

<https://doi.org/10.17816/mechnikov201911447-54>

СИНДРОМ ХРОНИЧЕСКОЙ УСТАЛОСТИ В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ГЕМАТОЛОГА

В.Г. Потапенко^{1,2,3}, М.Ф. Баллюзек¹

¹ ФБГУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница Российской Академии наук», Санкт-Петербург;

² ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31», Санкт-Петербург;

³ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Потапенко В.Г., Баллюзек М.Ф. Синдром хронической усталости в амбулаторной практике врача-гематолога // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2019. – Т. 11. – № 4. – С. 47–54. <https://doi.org/10.17816/mechnikov201911447-54>

Поступила: 25.09.2019

Одобрена: 23.10.2019

Принята: 09.12.2019

♦ **Цель** — представить клинико-лабораторную характеристику группы пациентов с хронической слабостью. Сравнение характера жалоб пациентов с хронической слабостью и железодефицитной анемией.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ группы пациентов, пришедших на консультативный прием к врачу-гематологу в период с января 2016 по декабрь 2018 г.

Результаты. За первичной консультацией обратились 560 пациентов: 162 мужчины и 398 женщин, медиана возраста — 52,5 (18–94) года. Немотивированную слабость отмечали 27 человек (4,8 %), из них 1 мужчина и 26 женщин, медиана возраста — 41 (24–66) год. Диагноз «синдром хронической усталости» на основании критериев установлен 17 больным (63 %). У 10 пациентов (47 %) с симптомами, частично удовлетворяющими критериям, диагностирован синдром идиопатической слабости. Половина пациентов отметила хронологическую связь появления жалоб на слабость со стрессорным фактором (разлад в семейных отношениях и др.). Ведущими жалобами (>30 %) были длительная астения, забывчивость и снижение способности концентрировать внимание, полиартралгия, неосвежающий сон. Наиболее частым поводом для консультации гематолога служила астения на фоне субклинических, транзиторных изменений в анализе крови. У пяти пациенток с синдромом хронической усталости и двух с синдромом идиопатической слабости ранее был установлен диагноз «железодефицитная анемия» (медиана гемоглобина — 107 (84–117) г/л), при этом отмечалась выраженная астеническая симптоматика. При повторном опросе ($n = 23$) при медиане наблюдения 28 (диапазон 6–40) мес. четверо пациентов (17 %) почувствовали спонтанное улучшение самочувствия. Жалобы остальных остались на прежнем уровне. В группе сравнения пациентов ($n = 64$) с железодефицитной анемией у 38 человек (медиана гемоглобина — 93,5 (55–119) г/л) астенические жалобы отсутствовали. На слабость жаловались 26 человек (медиана гемоглобина — 81,5 (59–117) г/л). Различия по уровню гемоглобина между тремя группами были статистически значимы ($p < 0,05$). При сравнении степени уменьшения повседневной активности выявлено, что уровень гемоглобина в исследованных группах не коррелирует со степенью слабости при синдроме хронической усталости и синдроме идиопатической слабости. Установлена прямая связь между астенией и перцептивным компонентом у пациентов с синдромом хронической усталости и синдромом идиопатической слабости независимо от наличия анемии.

Выводы. Слабость и множественные неспецифические жалобы, зависящие от эмоционального фона, — основные клинические проявления синдрома хронической усталости. Включение синдрома хронической усталости в дифференциальный диагноз астении, использование критериев при постановке диагноза являются определяющими условиями в диагностике и лечении пациентов с синдромом хронической усталости.

♦ **Ключевые слова:** синдром хронической усталости; железодефицитная анемия; синдром идиопатической слабости.

CHRONIC FATIGUE SYNDROME IN THE ROUTINE HEMATOLOGY PRACTICE

V.G. Potapenko^{1,2,3}, M.F. Ballyuzek¹

¹ Saint Peterburg Clinical Hospital of Russian Academy of Sciences, Saint Peterburg, Russia;

² City Clinical Hospital No. 31, Saint Peterburg, Russia

³ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Potapenko VG, Ballyuzek MF. Chronic fatigue syndrome in the routine hematology practice. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2019;11(4):47-54. <https://doi.org/10.17816/mechnikov201911447-54>

Received: September 25, 2019

Revised: October 23, 2019

Accepted: December 9, 2019

47

♦ **Purpose.** Presentation of clinical signs and laboratory profiles of the patients with chronic fatigue syndrome, and comparison of their symptoms with those of the patients with iron deficiency anemia.

