

О.І.Волошин, О.В.Пішак, Л.О.Волошина, Л.Д.Борейко

Синдром хронічної втоми: діагностичні і лікувально-профілактичні аспекти (огляд літератури та власні дослідження)

Буковинська державна медична академія, м.Чернівці

Синдром хронічної втоми (СХВ) – це гетерогенний симптомокомплекс мало-відомої етіології, що характеризується постійною втомою протягом не менше шести місяців, яка не зникає після відпочинку і настільки виражена, що знижує середню фізичну активність більше, ніж на 50% (при виключенні інших захворювань, що можуть дати подібні симптоми) [5, 7, 10]. Додатковими критеріями його діагностики вважаються м'язова слабкість, міалгії, мігруючі артралгії, генералізований головний біль, порушення сну, зниження пам'яті, здатності до концентрації уваги, лабільність настрою зі схильністю до дратівливості, депресії, астенизації, біль у горлі, помірна лихоманка, незначне збільшення та болючість лімфовузлів [2, 5, 7, 29].

За даними американського Центру Контролю Здоров'я (2002) СХВ вважається доведеним, якщо є два головних і чотири-вісім додаткових критеріїв [23].

Епідеміологія. При виключенні інших подібних до СХВ захворювань, останній відзначається серед дорослих в середньому від 0,01 до 2,8% [9, 27, 31], а при первинному зверненні до лікарів загальної практики – від 0,006 до 3% [11, 22, 26]. СХВ спостерігається в основному у віці 30–40 років, переважно у жінок [9, 10, 34]. Серед підлітків і дітей він зустрічається рідше, проте лікується гірше і частіше дає рецидиви [19, 24]. В Україні ці параметри точно не визначені [3], але за міркуваннями В.М.Фролова і Г.М.Дранніка [8], через погіршення екологічної ситуації, зумовленої аварією на ЧАЕС та агропромисловим забрудненням, СХВ зустрічається частіше.

Етіологія. Чітко визначеної причини СХВ не встановлено. Розвитку СХВ сприяють численні біологічні, психологічні та соціальні фактори [8, 10, 30, 31].

Серед біологічних факторів відзначають перенесені та тліючі вірусні інфекції (цитомегаловірус, віруси Епштейн-

© Колектив авторів, 2004

Барр, герпесу групи В, гепатиту С, ентеровіруси, тяжкі форми грипу, вірусні пневмонії, менінгіт), деякі ТОРЧ-інфекції [32], спадкову схильність, дисфункцію ендокринної системи (пригнічення функції гіпоталамуса, надниркових залоз, щитоподібної залози), підвищення вмісту та метаболізму серотоніну в ЦНС, хронічні отруєння відомими і невідомими речовинами [21, 25].

Викликатися СХВ можуть психологічні фактори, що індукують лабільність психіки, порушення сну, фобії, ятрогенні, вегетативно-судинні дистонії [25, 28, 29].

Із соціальних факторів відзначають: інтенсивну довготривалу (багаторічну) працю без адекватних періодів відновлення (впродовж доби, тижня, місяців, робота без відпусток), виробничі, побутові стреси, неадекватне харчування (якісні, кількісні, хроноаспекти), хронічну перестимуляцію тонізуючими засобами (кава, чай, алкоголь, тоніки) [29, 33].

У більшості випадків мають місце різні варіанти поєднання зазначених факторів, тому в лікувальному аспекті важливим є виявлення домінуючого серед них [9, 10]. Існують гіпотези про роль екологічного стану довкілля в розвитку СХВ, але його роль не доведено [1, 3, 9].

Патолофізіологія. Більшість теорій СХВ є гіпотетичними. Залежно від домінуючих причин та симптоматики, наводяться докази порушень в імунній [10, 18] та нейроендокринній [20, 21, 25] системах, включаючи порушення структури і функцій головного мозку, психологічного профілю, фізичної здатності [12-14]. У зв'язку з розмаїттям причин та інтенсивності дії окремих з них, відзначають різні ступені патолофізіологічних відмінностей, їх неспецифічність [14, 15]. Індивідуальна схильність до СХВ може спричиняти як вираженість, так і тривалість проявів СХВ [30]. Дослідження нейроендокринних порушень у пацієнтів із СХВ з домінуючими психологічними причинами [12-14] показали значні порушення гіпоталамо-гітуїтарно-адреналової вісі та шляхів обміну серотоніну [14]. У одній третині всіх хворих на СХВ виявляють

