

Синдром хронической усталости: современные представления об этиологии

Е.А. Пигарова, А.В. Плещева, Л.К. Дзеранова, Л.Я. Рожинская

ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов

Резюме. Синдром хронической усталости – заболевание, характеризующееся необъяснимым чувством выраженной слабости, длящейся более 6 месяцев. Слабость не проходит даже после длительного отдыха и усиливается после физических или умственных нагрузок. Более 3000 научных исследований доказали, что синдром хронической усталости – не форма депрессии или ипохондрии, а реальное соматическое заболевание, приводящее к профессиональной, социальной и индивидуальной дезадаптации пациентов. В данной статье представлены данные о современных представлениях об этиологии заболевания. *Ключевые слова:* синдром хронической усталости, слабость, этиология, иммунитет, вирус, эндокринология.

Resume. Chronic fatigue syndrome is a disease of unexplained feeling of profound fatigue lasting for more than 6 months. This fatigue is not relieved even after prolonged rest and is exacerbated after physical or mental work. More than 3000 scientific studies had proved that chronic fatigue syndrome is not a form of depression or hypochondria. It is a real somatic illness that results in professional, social and individual desadaptation. This article summarizes the contemporary etiological conceptions of this condition. *Key words:* chronic fatigue syndrome, weakness, etiology, immunity, virus, endocrinology.

Введение

На протяжении всей истории развития человечества на смену одним болезням приходили другие, становясь все более значимыми, нередко глобальными. В последние сто лет с особой остротой перед человечеством встала проблема так называемых болезней цивилизации, и в последней четверти прошлого века появились описания новой болезни цивилизации – синдрома хронической усталости (Chronic fatigue syndrome, от французского *fatigue* – слабость, усталость).

Синдром хронической усталости (СХУ) – заболевание, характеризующееся необъяснимым чувством выраженной слабости, длящейся более 6 месяцев. Слабость не проходит даже после длительного отдыха и усиливается после физических или умственных нагрузок. Заболевание, как правило, сопровождается и другими характерными симптомами, такими как снижение памяти и концентрации, нарушения сна (бессонница, реже повышенная сонливость), боли в мышцах и суставах, головные боли, уплотнение шейных и подмышечных лимфатических узлов, частые рецидивы болей в горле [19, 46].

Более 3000 научных исследований доказали, что СХУ – не форма депрессии или ипохондрии, а реальное соматическое заболевание, приводящее к профессиональной, социальной и индивидуальной дезадаптации пациентов. И несмотря на то, что в настоящее время не разработано методов лабораторной диагностики СХУ, существует международное определение СХУ, в основе которого лежит надежный диагностический алгоритм.

СХУ очень часто маскируется под различные заболевания, и поэтому остается нераспознанным из-за низкой информированности врачей о его существовании. Нередко больные на протяжении многих лет интенсивно обследуются у различных специалистов, в том числе эндокрино-

логов, и получают разнообразное медикаментозное лечение без какого-либо клинического эффекта. В связи с чем понимание современных аспектов этиологии, диагностики, клинических и лабораторных проявлений СХУ крайне важно для своевременной диагностики заболевания.

Эпидемиология

Распространенность СХУ в популяции, по разным оценкам, может достигать 2%, а это примерно 120–140 млн жителей земли. При этом отмечается мировая тенденция к росту распространенности этого заболевания, что связывают, прежде всего, с особенностями современной жизни населения крупных городов, неблагоприятной санитарно-экологической обстановкой, а также повышением информированности врачей о клинических проявлениях СХУ. Эта патология встречается чаще, чем рассеянный склероз, системная красная волчанка, рак легкого и рак яичников, однако, по оценкам некоторых авторов, только у 16% пациентов устанавливается диагноз «СХУ» и назначается лечение [2, 26, 27]. СХУ затрагивает все расовые и этнические группы, в четыре раза чаще встречается у женщин, чем у мужчин [26, 27, 45, 47]. Пик заболеваемости приходится на возраст 40–60 лет [45, 47]. И хотя СХУ гораздо реже встречается у детей, чем у взрослых, заболевание у детей наблюдается в подростковом возрасте. Описаны случаи СХУ у членов одной семьи, что связывают не с заразностью заболевания, а с возможной генетической предрасположенностью или влиянием одних и тех же патогенных факторов.

Термин «синдром хронической усталости» был предложен Ллойдом в 1984 г., и уже через четыре года в США было зарегистрировано более 100 000 случаев этого заболевания и создан Американский национальный центр хронической усталости (The Centers for Disease Control (CDC), Атланта,

Таблица 1

Критерии диагностики синдрома хронической усталости

Большие диагностические критерии

непроходящая усталость и снижение работоспособности (не менее чем на 50%) у ранее здоровых людей в течение последних 6 месяцев

