

Синдром хронической усталости: современная дефиниция и обоснование нейрометаболической терапии



Около 25 лет назад началось серьезное изучение заболевания, которое с 1994 года получило официальное название «синдром хронической усталости» (СХУ). В Великобритании, Канаде и некоторых других странах используется альтернативный термин «миалгический энцефаломиелит» (МЭ), поэтому нередко в англоязычной литературе можно встретить комбинированный акроним CFS/ME (СХУ/МЭ). Этим термином обозначают хроническое заболевание неуточненной этиологии, которое характеризуется чувством усталости или полного истощения, не проходящими даже после продолжительного отдыха, а также рядом дополнительных неспецифических симптомов (головной болью, миалгией, нарушениями сна, когнитивных функций и др.) при подтвержденном отсутствии других заболеваний, синдромом которых может быть хроническая утомляемость, например рассеянного склероза, болезни Паркинсона, инсульта.

Даже в развитых странах, где выделяются средства на научные исследования СХУ, этот диагноз выставляется редко. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра СХУ кодируется в рубрике неврологических заболеваний как синдром усталости после перенесенной вирусной инфекции (G93.3). Хотя СХУ является скорее диагнозом исключения, существуют диагностические критерии данного заболевания. Согласно дефиниции Центра контроля и профилактики заболеваний США (K. Fukuda et al., 1994) для постановки диагноза СХУ требуется как минимум 6 мес необъяснимой усталости, которая не облегчается после отдыха и в значительной степени нарушает жизнедеятельность, а также как минимум четырех из восьми симптомов: недомогание после физических нагрузок, которое длится более 24 ч, неосвежающий сон, мышечная боль, болезненность суставов без покраснения и отека, появление нового ощущения головной боли или значительное ее усиление, трудности сосредоточения внимания или ухудшение кратковременной памяти, боль в горле, болезненность лимфатических узлов в области шеи или в подмышечных впадинах.

В канадских диагностических критериях предлагается оценивать намного больший спектр симптомов, но основным требованием также является выраженная непроходящая усталость (В.М. Carruthers et al., 2003). Таким образом, СХУ сегодня рассматривается как отдельное заболевание, а не астенический синдром, сопровождающий соматическую или неврологическую патологию, или психосоматическую проблему, как считалось раньше.

Происхождение СХУ остается предметом дискуссий. Предложенные гипотезы сводятся к тому, что в основе синдрома лежит аномальная реакция иммунной системы на инфекционные агенты или неблагоприятные средовые условия. Со временем эта латентная реакция переходит в хронический воспалительный ответ, нейроэндокринную дисрегуляцию, дисфункцию автономной нервной системы, которые и вызывают множество неспецифических симптомов. За сложной формулировкой предполагается скорее спектр иммуноопосредованных патологических состояний, чем один определенный механизм развития СХУ.

Несмотря на то что в настоящее время отсутствуют объективные диагностические тесты для СХУ, накоплены убедительные доказательства биологической природы данного заболевания. Больше всего подтверждений получила гипотеза латентной вирусной нейроинфекции.

От пациентов с СХУ выделены вирусы Эпштейна-Барр, герпеса-6 (HNV-6), цитомегаловирус, некоторые энтеровирусы. Они не могут быть полностью уничтожены иммунной системой даже здорового человека, а в условиях иммунодефицита способны инфицировать центральную нервную систему и вызывать хронический энцефалит (S.N. Panty et al., 2013). Аномальный воспалительный ответ на инфекционные агенты, скорее всего, генетически детерминирован. Многие пациенты с МЭ/СХУ – до 78% по наблюдениям А.Л. Комарофф и соавт. (2014) – способны точно указать момент начала заболевания, обозначив его как респираторную инфекцию или гриппоподобное состояние.

В нейровизуализационных исследованиях у пациентов с МЭ/СХУ обнаруживали билатеральную атрофию белого вещества головного мозга (М.М. Zeineh et al., 2014), а также достоверное снижение цитотоксической активности натуральных киллеров и повышение уровня многих провоспалительных цитокинов в иммунологических тестах (N.G. Klimas et al., 2012).

В пользу иммуно-инфекционной гипотезы СХУ также свидетельствует дозозависимый терапевтический ответ, полученный в контролируемых исследованиях на некоторые противовирусные препараты (J.G. Montoya et al., 2013) и моноклональные антитела против В-лимфоцитов (O. Fluge et al., 2011).

В некоторых работах как факторы патогенеза СХУ обсуждаются повышенное образование молочной кислоты в ответ на физическую нагрузку, снижение потребления кислорода тканями, сокращение числа митохондрий и их дисфункция (A.R. Light et al., 2009; C.R. Snell et al., 2013).

Хотя специфического лечения СХУ не разработано, есть много возможностей помочь пациентам облегчить отдельные симптомы, такие как мышечная боль, расстройства сна, желудочно-кишечный дискомфорт.

В методическом пособии для клиницистов, изданном Международной ассоциацией изучения МЭ/СХУ (IACF-SME), предлагаются следующие направления терапии:

- оптимизация режима отдыха и физической активности;
- диетотерапия (оценка и коррекция энергетической ценности рациона и состава нутриентов);
- лечение сопутствующих нарушений сна, тревожных, депрессивных расстройств;
- лечение болевого синдрома;
- коррекция когнитивных нарушений и других сопутствующих симптомов.