прояви гіпокортизолізму або низьку здатність продукції глобулінів та есенціальних білків для транспорту кортизолу в кров [20]. Більш специфічними є порушення серотонінового обміну, про що свідчать позитивні результати застосування агоністів серотоніну [14]. З боку вегетативної нервової системи виявляють схильність до гіпотензії з брадикардією (вазо-вагальна реакція) чи гіпотензії з тахікардією (вазодепресорна реакція), порушення циркадіанних ритмів, однак, ці зміни вважаються вторинними [12, 14, 20].

Порушення в імунній системі є більш чіткими при СХВ, індукованому переважними інфекційними чинниками, і проявляються зростанням числа CD8 та цитотоксичних клітин, дефіцитом натуральних кілерів, рідше фіксують зростання числа різних автоантитіл. У більшості випадків СХВ виявляють хронічно низький рівень активності імунної системи, але неясна їх залежність від клінічних проявів СХВ [5, 8-10]. Існують міркування, що рівень клітинної імунної активності повинен корелювати із ступенем тяжкості фізичних та когнітивних проявів СХВ [9, 10], однак інші дослідники такої залежності не відзначають [18]. Тому, до цього часу імунологічні тести не вважаються діагностично значимими для СХВ, а є лише цінними для можливих внесень корекції в терапевтичні комплекси [18, 22].

Щодо виявлення у пацієнтів із СХВ різних інфекційних збудників, особливо вірусів, то розмаїття їх біологічних груп та низька ефективність антивірусних препаратів, зокрема, ацикловіру або інтерферону-альфа дають підстави вважати, що ці збудники є скоріше тригерами чи сприяючими факторами торпідності перебігу цієї недуги [32].

Виявлено порушення метаболічних процесів (транспорт кисню, рівень молочної кислоти) в організмі хворих на СХВ, який є суттєво гіршим у пацієнтів із низькою фізичною активністю або фобією до неї [9].

Серед хворих на СХВ, у приблизно 25% спостерігаються іпохондрія, атипова депресія [9, 12, 29].

Все вищезазначене сприяло формуванню концепції про роль порушень взаємодії між нервовою, імунною і ендокринною системами в розвитку і прогресуванні СХВ [5].

Вважають, що майже у 20% випадків початок хвороби може нагадувати (або й справді починатися) ГРВІ, що непомітно переходить у безпричинно зростаючу тривалу втому з появою інших ознак СХВ. При такій розбіжності поглядів на СХВ, зумовленого гетерогенністю його розвитку не є дивним, що досі нема універсального визначення СХВ та надійних критеріїв його діагностики [12, 28, 29].

Діагностичний і диференційно-діагностичний алгоритм СХВ нині виглядає таким чином:

Перший етап: оцінка скарг, анамнезу та об'єктивне обстеження (виявлення відповідно двох основних і 4–8 додаткових критеріїв СХВ).

Другий етап: оцінка загального аналізу крові, імунограми, тестів на неспецифічну резистентність організму (НСТ – тести спонтанний і стимульований, резерву бактерицидної активності нейтрофілів, рівні циркулюючих імунних комплексів, нормальних антитіл, комплементу тощо), ЕКГ, рентгенографія органів грудної клітки, тридобова термометрія через 3–4 години.

Третій етап: 1) виключення (уточнення) латентних та інших джерел інфекції, імунокомплексних захворювань (ревматизм, ревматоїдний артрит, великі колагенози, кров на антитіла до вірусів гепатиту С, герпесу групи В, Епштейн-Барр, ВІЛ, цитомегаловіруса, ТОРЧ-інфекцій, інфекційного мононуклеозу, бруцельозу, саркоїдозу; консультації ЛОР-спеціаліста, стоматолога, гінеколога, невропатолога тощо – за потребою); 2) виключення ендокринної патології (УЗД щитоподібної залози, надниркових залоз, рентгенографія черепа, рівні тиреоїдних та тиреотропного гормонів, імунореактивного інсуліну в крові та консультація ендокринолога); 3) виключення онкологічних, онко-гематологічних, гематологічних процесів (злоякісні пухлини, лімфогранульоматоз, лімфоми, гемолітична анемія, консультація онколога, онкоге-

матолога за потребою), психічних захворювань, наркоманії.