Малые диагностические критерии

- повышение температуры тела
- боли в горле
- увеличение и болезненность шейных, затылочных и подмышечных лимфатических узлов
- необъяснимая мышечная слабость
- болезненность отдельных групп мышц – миалгии
- мигрирующая боль в суставах (преимущественно крупных) – артралгии
- головные боли нового характера или интенсивности
- быстрая утомляемость при физических или умственных нагрузках, сопровождающаяся последующей продолжительной усталостью, длящейся более 24 часов
- нарушение сна (поверхностный сон, не приносящий бодрости, повышенная сонливость, бессонница)
- психологические расстройства (ухудшение памяти, повышенная раздражительность, снижение интеллекта, нарушение концентрации внимания, депрессия, боязнь света)

США) [8]. Много внимания изучению данного заболевания в настоящее время придается также в Великобритании, Швеции, Германии, Австралии, Японии и других странах мира. Отечественная литература характеризуется лишь единичными публикациями. Первая статья, описывающая СХУ у лиц с профессиональной патологией, работающих в экологически неблагоприятных условиях, появилась в 1991 г. [2]. Распространенность СХУ среди работающего населения в Москве, по данным Комарова [1], составляет 3,7%, состояние же высокого риска развития заболевания — у 18,5%, но эти цифры могут не отражать истинных масштабов проблемы в Российской Федерации, так как большинство больных СХУ являются нетрудоспособными.

Диагностика синдрома хронической усталости

Диагноз «СХУ» основывается на критериях, специально разработанных Американским национальным центром хронической усталости [8]. Выделяют большие и малые диагностические критерии (табл. 1). Диагноз «синдром хронической усталости» считается достоверным при наличии 1 большого и не менее 6 малых или не менее 8 малых диагностических критериев при отсутствии другой известной причины данной симптоматики.

Этиология

Этиология СХУ до настоящего времени остается неустановленной и вызывает разногласия среди исследователей и врачей разных специальностей (терапевтов, психиатров, диетологов, иммунологов) в различных странах. Предложено несколько различных теорий патогенеза СХУ: иммунная, инфекционная, эндокринная, обменная, неврологическая (дисфункция вегетативной нервной системы или дисфункция мозга), психиатрическая в зависимости от точки зрения и медицинской специализации исследователей. Действительно, все эти теории могут отражать некоторые проявления СХУ, но, видимо, по отдельности не дают полного представления.

Иммунная теория

Известно, что в анамнезе пациентов с СХУ часто имеются различные аллергические реакции, при иммунологическом исследовании крови выявляются различные отклонения, такие как снижение функциональной актив-

ности натуральных киллеров, изменения в популяции Т-клеток, повышение уровней некоторых типов цитокинов, присутствие антинуклеарных антител, повышение иммунных комплексов и нарушение RNase-L антивирусного пути [4, 13, 29, 24, 40, 51].

RNase-L представляет собой фермент последнего этапа антивирусного пути, играющего непосредственную роль в элиминации вирусных мРНК. Активация RNase-L требует связывания с малой (37 кДа) 2',5'-олигоаденилат-синтетазой (2-5A), повышение активности которой часто обнаруживается в мононуклеарных клетках периферической крови пациентов с СХУ и не выявляется у здоровых лиц [24, 51]. Примечательно, что нарушения RNase-L пути локализованы в нижележащей части интерферонового (ИФН) пути, что может объяснять повышение уровней ИФН, которые могут быть ответственны, в частности, за гриппоподобные симптомы у пациентов с СХУ. Такая патогенетическая связь может быть подтверждена возникновением этих симптомов при лечении препаратами ИФН, выявлением высоких уровней ИФН- α мРНК в тканях мозга мышей с иммунологически опосредованной слабостью [28].

Есть также основания предполагать, что изменение уровней трансформирующего фактора роста- β (ТФР- β) также тесно связаны с ощущением усталости. Например, Inoue K. и соавт. [25] обнаружили, что интракраниальное введение цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) от физически утомленных крыс мышам приводило к снижению спонтанной двигательной активности, тогда как введение ЦСЖ от пожилых крыс такого эффекта не оказывало. Это наблюдение свидетельствует о наличии в ЦСЖ субстанции, снижающей мотивацию к движению, в ответ на усталость, которой оказался в дальнейшем ТФР- β . При этом введение рекомбинантного ТФР- β в мозг пожилых крыс в дозозависимой манере также снижало их спонтанную двигательную активность. Повышение уровней ТФР- β часто обнаруживается у пациентов с СХУ [4]. Примечательно, что ТФР- β снижает продукцию дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-сульфата), а также фермента, катализирующего превращение свободного карнитина в ацилкарнитин, и особенно в ацетилкарнитин, дефицит которых характерен для пациентов с СХУ [7, 32, 51].

Наличие аутоантител, включая антинуклеарные антитела, выделяется как одно из ключевых иммунологических нарушений, вовлеченных в патогенез СХУ. Эти аутоантитела часто обнаруживаются у пациентов с усталостью различного генеза, но их роль не до конца ясна. Tanaka S. и соавт. [52] при исследовании сывороток пациентов с СХУ аутоиммунными заболеваниями и здоровых людей на аутоантитела против рецепторов к различным нейромедиаторам выявили более высокие уровни антител к рекомбинантному человеческому мускариновому холинергическому рецептору 1 типа (анти-CHRM1) в группе пациентов с СХУ (у 53,3%, $p < 0,0001$) и аутоиммунными заболеваниями ($p < 0,05$) по сравнению со здоровыми, при этом выраженность клинических проявлений СХУ, таких как мышечная слабость, болезненность лимфатических узлов, забывчивость, были выше у пациентов с положительными титрами анти-CHRM1, чем с отсутствием этих антител. Анти-CHRM1 также часто обнаруживаются у пациентов с психиатрическими заболеваниями, и поэтому не могут считаться специфичными для СХУ, но аутоиммунноиндуцированные нарушения рецепторов к нейромедиаторам могут приводить к вторичной дисфункции головного мозга, обнаруживаемой при СХУ.

