб.).  
E-mail: kalinina@arcerm.spb.ru

© Калинина Н.М., 2011

с одной стороны характерно для гиперпродукции провоспалительных цитокинов, а с другой стороны характеризуют синдром хронической усталости. В работе Xiong et al. [10] в качестве эффекторного механизма предлагается мембранный белок вируса Эпштейна–Барр LMP-1 (latent membrane protein-1), который через активацию ядерного фактора NF- $\kappa$ B стимулирует продукцию провоспалительных цитокинов (IL-8, MCP1, IL-6, IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) и, как следствие, происходит экспрессия адгезионных молекул на эндотелии мелких сосудов и поддерживается воспаление. Еще одним механизмом повреждения мелких сосудов и поддержания в них воспаления, то есть проявлений васкулита, является, по мнению Xiong et al. [10], повреждающее действие на эндотелий сосудов Эпштейна–Барр антиген-специфических цитотоксических клеток (NK, NKT, T-киллеров).

Уточнение причин возникновения синдрома хронической усталости и иммунологических механизмов его поддержания было целью настоящего исследования.

## Материалы и методы

В течение последних 2-х лет за консультацией к клиническому иммунологу обратились 34 пациента (20 женщин и 14 мужчин) с жалобами на субфебрилитет неясной этиологии, чувство постоянной усталости в течение полугода и более, нарушение сна, памяти, концентрации, посто-

янное плохое настроение, боли в мышцах (как будто после длительных физических нагрузок).

Средний возраст в группе женщин составил 36,3 $\pm$ 5,4 лет, в группе мужчин 41,6 $\pm$ 3,4 года. До посещения иммунолога пациенты были обследованы у разных специалистов, были исключены аутоиммунный тиреоидит, диабет [8], обострения хронических заболеваний, диагностированных в прошлом, рассеянный склероз, другие неврологические и психические заболевания, системные заболевания соединительной ткани. Опухоли также были исключены. Длительность выше описанных клинических проявлений была от 6 месяцев до полутора лет. Большинство пациентов неоднократно получали симптоматическую терапию, в том числе и курсы иммуномодуляторов. Контрольную группу составили 121 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу и не страдающих синдромом хронической усталости.

## Результаты исследования

При исследовании параметров иммунитета у обследованных лиц были выявлены следующие общие особенности. Клетки, обладающие цитотоксическим потенциалом, были достоверно снижены в периферической крови. CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> составляли 270 $\pm$ 32 у обследованных пациентов, в контрольной группе 480 $\pm$ 46; CD3<sup>-</sup>(CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>) определялись на уровне 130 $\pm$ 22

**ТАБЛИЦА 1. СТРУКТУРА ЖАЛОБ В ГРУППАХ ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ (%)**

Клинические проявления	Группы	
	Женщины n = 20	Мужчины n = 14
Нарушения сна	85,0	14,2
Нарушение кратковременной памяти и возможности сконцентрироваться	65,0	35,7
Чувство постоянной беспричинной усталости в течение 6 и более месяцев	100	100
Депрессия	65,0	28,6
Длительный субфебрилитет (37,2–37,4°C)	85,0	50,0
Головные боли, боли в мышцах, боли в суставах	70,0	28,6

**ТАБЛИЦА 2. СПОНТАННАЯ И ИНДУЦИРОВАННАЯ ПРОДУКЦИЯ ЦИТОКИНОВ МОНОНУКЛЕАРАМИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ (МНПК); ИХ УРОВЕНЬ (пг/мл) В СЫВОРОТКЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ (n = 34) И В КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЕ (n = 121)**

Цитокины	Спонтанная продукция МНПК		Индукцированная продукция МНПК		Уровень в сыворотке	
	Пациенты	Контроль	Пациенты	Контроль	Пациенты	Контроль
TNF $\alpha$	84 $\pm$ 15*	36 $\pm$ 9	900 $\pm$ 50	1200 $\pm$ 145	60 $\pm$ 14	32 $\pm$ 10
IL-1 $\beta$	72 $\pm$ 12	38 $\pm$ 18	1100 $\pm$ 135	1459 $\pm$ 210	58 $\pm$ 10	38 $\pm$ 16
IFN $\gamma$	89 $\pm$ 17*	31 $\pm$ 6	1300 $\pm$ 200*	2100 $\pm$ 300	48 $\pm$ 9	28 $\pm$ 7
IL-6	120 $\pm$ 21*	46 $\pm$ 13	1400 $\pm$ 180	1950 $\pm$ 240	70 $\pm$ 16	50 $\pm$ 14
IL-8	205 $\pm$ 30*	28 $\pm$ 11	2400 $\pm$ 450	1780 $\pm$ 320	180 $\pm$ 20*	28 $\pm$ 9
IL-10	45 $\pm$ 12*	9 $\pm$ 4	380 $\pm$ 90*	894 $\pm$ 95	75 $\pm$ 12*	16 $\pm$ 7