Четвертий етап: встановлення клінічного діагнозу, орієнтовне патогенетичне лікування або терапія *ex juvantibus*, динамічне спостереження (діагностично-лікувальні аспекти аналізу клінічного випадку).

Диференційна діагностика вимагає уваги щодо можливих проявів СХВ як пре- або коморбідного стану психічних чи інших захворювань з поганим прогнозом.

Слід зазначити, що до сьогодення часу немає достатньо чутливих чи специфічних тестів для встановлення діагнозу СХВ [9, 28]. Тільки комплекс клініко-лабораторних та інструментальних досліджень може дати підстави для цього діагнозу [31]. Рутинні клінічні дослідження є першим і дуже важливим кроком у трактуванні, диференційній діагностиці та побудові стратегії лікування СХВ. Подальші етапи дослідження є лише уточнюючими попередню діагностичну гіпотезу лікаря. Остання залежить від рівня знань та клінічного досвіду лікаря як у загальному клінічному аспекті, так і в зазначеній проблемі. Саме останні фактори визначають частоту діагностики СХВ або фігурування його під різними іншими діагнозами.

За підсумками міжнародного мультицентричного дослідження [34] за клініко-терапевтичними та прогностичними критеріями доцільно виділяти два субкласи СХВ: клас перший (приблизно 68% випадків) характеризується проявами у молодшій віковій групі, меншим співвідношенням чоловіки:жінки (1:1,5), коротшими епізодами загострень, без преморбідних проявів, з меншими психовегетативними порушеннями, кращими результатами лікування та відновлення функціональної здатності; клас другий (32% пацієнтів) проявляється більш вираженою соматичною слабкістю та нейропсихофізичною дисфункцією, а в лікувально-прогностичному аспекті тяжчим варіантом СХВ.

Г.М.Дранник [5] вважає за доцільне виділення таких варіантів СХВ: постінфекційний, з супутніми нейропсихіч-

ними порушеннями, фіброміалгічний та синдром неспецифічної втоми.

Лікування. Оскільки неясною є етіологія, невпевненою діагностика СХВ, тому й нема чітких рекомендацій щодо лікування цієї недуги. Існують різні лікувальні підходи та різні їх результати [9, 10, 26]. Практично, лікування (фармакологічне або нефармакологічне) будується на основі усунення симптомів СХВ та відновлення порушених функцій. При обґрунтуванні лікувального комплексу, враховуючи багатофакторність СХВ, слід виділяти причини, що діють як ризик-фактори, такі, що діють як пускові або прискорюючі розвиток СХВ й такі, що пролонгують стан СХВ чи сприяють торпідності його перебігу [10, 12, 26]. Останні загальні рекомендації з цієї проблеми стверджують, що лікування СХВ має бути комплексним і включати дозовані фізичні навантаження і вправи, ходьбу, психотерапію з поведінковою корекцією, імунореабілітацією, фармакологічні засоби, харчові добавки тощо [9, 10, 12].

Нефармакологічні підходи. Нині доведено, що без дозованих фізичних навантажень (включаючи аеробіку) та психотерапії всі інші методи лікування є неефективними або дають нестійкі результати. Застосування тільки одних дозованих фізичних навантажень або психотерапії, ходьби, окремо взятих, давало найбільш стійкі результати в лікуванні СХВ, особливо таких його варіантів, що супроводжувалися депресією, болями в спині, грудній клітці або поліартралгією [9, 10, 17]. Поєднання дозованих фізичних навантажень і психотерапії давало в 3-4 рази вищі результати, ніж лікування тільки медикаментозними засобами [15, 17]. За даними контрольованих досліджень, ці два підходи до лікування хворих на СХВ вважаються базовими [10, 15, 17].