Инфекционная теория

В дебюте СХУ пациенты часто предъявляют жалобы на гриппоподобные симптомы, такие как головная боль, боль в горле, лихорадка, болезненность лимфатических узлов, миалгия и артралгия. Также иногда регистрируется массовая заболеваемость СХУ, поэтому много исследований посвящено поиску патогенных факторов или организмов, которые могли бы быть причиной СХУ. 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 мышшиной лейкемии (XMRV), гепатита С, парвовирусы, а также хронические микоплазменные и риккетсиозные инфекции.

Наиболее перспективными для изучения считаются EBV, BDV и XMRV. В исследовании Lerner и соавт. [33] выявили десятикратное повышение титров IgM к капсидному антигену EBV у 57% пациентов с СХУ, при этом персистенция повышенных титров этих антител у пациентов наблюдалась более 24–42 месяцев. BDV представляет собой высоконейротропный РНК-вирус с нецитолитической репликацией в центральной нервной системе. Этот вирус вызывает неврологические и поведенческие нарушения у домашних и лабораторных животных, похожие на нейропсихиатрические заболевания человека, в том числе и СХУ. Антитела к вирусу BDV обнаруживаются у 11,5–20,7% пациентов с СХУ и не обнаруживаются у здоровых людей, что подтверждено множественными исследованиями [34, 35], кроме одного,

проведенного шведскими исследователями, в котором антитела к вирусу не были обнаружены ни в группе больных, ни здоровых людей [16].

Ученые Института нейроиммунных заболеваний Витмора-Петерсона в Неваде (США) наблюдали «вспышку» заболеваемости СХУ в деревне на берегу озера Тахо и обнаружили, что в возникновении недуга повинен γ -ретровирус XMRV, вызывающий лейкемию и опухоли у животных. Ксенотропный вирус мышшиной лейкемии XMRV — это обычный ретровирус, который переписывает генетический код зараженной клетки. Исследование образцов крови 101 пациента с СХУ показало, что у 68 (67%) из них присутствует XMRV. В крови здоровых людей этот вирус встречается только у 3,8% (у 8 из 218) [36]. В исследованиях, проведенных в других странах, таких феноменальных данных высокой распространенности вируса XMRV у пациентов с СХУ получено не было. В Дании и Великобритании этот вирус не был обнаружен ни у одного пациента с СХУ [15, 21, 54]. Возможно, что XMRV связан только со случаями СХУ на озере Тахо и не играет значимой роли в большинстве случаев заболевания. Прояснение этого вопроса ожидается в исследованиях из других лабораторий США.

Эндокринная теория

В 1991 г. Demitrack M. и соавт. [14] представили свои данные об активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) системы у пациентов с СХУ, после чего многие другие ученые подтвердили дисфункцию ГГН-оси 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 [19, 20, 48].

Исходя из этих данных было высказано предположение, что восполнение гипотетической глюкокортикоидной недостаточности приведет к улучшению симптомов СХУ. С целью оценки этой гипотезы были проведены два рандомизированных контролируемых исследования. В первом гидрокортизон назначался в соответствии с ритмом суточного колебания кортизола в крови: 13 мг/м² (около 20–30 мг) в 8:00 и 3 мг/м² (около 5 мг) в 14:00 ежедневно в течение 3 месяцев. В исследовании участвовали 70 пациентов СХУ, одна половина из которых получала лечение гидрокортизоном, другая половина получала плацебо. Улучшение самочувствия было отмечено только по глобальной шкале здоровья в группе лечения. При сравнении специфических симптомов слабости и снижения трудоспособности между группами лечения и плацебо различий выявлено не было, при этом у 12 из 33 пациентов было отмечено подавление синтеза глюкокортикоидов надпочечниками в ответ на стимуляцию синактеном [37].

В другом исследовании использовались более низкие дозы гидрокортизона, 5–10 мг в сутки, для восполнения глюкокортикоидной недостаточности, составившей, по данным предыдущих исследований, порядка 30% при определении суточной экскреции свободного кортизола. 32 пациента были включены в исследование, имевшее перекрестный дизайн с длительностью каждого лечения

(гидрокортизон или плацебо) 28 дней. Авторы наблюдали снижение уровней усталости у 34% пациентов при активном лечении (28% достигли уровней, характерных для общей популяции) в сравнении с 13% (9%) в группе плацебо. У пациентов, ответивших на лечение, выражено повысилась трудоспособность. Надпочечниковой супрессии и побочных эффектов терапии в этом исследовании зарегистрировано не было [9].