**Примечание:** \* P < 0,05 по сравнению с контрольной группой.

у обследованных пациентов; в контрольной группе  $320 \pm 40$  клеток в 1 мкл. Такое снижение числа клеток с цитотоксической активностью способствует снижению противовирусной защиты и характерно для СХУ [5]. Подтверждением нарушения противовирусной защиты явилась частичная блокада продукции интерферона альфа, которая была оценена *in vitro* в ответ на индукцию вирусом болезни Ньюкасла. Продукция  $IFN\alpha$  мононуклеарами периферической крови пациентов с СХУ не превышала  $82 \pm 10$  пг/мл, в то время как в группе контроля она составляла  $160 \pm 28$  пг/мл.

При оценке продукции про- и противовоспалительных цитокинов в группе обследованных пациентов были выявлены нарушения, которые характерны для синдрома хронической усталости [1, 4, 6]. Данные изучения представлены в табл. 2.

Как видно из данных табл. 2, у пациентов с СХУ была повышена спонтанная продукция провоспалительных цитокинов и их уровень в сыворотке, и снижена индуцированная продукция в ответ на индукторы, что характерно для длительного иммунного воспаления. Спонтанная продукция противовоспалительного цитокина IL-10, и их уровень в сыворотке крови также были повышены, но недостаточно, чтобы подавить продукцию провоспалительных цитокинов. Индуцированная продукция IL-10 в ответ на индуктор ввиду длительности процесса также была снижена.

С целью подтверждения этиологии синдрома хронической усталости и доказательства участия в патогенезе формирования патологии представителей семейства герпесвирусов было проведено исследование образцов сыворотки крови на наличие специфических антител и слюны на наличие ДНК вирусов. Результаты обследования представлены в табл. 3.

Таким образом, результаты определения специфических антител и ДНК семейства герпесвирусов показали, что у обследованных больных вирусы Эпштейна–Барр и HHV-6 типа выявлялись максимально часто. Полученные результаты подтверждают данные, представленные в специальной литературе. Назначение противовирусной терапии в сочетании иммуностропной терапией, направленных на восстановление функции и числа клеток с цитотоксической активностью, и нормализующих продукцию провоспалительных цитокинов, способствовала улучшению состояния пациентов (была назначена терапия валтрексом по схеме 500 мг 2 раза в день в течение 10 дней и одновременно — препарат имунорикс по 1 дозе 2 раза в день в течение 6 недель).

Повторное клиничко-лабораторное обследование было осуществлено через 3–4 месяца от начала терапии (пациенты активно вызывались на повторную консультацию). Были выявлены следующие клинические результаты (табл. 4).

**ТАБЛИЦА 3. ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ СПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДНК РАЗЛИЧНЫХ ГЕРПЕСВИРУСОВ В СЛЮНЕ (% ОТ ОБСЛЕДОВАННЫХ)**

Вирусы	Женщины n = 20		Мужчины n = 14	
	ДНК+ в слюне	Специфические IgG в крови	ДНК+ в слюне	Специфические IgG в крови
Herpes simplex	25,0	65,0	21,4	57,1
CMV	15,0	20,0	21,4	28,6
EBV	75,0	95,0	78,6	85,7
HHV-6	60,0	н.д.	57,1	н.д.

**ТАБЛИЦА 4. СТРУКТУРА ЖАЛОБ (В %) В ГРУППАХ ПАЦИЕНТОВ, ОБСЛЕДОВАННЫХ ПОВТОРНО НА ФОНЕ ПРОВОДИМОЙ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ**

Клинические проявления при консультации	Женщины, n = 20		Мужчины, n = 14	
	Первичной	Повторной	Первичной	Повторной
Нарушение сна	85,0	35,0	14,3	7,2
Нарушение кратковременной памяти и способности сконцентрироваться	65,0	45,0	35,7	14,3
Чувство беспричинной усталости	100,0	45,0	100,0	21,4
Депрессия	65,0	30,0	28,6	7,1
Длительный субфебрилитет	85,0	25,0	50,0	14,3
Головные боли, боли в мышцах суставах	70,0	10,0	28,6	7,1