Фармакологічні підходи. В плацебо-контрольованих дослідженнях із застосуванням препаратів IgG, рибонуклеїнової кислоти, імунотропних і антивірусних чинників не отримано достатньо надійних результатів лікування [9, 10, 32]. Антихолінергічні препарати, гормони, нікотинаміддинуклеотид, антидепресанти, антигістамінні засоби

(терфенадин) також не дали достатньо позитивних результатів [9, 17, 20, 25]. Сумнівні і нетривалі результати отримані від застосування стероїдних гормонів [10, 25]. Антисеротоніновий засіб флуекситин давав мінімальний результат [10]. Інгібітори MAO ефективні певною мірою за наявності синдрому депресії [9, 10]. Нестероїдні протизапальні препарати можуть бути корисними при проявах значних м'язовоскелетних болях [10].

Альтернативна і комплементарна медицина. Існують повідомлення про певну користь масажу, мультивітамінів, активаторів метаболізму, фітотерапії, спеціальної дієти, біологічно активних добавок (печінковий екстракт, препарати магнію), гомеопатичних засобів. Однак контрольованих досліджень з сучасних позицій доказової медицини щодо зазначених методів і засобів не існує [5, 9, 32].

Правильно побудована комплексна терапія, що основана на максимальному уточненні механізму СХВ може дати вагомий позитивний результат. Лікування СХВ повинно бути індивідуальним і обґрунтованим, з максимальним врахуванням клініко-лабораторних досліджень та ймовірних причин, з включенням елементів навчання пацієнтів щодо дозованих фізичних навантажень, ходьби, оздоровчого харчування.

Прогноз. У більшості випадків СХВ прогноз є добрим. Довготривалими спостереженнями доведено, що у 47-64% випадків СХВ можна досягти покращання; менше, ніж у 10% є рецидиви, а у інших 10-20% немає позитивних результатів [9, 10]. Останні склали групу хворих з довготривалим СХВ, тяжкими його проявами, а також у осіб старших вікових груп. У цих випадках треба бути уважним щодо проявів СХВ як пре- або коморбідного стану психічних хвороб, такі захворювань з поганим прогнозом [9, 10]. Діти і юнаки більш схильні до рецидивів СХВ [19, 24].

Результати власних досліджень. Наші власні спостереження проведено у 18 хворих на СХВ віком 27-42 роки, співвідношення чоловіки:жінки складало 1:3. Згідно з раніше викладеним

діагностичним алгоритмом, у 11 з них провідним фактором були інфекційні чинники (до виникнення СХВ – проліковані TORCH-інфекції, в період хвороби – поєднання вірусів герпесу В та цитомегаловірусу – 8 пацієнтів, а у 3 – тривалі нервово-психічні навантаження та вірусна інфекція гепатиту С без біохімічних і ультрасонографічних ознак гепатиту). У 7 хворих на тлі спадкової схильності до нейроциркуляторної дистонії гіпотонічного типу мали місце хронічні інтоксикації, переважно виробничого походження (емалеві фарби, розчинники фарб, робота в атмосфері плавлення пластмас). Спільним чинником в обох групах хворих були тривалі психологічні перенапруження і фізичне навантаження та нерегулярне і неадекватне харчування. Тривалість СХВ була від 9 місяців до 2 років. За цей період хворі без успіху по чергово лікувалися амбулаторно у 2–5 лікарів різних спеціальностей. Лікування було переважно медикаментозним, з елементами фіто- або фізіотерапевтичного лікування, масажу. За даними клінічних та лабораторно-інструментальних досліджень, на попередньому етапі патологічних змін не виявляли, або вони були мінімально вираженими, переважно за аналізами крові та ЕКГ. Робочі діагнози були переважно вегетосудинна, нейроциркуляторна дистонія з порушенням терморегуляції, невротичний, астено-вегетативний, астено-депресивний синдром, остеохондроз хребта, реактивний артрит, автоімунний тиреоїдит.

Наші рутинні дослідження дали аналогічні результати, а поглиблене обстеження дозволило виявити у 11 хворих суттєві імунологічні порушення (II рівень за А.М.Земськовим, 1996) та антитіла до вірусних інфекцій, у 7 – отримали уточнення про виробничі шкідливості. В обох групах хворих були помірні (у 9) або значні порушення рівноваги про- та антиоксидантних систем крові (за рівнями відновленого глутатіону, церулоплазміну, малонового альдегіду, активності каталази та глутатіонпероксидази в крові).