Изменений базальных уровней лептина у пациентов СХУ не выявлено, но отмечены различия после глюкокортикоидной терапии среди ответивших и не ответивших на лечение с выраженным приростом у первых, что может отражать повышение чувствительности глюкокортикоидных рецепторов у этих пациентов [10].

Также было обнаружено снижение уровней ДГЭА-сульфата в крови [32]. ДГЭА-сульфат является наиболее распространенным гормоном, секретируемым надпочечниками. Считается, что он является еще и нейростероидом, роль которого тесно связана с такими психофизиологическими феноменами, как память, стресс, тревога, сон и депрессия. Таким образом, недостаток ДГЭА-сульфата может быть связан с нейропсихиатрическими симптомами у пациентов с СХУ. Но, как уже упоминалось ранее, возможно, что недостаточность ДГЭА-сульфата связана также с повышением уровней ТФР- β .

В пилотном исследовании предпринято назначение ДГЭА-сульфата 23 пациенткам с СХУ, у которых базальные уровни ДГЭА-сульфата были низкими (менее 2,0 мг/мл). Лечение назначалось в средней дозе 58 мг/сут на 6 месяцев, на фоне чего отмечено повышение ДГЭА-сульфата в среднем на 0,88–4,12 мг/мл, умеренное улучшение симптомов усталости, боли и сниженного настроения, но открытый дизайн исследования, отбор пациентов, отсутствие контрольной группы не дают возможности сделать однозначные выводы из этих наблюдений [22]. Некоторые авторы для коррекции нарушений автономной нервной системы при СХУ пробовали назначение флудрокортизона [6], но, несмотря на то что исследования открытого дизайна были положительными, последующие рандомизированные исследования этого не подтвердили [6, 43, 49].

Недостаточность гормона роста (ГР) у взрослых проявляется слабостью и миалгиями [42], поэтому было предпринято множество исследований для его изучения у пациентов с СХУ. Наиболее подробными можно считать только два из них. В первом авторы не обнаружили каких-либо отклонений в базальных или динамических уровнях ГР среди 37 пациентов с СХУ без сопутствующих психиатрических заболеваний и подобранных по полу и возрасту здоровых людей [38]. Во второй работе также исследовались базальные уровни ГР и при стимуляции гипогликемией (инсулинотолерантный тест) у 73 пациентов с СХУ и 23 пациентов группы контроля. Дополнительно изучался ответ ГР к клонидину ($n=33$), аргинину ($n=39$) у некоторых пациентов. В отличие от первого исследования выявлены снижение уровней ночной секреции ГР и ответа на инсулиновую гипогликемию у пациентов с СХУ. Тем не менее, также как и в первом исследовании, различий в концентрации инсулиноподобного фактора роста-1 и ответа на другие стимуляции получено не было [11].

Moorkens G. и соавт. [39] провели небольшое двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование

эффективности терапии ГР при СХУ. Они выбрали 20 пациентов с недостаточностью ГР (пиковый уровень ночной секреции менее 10 мкг/л) и на 3 месяца назначили им лечение ГР или плацебо, последующие 9 месяцев все пациенты получали активное лечение. После 12 месяцев лечения не было получено данных об улучшении симптомов СХУ, несмотря на повышение уровней ИФР-1.

Нарушение секреции мелатонина предполагалось как основополагающее при нарушениях сна при СХУ, также предполагалось, что терапия мелатонином будет положительно сказываться на самочувствии пациентов. Тем не менее Knook L. и соавт. [30] при исследовании концентрации гормона в слюне в период 17:00–02:00 часов у 13 подростков с СХУ и 15 человек группы контроля, подобранных по полу и возрасту, обнаружили не ожидаемое снижение, а, наоборот, повышение уровней мелатонина, что может служить маркером повышенной подверженности к стресс-индуцированному нарушению функций гипоталамуса.

Обменная теория

Карнитин осуществляет множество важных функций в организме, он вовлечен не только в транспорт длинноцепочечных жирных кислот в митохондриях, но также в модулирование интрамитохондриального отношения КоА/ацил-КоА [44]. Недостаток карнитина приводит к нарушениям энергетического обмена и/или аккумуляции токсичных ацил-КоА веществ в митохондриях. Ацилкарнитин активно захватывается головным мозгом, где действует как мощный антиоксидант, предотвращая повреждение клеток от различного вида воздействий, включая ишемию. Кроме того, ацилкарнитин в головном мозге используется для синтеза глутамата [3]. 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 [31]. Rudd и соавт. [55] 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. В другом открытом рандомизированном исследовании была показана эффективность восполнения недостатка ацилкарнитина у пациентов с СХУ [56]. Поэтому дефицит ацилкарнитина можно считать еще одним компонентом патогенеза СХУ.

В ретроспективном исследовании, проведенном британскими учеными под руководством Berkovitz S., было показано снижение уровней 25(ОН) витамина D в группе пациентов с СХУ ($n=221$) по сравнению с общепопуляционными – 44,4 нмоль/л ($p<0,0004$), что коррелировало с выраженностью симптомов СХУ [5]. Учитывая дизайн исследования, это наблюдение не дает возможности судить о причинно-следственной связи недостатка витамина D при СХУ, особенно принимая во внимание тот факт, что большинство пациентов с СХУ ведут не активный образ жизни, а большую часть времени проводят дома.