Для решения этих задач обосновано применение как немедикаментозных методов (рефлексотерапия, йога и релаксационные техники, психотерапия), так и фармакотерапии. Предполагаемая многофакторность патогенеза СХУ и отсутствие на сегодняшний день этиотропной терапии с доказанной эффективностью заставляют искать индивидуальные эмпирические подходы к лечению подобных состояний с использованием препаратов различных классов: нейропротекторов и нейрометаболических средств, повышающих обций (неспецифический) иммунитет и сопротивляемость организма, альтернативных неопиатных анальгетиков центрального действия, анксиолитиков, антидепрессантов и др. Отсюда может возникнуть проблема полипрагмазии и безопасности лечения. Обращаясь к разным специалистам, пациент может получать все новые назначения, что не способствует высокому комплаенсу и влечет за собой непредсказуемые межлекарственные взаимодействия.

Результатом попыток оптимизации фармакотерапии стало создание комбинированных лекарственных средств. В частности, заслуженную популярность завоевали комбинированные препараты витаминных комплексов. Витамины группы В часто называют «нейротропными» или «нейротрофическими» в связи с их важной физиологической ролью для структуры нервной системы. Не вызывает сомнения, что при недостатке в организме основных витаминов группы В (тиамина – витамина В₁, пиридоксина – витамина В₆, кобаламина – витамина В₁₂) необходимо восполнить их дефицит, поскольку он может приводить к патологии нервной системы. Однако витамины группы В могут назначаться и при отсутствии дефицита в связи с активным участием этой группы веществ в биохимических реакциях, обеспечивающих энергетический обмен, нормальную деятельность структур нервной системы, кроветворения, иммунитета и других жизненно важных процессов.

Пероральный прием является наиболее физиологичным и удобным в амбулаторной практике. Примером комбинированного препарата витаминов группы В, который может применяться для высокодозовой терапии неврологических расстройств, является Нейровитан в таблетках. Одна таблетка препарата Нейровитан содержит количества витаминов, которые в несколько раз превышают суточную физиологическую потребность:

- 25 мг октотиамина (комбинация витамина В₁ и α-липоевой кислоты);
- 2,5 мг рибофлавина (витамин В₂);
- 40 мг пиридоксина гидрохлорида (витамин В₆);
- 0,25 мг цианокобаламина (витамин В₁₂).

В методическом пособии Международной ассоциации изучения МЭ/СХУ (ME/CFS: A Primer for Clinical Practitioners, 2014) витамины группы В указаны как одна из терапевтических опций при СХУ, особенно у пациентов с подтвержденным витаминно-дефицитом. Отмечено, что даже при достижении высоких уровней витаминов в плазме крови не наблюдается побочных эффектов от такой терапии.

Хотя на сегодняшний день нет прямых доказательств эффективности витаминных комплексов у пациентов, страдающих СХУ, существует несколько обоснований их назначения в составе комплексной терапии при подобных неспецифических состояниях. Во-первых, накоплено достаточно данных, позволяющих считать СХУ вариантом хронической нейроинфекции с возможным поражением периферических и центральных отделов нервной системы. Многочисленными исследованиями доказано, что в высоких (терапевтических) дозах витамины группы В проявляют терапевтические эффекты при патологии периферических нервов разной этиологии: стимулируют регенерацию нервных волокон, улучшают проведение нервного импульса, замедляют прогрессирование нейропатии (В.И. Мамчур и соавт., 2013).

Во-вторых, одной из причин астении и утомляемости, наблюдаемых при СХУ, могут быть нарушения энергетического обмена и усвоения тканями кислорода, что доказано в исследованиях с тредмил-тестами (J. Nijs et al., 2014). Известно, что активные формы витаминов группы В – это кофакторы биохимических циклов, результатом которых является синтез молекул АТФ (В.И. Мамчур и соавт., 2013). Например, рибофлавин входит в состав флавиновых ферментов, которые принимают участие в переносе ионов водорода в дыхательном цикле митохондрий. Кроме того, витаминами группы В проявляют антиоксидантные свойства, что важно в условиях преобладания анаэробного гликолиза и повышенного образования токсичных недоокисленных продуктов.

В-третьих, при вариантах СХУ с болевым синдромом витамины могут оказывать антиноцицептивное действие, обусловленное подавлением синтеза и/или блокированием действия провоспалительных медиаторов, усилением действия норадреналина и серотонина (главных антиноцицептивных нейромедиаторов) и, возможно, другими механизмами (I. Jurna et al., 1990; D.S. Franca et al., 2001). Накоплено много данных о наличии у тиамин, пиридоксина и цианокобаламина обезболивающего эффекта при нейропатических болевых синдромах. В рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях витамины группы В усиливали анальгетический эффект нестероидных противовоспалительных препаратов и других анальгетиков (G. Bruggemann et al., 1990; M.A. Mibielli et al., 2009; C.K. Chiu et al., 2011; H.A. Ponce-Monter et al., 2012; M. Alpizar et al., 2012).

И наконец, еще один аргумент в пользу терапии витаминами группы В – это результаты недавно опубликованного исследования В-VITAGE, которые дают основание утверждать о наличии антидепрессивного эффекта у цианокобаламина, фолиевой кислоты и пиридоксина. Дополнительное к антидепрессантам назначение этих витаминов у пациентов с текущим эпизодом большого депрессивного расстройства повышало вероятность достижения ремиссии в течение первого года лечения (O.P. Almeida et al., 2014), причем ни у одного из участников исследования не было обнаружено витаминнодефицитных состояний до начала терапии. Для пациентов с проявлениями СХУ это свойство витаминов группы В может оказаться профилактическим, ведь астения и хронический болевой синдром являются факторами риска развития депрессивного расстройства.