Згідно з клініко-імунологічними та біохімічними дослідженнями, до базового лікувального комплексу (лікувальна фізкультура та психотерапія) у 11 хворих з домінуючими імунологічними порушеннями та маркерами вірусних інфекцій включали ербісол по 2 мл дом'язово впродовж 25–40 днів, іншим пацієнтам призначали апітонік (ПП «Плазіс Є.М.», м. Кривий Ріг, дозвіл МОЗ України від 16.01.99 р.) по 2,5 г двічі на день впродовж такого ж часу. Обґрунтуванням призначення ербісолу вважали доведені його полісистемні органо- та цитопротективні, імуномодулюючі, репаратні та антиоксидантні властивості тощо [7]. Апітонік – біологічно активна харчова добавка з пилку бджолиного, що володіє вираженими антиоксидантними, помірними анаболічними, цитопротективними, імуномодулюючими, репаратними властивостями [4].

Клінічно одужання досягнуто у 9 з 11 хворих на СХВ, які отримували в комплексі ербісол та у 5 із 7, лікованих з включенням апітоніка. У інших пацієнтів позитивних чи негативних результатів не досягнуто. Майже нормальних значень набули параметри імунограми, про- і антиоксидантних систем крові.

Спостереження впродовж року: рецидиви виявлено у 2 пацієнтів, лікованих з включенням ербісолу і 2 – апітоніку. Тобто, лікувальний ефект ербісолу вищий, ніж у апітоніку. На увагу заслуговували менша клінічна виразність рецидивів в обох групах спостереження та швидший, ніж на попередньому етапі, регрес клінічних проявів СХВ. Вивчення лікувально-профілактичних властивостей зазначених засобів вимагає подальшого вивчення.

Спостереження впродовж року: рецидиви виявлено у 2 пацієнтів, лікованих з включенням ербісолу і 2 – апітоніку. Тобто, лікувальний ефект ербісолу вищий, ніж у апітоніку. На увагу заслуговували менша клінічна виразність рецидивів в обох групах спостереження та швидший, ніж на попередньому етапі, регрес клінічних проявів СХВ. Вивчення лікувально-профілактичних властивостей зазначених засобів вимагає подальшого вивчення.

Висновки

1. За результатами ключових рандомізованих контрольованих випробувань та наукових оглядів є докази семи різних категорій впроваджень в лікувальні програми СХВ: дозовані фізичні навантаження, психотерапія, імунотерапія, антивірусні, фармацевтичні засоби, біологічно активні харчові добавки, комплементарно-альтернативна терапія та їх поєднання.

2. З позиції доказової медицини, найбільш ефективними є лише дозовані фізичні навантаження та психотерапія.

3. Перспективним вважають поєднання дозованих фізичних навантажень, психотерапії та патогенетично

обгрунтованої диференційованої медикаментозної терапії.

4. Ербісол і біологічно активна добавка з пилку бджолиного «Апітонік» є перспективними засобами оптимізації комплексного лікування СХВ.