Дисфункция мозга

У пациентов с СХУ чаще, чем у здоровых людей, выявляются изменения при МРТ в виде усиленных T2 сигналов от белого вещества головного мозга [41], визуализирующиеся как точки и штрихи. Наличие данных изменений

МРТ картины головного мозга тесно связано с субъективными жалобами на снижение физической активности [12]. Таким образом, эти данные показывают, что СХУ — не только функциональное, но и органическое заболевание.

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (СПЕКТ) с использованием ^{99m}Tc -гексаметил-пропилен-аминоксима у пациентов с СХУ выявила гипоперфузию в различных областях головного мозга, таких как кора лобных, височных, теменных и затылочных долей, передний перекрест, базальные ганглии и ствол мозга, что также клинически было связано с наличием нейропсихиатрических симптомов [17, 23].

Подобные данные получены также в исследованиях с применением позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с ^{15}O -меченной водой и ^{18}F -дезоксиглюкозой [31, 53]. Выявлены снижение регионального кровотока в тех же областях, что и при СПЕКТ, а также гипометаболизм в медиофронтальных отделах коры головного мозга и стволе мозга, обнаружение которого даже предполагается для использования в качестве диагностического маркера СХУ *in vivo*.

При изучении с помощью ПЭТ плотности серотониновых переносчиков (5-НТТ) в головном мозге у пациентов с СХУ было выявлено ее снижение в ростральной части переднего перекреста. Плотность 5-НТТ в дорзальной части переднего перекреста обратно коррелировала с баллами шкалы боли [57]. Эти локусы пространственно отличаются от локусов в ростральной части переднего перекреста. Таким образом, снижение плотности серотониновых переносчиков в ростральной части переднего перекреста может быть связано с наличием самого СХУ,

а не с неспецифическим болевым симптомом. Поэтому нарушения в серотонинергических нейронах переднего перекреста могут играть ключевую роль в патофизиологии СХУ.

Заключение

СХУ в настоящем понимании является гетерогенным состоянием с многофакторной этиологией, основанным на нарушениях в психо-нейро-эндокрино-иммунной системе. Мы только начинаем понимать масштабы этого заболевания, различать его факторы риска, факторы, вызывающие развитие состояния хронической усталости и предрасполагающие к ее дальнейшей хронизации. Основной проблемой изучения СХУ является то, что большинство исследований проведено среди пациентов, страдающих этим заболеванием многие годы. Для того чтобы прояснить этиологические и патофизиологические аспекты СХУ, необходимо разработать подходы ранней диагностики этой патологии, чтобы понять, являются ли эндокринные или другие нарушения первопричиной заболевания. Необходимо также провести проспективные когортные исследования в группах пациентов высокого риска развития СХУ, например, после перенесенной инфекции вирусом Эпштейна-Барра и других вышеобозначенных инфекционных факторов среди больных, перенесших онкологические заболевания и химиотерапевтическое лечение и т.д. Полезным было бы обследование пациентов, вылечившихся от СХУ, для определения нарушений, которые напрямую связаны с симптомами болезни и которые являются лишь ее эпифеноменом. Таким образом, важность проведения многопланового обследования пациентов с СХУ не может быть переоценена.