**ТАБЛИЦА 5. ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ ДНК РАЗЛИЧНЫХ ГЕРПЕСВИРУСОВ В СЛЮНЕ (% ОТ ОБСЛЕДОВАННЫХ)**

Вирусы	Женщины n = 20		Мужчины n = 14	
	ДНК+ в слюне до терапии	ДНК+ в слюне после терапии	ДНК+ в слюне до терапии	ДНК+ в слюне после терапии
Herpes simplex	25,0	15,0	21,4	7,1
CMV	15,0	10,0	21,4	0
EBV	75,0	35,0	78,6	28,5
HHV-6	60,0	20,0	57,1	21,4

Данные ПЦР по выявлению ДНК вирусов в слюне также претерпели положительные изменения — число лиц с наличием положительных результатов ПЦР снизилось (табл. 5).

Выборочные повторные исследования параметров иммунитета (у 11 пациентов) выявили повышение числа Т-киллеров и натуральных киллеров по сравнению с исходными данными, отмечалось увеличение продукции  $IFN\alpha$  в ответ на стандартный вирус. Спонтанная продукция провоспалительных цитокинов снизилась, также как и уровень в сыворотке крови, а индуцированная продукция, отражающая функциональную активность клеток-продуцентов, повысилась и достигла референтных значений.

Таким образом, синдром хронической усталости может быть охарактеризован как синдром нарушения регуляции антистрессовых систем, в реализации которого иммунные нарушения играют одну из главных ролей. Снижение численности и функции клеток-эффекторов, гиперпродукция провоспалительных цитокинов с нарушением баланса между продукцией про- и противовоспалительных цитокинов определяет симптоматику у пациентов с СХУ и подходы к терапии.

## Список литературы

1. Cameron B., Hirschberg D.L., Rosenberg-Hassan Y., Ablashi D., Lloyd A.R. Serum cytokine levels in postinfective fatigue syndrome // *Clin. Infect. Dis.* — 2010. — Vol. 50. — P. 278–279.
2. Glaser R., Padgett D.A., Litsky M.L., Baiocchi R.A., Yang E.V., Chen M., Yeh P.E., Klimas N.G., Marshall G.D., Whiteside T., Herberman R., Kiecolt-Glaser J., Williams M.V. Stress-associated changes in the steady-state expression of latent Epstein-Barr virus: implications // *Brain Behav. Immunol.* — 2005. — Vol. 19, N 2. — P. 91–103.
3. Kondo K. Human herpesvirus latency and fatigue // *Uirusu.* — 2005. — Vol 55, N 1. — P. 9–17.
4. Lakhan S.E., Kirchgessner A. Gut inflammation in chronic fatigue syndrome // *Nutrition & Metabolism.* — 2010. — N 7. — P. 79–88.
5. Lorusso L., Mikhaylova S.V., Capelli E., Ferrari D., Ngonga G.K., Ricevuti G. Immunological aspects of chronic fatigue syndrome // *Autoimmun. Rev.* — 2009. — Vol. 8, Iss. 4. — P. 287–291.
6. Masuda A., Nozoe S.-I., Matsuyama T., Tanaka H. Psychobehavioral and immunological characteristics of adult people with chronic fatigue and patients with chronic fatigue syndrome // *Psychosom. Med.* — 1994. — N 56. — P. 512–518.
7. Pizzigallo E., Racciatti D., Gorgoretti V. EBV chronic infections // *Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis.* — 2010, Vol. 2, N 1. — 19 p.
8. Silverman M.N., Heim C.M., Nater U.M., Marques A.H., Sternberg E.M. Neuroendocrine and Immune contributors to fatigue // *PM&R.* — 2010. — Vol. 2, Iss. 5. — P. 338–346.
9. Wallace II H.L., Natelson B., Gause W., Hay J. Human herpesviruses in chronic fatigue syndrome // *Clinical and diagnostic laboratory immunology.* — 1999. — N 3. — P. 216–223.
10. Xiong A., Clarke-Katzenberg R.H., Valenzuela G., Izumi K.M., Millan M.T. Epstein-Barr virus latent membrane protein1 activates nuclear factor-kappa B in human endothelial cells and inhibits apoptosis // *Transplantation.* — 2004. — Vol. 78, Iss. 1. — P. 41–49.