1. Арцимович Н.Г.//Международ. журн. по иммунореабилитации.– 1996.– №2.– С. 38–44.
2. Арцимович Н.Г., Галушина Т.О., Корнеев А.В., Настоящая Н.Н.//Сиб. вестн. психиатрии и наркол.– 1997.– №3(4).– С. 11–12.
3. Возианов А.Ф., Дранник Г.Н., Петровская И.А., Мусий М.Я.//Врачеб. дело.– 1991.– №11.– С. 14–17.
4. Волошин О.І., Пішак О.В., Мецишен І.Ф. Пилок квітковий (бджолина обніжка) в клінічній і експериментальній медицині.– Чернівці: Прут, 1998.– 191 с.
5. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология.– М.: МИА, 2003.– С. 193–202.
6. Лесповская Е.Е., Пастушенков Л.В.//Фармакотерапия с основами фитотерапии: Синдром хронической усталости.– М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003.– С. 48–62.
7. Николаенко А.Н.//Фармакол. вісн.– 1998.– №6.– С. 69–74.
8. Фролов В.М., Дранник Г.Н.//Имунол. та алергол.– 1998.– №1.– С. 69–81.
9. Afari N., Buchwald D.//Am. J. Psychiatry.– 2003.– V.160.– P. 221–236.
10. Bagnall A.M., Whiting P., Richardson R., Sowden A.Y.//Qual. Saf. Health Care.– 2002.– V.11.– P. 284–288.
11. Bates D., Schmitt W., Buchwald D. et al.//Arch. Intern. Med.– 1993.– V.153.– P. 2759–2765.
12. Cleare A.J.//Endocrine rev.– 2003.– V.24, №2.– P. 236–252.
13. Cleare A.J., Miell J., Heap E. et al.//J. Clin. Endocrinol. Metab.– 2001.– V.86.– P. 3545–3554.
14. Dinan T.G., Majeed T., Lavelle E. et al.//Psychoneuroendocrinol.– 1997.– V.22.– P. 261–267.
15. Deale A., Chalder T., Marks I., Wessely S.//Am. J. Psych.– 1997.– V.154.– P. 408–414.
16. Fukuda K., Dobbins J.G., Wilson L.J. et al.//J. Psychiatr. Res.– 1997.– V.31.– P. 19–29.
17. Fulcher K.Y., White P.D.//BMJ.– 1997.– V.314.– P. 1647–1652.
18. Jason L.A., Richman J.A., Rademacner A.W. et al.//Arch. Intern. Med.– 1999.– V.159.– P. 2199–2137.
19. Jordan K.M., Landis D.A., Downey M.C. et al.//J. Adolesc. Health.– 1998.– V.22.– P. 4–18.
20. Heim C., Ehlert U., Hellhammer D.N.//Psychoneuroendocrinol.– 2000.– V.25.– P. 1–35.
21. Kavelaars A., Kuis W., Knook L. et al.//J. Clin. Endocrinol. Metab.– 2000.– V.85.– P. 692–696.
22. Komaroff A.L., Buchwald D.S.//Annu. Rev. Med.– 1998.– V.49.– P. 1–13.
23. NHS Centre for Reviews and Dissemination. Interventions for the management of CFS/ME//Effective Health Care, 2002.– V.7.
24. Patel M.X., Smith D.G., Chalder T., Wessely S.//Arch. Dis. Childhood.– 2003.– V.88.– P. 894–898.
25. Scott L.V., Medback S., Dinan T.G.//Biol. Psychiatry.– 1999.– V.45.– P. 1447–1454.
26. Schluenderberg A., Straus S.E., Petersen P. et al.//Ann. Intern. Med.– 1992.– V.117.– P. 325–331.
27. Steale L., Dobbins J.G., Fukuda K. et al.//Am. J. Med.– 1998.– V.83.– P. 90S.
28. Straus S.E.//BMJ.– 2002.– V.324.– P. 124–125.
29. Wessely S.//J. R. Coll. Psych. Lond.– 1996.– V.30.– P. 497–504.
30. Wessely S., Nimnuan C., Sharpe M.//Lancet.– 1999.– V.354.– P. 936–939.
31. Wessely S., Chalder T., Hirsch S. et al.//Am. J. Public Health.– 1997.– V.8.– P. 1449–1455.
32. White P.D.//J. Psychosom. Ros.– 1997.– V.43.– P. 345–350.
33. Whiting P., Bagnall A.M., Sowden A.J. et al.//JAMA.– 2001.– V.286.– P. 1360–1368.
34. Wilson A., Hickie I., Hadzi-Pavlovic D. et al.//Aust. N. Z. J. Psychiatry.– 2001.– Aug. 35(4).– P. 520–527.

А.И.Волошин, О.В.Пишак, Л.О.Волошина, Л.Д.Борейко

Синдром хронической усталости: диагностические и лечебно-профилактические аспекты (обзор литературы и собственные исследования)

В статье подведены итоги научных достижений в исследовании этиопатогенеза, диагностики и лечения синдрома хронической усталости, приводятся результаты собственных наблюдений в лечении данного заболевания биологическими средствами эрбисолом и апитоником.

O.I.Voloshin, O.V.Pishak, L.O.Voloshina, L.D.Boreiko

Syndrome of Chronic Fatigue: Diagnostic and Remedial-Prophylactic Aspects (Bibliography Review and Authors' Own Research)

The paper summarizes the scientific achievements in a study of etiopathogenesis, diagnostics and treatment of the syndrome of chronic fatigue and presents the results of the authors' own observations in the treatment of this malady by means of biological remedies: Erbisol and Apitonic.