Литература

1. Комаров С.Г. Синдром хронической усталости (распространенность и организация здравоохранения // Автореф. дисс. ... к.м.н., Москва, 2008.
2. Мороз И.Н., Подколзин А.А. // Журнал «Профилактика и старение», Выпуск 1, 1998.
3. Barhwal K., Hota S.K., Jain V., Prasad D., Singh S.B., Ilavazhagan G. Acetyl-L-carnitine (ALCAR) prevents hypobaric hypoxia-induced spatial memory impairment through extracellular related kinase-mediated nuclear factor erythroid 2-related factor 2 phosphorylation // *Neuroscience*, 2009, 161 (2): P. 501–514.
4. Bennett A.L., Chao C.C., Hu S., Buchwald D., Fagioli L.R., Schur P.H., Peterson P.K., Komaroff A.L. Elevation of bioactive transforming growth factor-beta in serum from patients with chronic fatigue syndrome // *J. Clin. Immunol.*, 1997, Mar; 17(2): P. 160–166.
5. Berkovitz S., Ambler G., Jenkins M., Thurgood S. Serum 25-hydroxy vitamin D levels in chronic fatigue syndrome: a retrospective survey // *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, 2009 Jul; 79(4): P. 250–254.
6. Bou-Halaigah I., Rowe P.C., Kan J., Calkins H. The relationship between neurally mediated hypotension and the chronic fatigue syndrome // *JAMA*, 1995, Sep., 27; 274(12): P. 961–967.
7. Chiu K.M., Schmidt M.J., Shug A.L., Binkley N., Gravenstein S. Effect of dehydroepiandrosterone sulfate on carnitine acetyl transferase activity and L-carnitine levels in oophorectomized rats // *Biochim. Biophys. Acta.*, 1997, Feb., 18; 1344(3): P. 201–209.
8. Chronic Fatigue Syndrome. Centers for Disease Control and Prevention, Alanta, USA (доступно от 07.06.2010 по интернет-ссылке: <http://www.cdc.gov/cfs/healthcareprofessionals.htm>).
9. Cleare A.J., Heap E., Malhi G.S., Wessely S., O'Keane V., Miell J. Low-dose hydrocortisone in chronic fatigue syndrome: a randomised crossover trial // *Lancet*, 1999, Feb., 6; 353(9151): P. 455–458.
10. Cleare A.J., O'Keane V., Miell J. Plasma leptin in chronic fatigue syndrome and a placebo-controlled study of the effects of low-dose hydrocortisone on leptin secretion // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2001 Jul; 55(1): P. 113–119.
11. Cleare A.J., Sookdeo S.S., Jones J., O'Keane V., Miell J.P. Integrity of the growth hormone/insulin-like growth factor system is maintained in patients with chronic fatigue syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000, Apr; 85(4): P. 1433–1439.
12. Cook D.B., Lange G., DeLuca J., Natelson B.H. Relationship of brain MRI abnormalities and physical functional status in chronic fatigue syndrome // *Int. J. Neurosci*, 2001, Mar; 107(1–2): P. 1–6.
13. Demetree E., Bastide L., D'Haese A., De Smet K., De Meirleir K., Tiev K.P., Englebienne P., Lebleu B. Ribonuclease L proteolysis in peripheral blood mononuclear cells of chronic fatigue syndrome patients // *J. Biol. Chem.*, 2002, Sep., 20; 277(38): P. 35746–51. Epub. 2002 Jul 12.
14. Demitrack M.A., Dale J.K., Straus S.E., Laue L., Listwak S.J., Kruesi M.J., Chrousos G.P., Gold P.W. Evidence for impaired activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with chronic fatigue syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1991, Dec.; 73(6): P. 1224–1234.
15. Erlwein O., Kaye S., McClure M.O., Weber J., Willis G., Collier D. et al. Failure to detect the novel retrovirus XMRV in chronic fatigue syndrome // *PLoS One* 2010; 5: e8519.
16. Evengård B., Briese T., Lindh G., Lee S., Lipkin W.I. Absence of evidence of Borna disease virus infection in Swedish patients with Chronic Fatigue Syndrome // *J. Neurovirol.*, 1999, Oct.; 5(5): P. 495–499.
17. Fischler B., D'Haenen H., Cluydts R., Michiels V., Demets K., Bossuyt A., Kaufman L., De Meirleir K. Comparison of ^{99m}Tc HMPAO SPECT scan between chronic fatigue syndrome, major depression and healthy controls: an exploratory study of clinical correlates of regional cerebral blood flow // *Neuropsychobiology*, 1996; 34(4): P. 175–183.
18. Fukuda K., Straus S.E., Hickie I., Sharpe M.C., Dobbins J.G., Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study // *Ann. Int. Med.*, 1994, 121: P. 953–959.
19. Gaab J., Engert V., Heitz V., Schad T., Schürmeyer T.H., Ehler U. Associations between neuroendocrine responses to the Insulin Tolerance Test and patient characteristics in chronic fatigue syndrome // *J. Psychosom. Res.*, 2004, Apr; 56(4): P. 419–424.

20. Gaab J., Hüster D., Peisen R., Engert V., Schad T., Schürmeyer T.H., Ehler U. Low-dose dexamethasone suppression test in chronic fatigue syndrome and health // *Psychosom. Med.*, 2002, Mar.-Apr.; 64(2): P. 311–318.
21. Groom H.C., Boucherit V.C., Makinson K., Randal E., Baptista S., Hagan S., Gow J.W., Mattes F.M., Breuer J., Kerr J.R., Stoye J.P., Bishop K.N. Absence of xenotropic murine leukaemia virus-related virus in UK patients with chronic fatigue syndrome // *Retrovirology*, 2010, Feb., 15; 7: P. 10.
22. Himmel P.B., Seligman T.M. A pilot study employing Dehydroepiandrosterone (DHEA) in the treatment of chronic fatigue syndrome // *J. Clin. Rheumatol.*, 1999, Apr.; 5(2): P. 56–59.
23. Ichise M., Salit I.E., Abbey S.E., Chung D.G., Gray B., Kirsh J.C., Freedman M. Assessment of regional cerebral perfusion by 99Tcm-HMPAO SPECT in chronic fatigue syndrome // *Nucl. Med. Commun.*, 1992, Oct.; 13(10): P. 767–772.
24. Ikuta K., Yamada T., Shimomura T., Kuratsune H., Kawahara R., Ikawa S., Ohnishi E., Sokawa Y., Fukushi H., Hirai K., Watanabe Y., Kurata T., Kitani T., Sairenji T. Diagnostic evaluation of 2',5'-oligoadenylate synthetase activities and antibodies against Epstein-Barr virus and *Coxiella burnetii* in patients with chronic fatigue syndrome in Japan // *Microbes Infect.* 2003, Oct.; 5(12): P. 1096–1102.
25. Inoue K., Yamazaki H., Manabe Y., Fukuda C., Hanai K., Fushiki T. Transforming growth factor-beta activated during exercise in brain depresses spontaneous motor activity of animals. Relevance to central fatigue // *Brain Res.* 1999, Nov., 6; 846(2): P. 145–153.
26. Jason L.A., Richman J.A., Rademaker A.W., Jordan K.M., Plioplys A.V., Taylor R.R., McCreedy W., Huan C.F., Plioplys S. A community-based study of chronic fatigue syndrome // *Arch. Int. Med.*, 1999, 159: P. 2129–2137.
27. Jason L.A., Taylor R.R., Kennedy C.L., Jordan K., Song S., Johnson D.E., Torres S.R. Chronic fatigue syndrome: sociodemographic subtypes in a community-based sample // *Eval Health Profess.*, 2000, 23 (3): P. 243–263.
28. Katafuchi T., Kondo T., Yasaka T., Kubo K., Take S., Yoshimura M. Prolonged effects of polyribinosinic:polyribocytidylic acid on spontaneous running wheel activity and brain interferon-alpha mRNA in rats: a model for immunologically induced fatigue // *Neuroscience*. 2003; 120(3): P. 837–845.
29. Klimas N.G., Salvato F.R., Morgan R., Fletcher M.A. Immunologic abnormalities in chronic fatigue syndrome // *J. Clin. Microbiol.*, 1990, Jun; 28(6): P. 1403–1410.
30. Knook L., Kavelaars A., Sinnema G., Kuis W., Heijnen C.J. High nocturnal melatonin in adolescents with chronic fatigue syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000, Oct.; 85(10): P. 3690–3692.
31. Kuratsune H., Yamaguti K., Lindh G., Evengård B., Hagberg G., Matsumura K., Iwase M., Onoe H., Takahashi M., Machii T., Kanakura Y., Kitani T., Långström B., Watanabe Y. Brain regions involved in fatigue sensation: reduced acetylcarnitine uptake into the brain // *Neuroimage*, 2002, Nov.; 17(3): P. 1256–1265.
32. Kuratsune H., Yamaguti K., Sawada M., Kodate S., Machii T., Kanakura Y., Kitani T. Dehydroepiandrosterone sulfate deficiency in chronic fatigue syndrome // *Int. J. Mol. Med.*, 1998, Jan.; 1(1): P. 143–146.
33. Lerner A.M., Beqaj S.H., Deeter R.G., Fitzgerald J.T. IgM serum antibodies to Epstein-Barr virus are uniquely present in a subset of patients with the chronic fatigue syndrome // *In Vivo*. 2004, Mar.-Apr.; 18(2): P. 101–106.
34. Li Y.J., Wang D.X., Bai X.L., Chen J., Liu Z.D., Feng Z.J., Zhao Y.M. Clinical characteristics of patients with chronic fatigue syndrome: analysis of 82 cases // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2005 Mar., 16; 85(10): P. 701–704.
35. Li Y.J., Wang D.X., Zhang F.M., Liu Z.D., Yang A.Y., Ykuta K. Detection of antibody against Borna disease virus-p24 in the plasma of Chinese patients with chronic fatigue syndrome by Western-blot analysis // *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi*. 2003, Dec.; 17(4): P. 330–333.
36. Lombardi V.C., Ruscetti F.W., Das Gupta J., Pfost M.A., Hagen K.S., Peterson D.L., Ruscetti S.K., Bagni R.K., Petrow-Sadowski C., Gold B., Dean M., Silverman R.H., Mikovits J.A. Detection of an infectious retrovirus, XMRV, in blood cells of patients with chronic fatigue syndrome // *Science*. 2009, Oct., 23; 326(5952): P. 585–589.
37. McKenzie R., O'Fallon A., Dale J., Demitrack M., Sharma G., Deloria M., Garcia-Borreguero D., Blackwelder W., Straus S.E. Low-dose hydrocortisone for treatment of chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial // *JAMA*. 1998, Sep., 23-30; 280(12): P. 1061–1066.
38. Moorkens G., Berwaerts J., Wynants H., Abs R. Characterization of pituitary function with emphasis on GH secretion in the chronic fatigue syndrome // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2000, Jul; 53(1): P. 99–106.
39. Moorkens G., Wynants H., Abs R. Effect of growth hormone treatment in patients with chronic fatigue syndrome: a preliminary study // *Growth. Horm. IGF Res.* 1998, Apr; 8 Suppl B: P. 131–133.
40. Moss R.B., Mercandetti A., Vojdani A. TNF-alpha and chronic fatigue syndrome // *J. Clin. Immunol.* 1999, Sep; 19(5): P. 314–316.
41. Natelson B.H., Cohen J.M., Brassloff I., Lee H.J. A controlled study of brain magnetic resonance imaging in patients with the chronic fatigue syndrome // *J. Neurol. Sci.* 1993, Dec., 15; 120(2): P. 213–217.
42. Parker A.J., Wessely S., Cleare A.J. The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome and fibromyalgia // *Psychol. Med.*, 2001, Nov.; 31(8): P. 1331–1345.
43. Peterson P.K., Pheley A., Schroepel J., Schenck C., Marshall P., Kind A., Haugland J.M., Lambrecht L.J., Swan S., Goldsmith S. A preliminary placebo-controlled crossover trial of fludrocortisone for chronic fatigue syndrome // *Arch. Intern. Med.* 1998, Apr., 27; 158(8): P. 908–914.
44. Rebouche C.J., Paulson D.J. Carnitine metabolism and function in humans // *Annu. Rev. Nutr.* 1986; 6: P. 41–66.
45. Reeves W.C., Jones J.F., Maloney E., Heim C., Hoaglin D.C., Boneva R., Morrissey M., Devlin R. Prevalence of chronic fatigue syndrome in metropolitan, urban, and rural Georgia // *Population Health Metrics* 2007, 8 (5): P. 5.
46. Reeves W.C., Lloyd A., Vernon S.D., Klimas N., Jason L.A., Bleijenberg G., Evengard B., White P.D., Nisenbaum R., Unger E.R. Identification of ambiguities in the 1994 chronic fatigue syndrome research case definition and recommendations for resolution // *BMC Health Services Research* 2003, 3: P. 25.
47. Reyes M., Nisenbaum R., Hoaglin D.C., Emmons C., Stewart G., Randall B., Stewart J.A., Abbey S., Jones J.F., Gantz N., Minden S., Reeves W.C. Prevalence and incidence of chronic fatigue syndrome in Wichita, Kansas // *Arch. Intern. Med.* 2003, 163: P. 1530–1536.
48. Roberts A.D., Wessely S., Chalder T., Papadopoulos A., Cleare A.J. Salivary cortisol response to awakening in chronic fatigue syndrome // *Br. J. Psychiatry*. 2004, Feb.; 184: P. 136–141.
49. Rowe P.C., Calkins H., DeBusk K., McKenzie R., Anand R., Sharma G., Cuccherini B.A., Soto N., Hohman P., Snader S., Lucas K.E., Wolff M., Straus S.E. Fludrocortisone acetate to treat neurally mediated hypotension in chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial // *JAMA*. 2001, Jan., 3; 285(1): P. 52–59.
50. Stankovic A.K., Dion L.D., Parker C.R. Jr. Effects of transforming growth factor-beta on human fetal adrenal steroid production // *Mol. Cell. Endocrinol.*, 1994, Mar.; 99(2): P. 145–151.
51. Suhadolnik R.J., Reichenbach N.L., Hitzges P., Sobol R.W., Peterson D.L., Henry B., Ablashi D.V., Müller W.E., Schröder H.C., Carter W.A. et al. Upregulation of the 2-5A synthetase/RNase L antiviral pathway associated with chronic fatigue syndrome // *Clin. Infect. Dis.* 1994, Jan.; 18 Suppl 1:S96–104.
52. Tanaka S., Kuratsune H., Hidaka Y., Hakariya Y., Tatsumi K.I., Takano T., Kanakura Y., Amino N. Autoantibodies against muscarinic cholinergic receptor in chronic fatigue syndrome // *Int. J. Mol. Med.* 2003, Aug.; 12(2): P. 225–230.
53. Tirelli U., Chierichetti F., Tavio M., Simonelli C., Bianchin G., Zanco P., Ferlin G. Brain positron emission tomography (PET) in chronic fatigue syndrome: preliminary data // *Am. J. Med.* 1998 Sep., 28; 105(3A): P. 54S–58S.
54. Van Kuppelveld F.J.M., de Jong A.S., Lanke K.H., Verhaegh G.W., Melchers W.J.G., Swarink C.M.A. et al. Prevalence of xenotropic murine leukaemia virus-related virus in patients with chronic fatigue syndrome in the Netherlands: retrospective analysis of samples from an established cohort // *BMJ*, 2010; 340: c1018.
55. Vermeulen R.C., Scholte H.R. Azithromycin in chronic fatigue syndrome (CFS), an analysis of clinical data // *J. Transl. Med.* 2006 Aug., 15; 4: 34.
56. Vermeulen R.C., Scholte H.R. Exploratory open label, randomized study of acetyl- and propionylcarnitine in chronic fatigue syndrome // *Psychosom. Med.* 2004, Mar.-Apr.; 66(2): P. 276–282.
57. Yamamoto S., Ouchi Y., Onoe H., Yoshikawa E., Tsukada H., Takahashi H., Iwase M., Yamaguti K., Kuratsune H., Watanabe Y. Reduction of serotonin transporters of patients with chronic fatigue syndrome // *Neuroreport*. 2004, Dec., 3; 15(17): P. 2571–2574.

Пигарова Е.А.	ст.н.с., к.м.н., ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва E-mail: kpigarova@gmail.com
Плещева А.В.	аспирант, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва E-mail: nastia040883@yandex.ru
Дзеранова Л.К.	гл.н.с., д.м.н., ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва E-mail: metabol@endocrincentr.ru
Рожинская Л.Я.	зав. отделением нейроэндокринологии и остеопатий ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва, д.м.н., проф. E-mail: rozh@endocrincentr.ru