Materials and methods. Retrospective analysis of the patients' symptoms referred to the hematologist outpatient clinic during the period between January 2016 and December 2018.

Results. There were 560 patients (162 males and 398 females) referred for a primary consultation by a hematologist. Median age was 52.5 (18–94) years. The unexplained fatigue was reported by 27 (4.8%) patients (1 male and 26 females), median age — 41 (24–66) years. Diagnosis “chronic fatigue syndrome (CFS)” was confirmed based on the criteria in 17 (63%) patients. 10 patients (47%) with symptoms partially meeting the criteria were diagnosed idiopathic fatigue syndrome (SIF). Half of the patients connected the onset of the diseases with emotional trauma (family issues etc.). The prevailing complaints (>30%) were represented by: prolonged fatigue, mild memory impairment and distraction, arthralgia and insomnia. The most frequent reason to see a hematologist was fatigue and borderline changes in the blood tests. Five patients with CFS and 2 patients with SIF were known to have previously diagnosed iron deficient anemia (IDA). Median level of hemoglobin in the patients with severe fatigue and IDA was 10.7 (8.4–11.7) g/dl. Median follow up duration was 28 (6–40) months. In the observed group ($n = 23$) 17% of the patients ($n = 4$) showed spontaneous improvement. The rest of the patients had reported no changes. The comparison group ($n = 64$) included the patients with IDA. Most of them ($n = 38$) did not report fatigue as their initial symptoms (median level of hemoglobin was 9.35 (5.5–11.9) g/dl). Twenty six patients reported fatigue; median level of hemoglobin was 8.15 (5.9–11.7) g/dl. The difference between the hemoglobin levels in two groups was significant ($p < 0.05$). However, there was no correlation between the level of hemoglobin and fatigue in the patients with CFS and SIF. The correlation was found in the patients with CFS and SIF between fatigue and patients' perception.

Conclusion. The main symptoms accompanying CFS are fatigue and other non-specific symptoms which are often related to patients' emotional status. Considering CFS as a differential diagnosis when dealing with fatigue is essential.

♦ **Keywords:** chronic fatigue syndrome; iron deficient anemia; syndrome of idiopathic fatigue.

Введение

Синдром хронической усталости (синоним — миалгический энцефаломиелит) — сочетание длительной слабости и соматических симптомов, не подтвержденных лабораторно [1, 2]. Обычно присутствуют в разной степени нарушение настроения, поведенческие отклонения. Синдром хронической усталости (СХУ) чаще встречается у женщин в возрасте 40–60 лет, при этом выявлена наследственная предрасположенность [3]. По данным телефонных опросов, от 0,1 до 3 % населения могут иметь признаки СХУ [4, 5]. Ведущей жалобой, заставляющей обследоваться и приводящей пациента к врачу, обычно является немотивированная слабость в сочетании с болью различной локализации. При СХУ формируется устойчивый хронический стресс, связанный с постепенным истощением поверхностных и глубинных психологических адаптационных механизмов. Это может привести к невротической симптоматике разной продолжительности и глубины. Соматический симптом в данном случае выступает в качестве «сигнала» от глубинных структур психики к сознанию и личности.

В связи с отсутствием объективных признаков заболевание чаще маскируется соматическими диагнозами (обострение хронического гастрита, вегетососудистая недостаточность и др.), лечение которых успеха не дает. Пациенты,

как правило, подвергаются многочисленным обследованиям и при выявлении минимальных отклонений направляются на консультации к узким специалистам. Амбулаторная СХУ осложнена неспецифичностью жалоб, отсутствием лабораторно-инструментальной объективизации, коротким временем приема.

Термин «синдром хронической усталости» был предложен Холмс в 1988 г. [6]. В поиске этиологических причин СХУ были предприняты попытки выявить вирусную причину СХУ, однако подтверждений данная теория не получила. Причина может заключаться в нарушении работы центральной нервной системы. Так, при электроэнцефалографии в группе пациентов с СХУ выявлена умеренная гипоактивация коры по сравнению с данными здоровых людей [7]. Возможно и некоторое снижение индивидуальной эмоциональной устойчивости, так как у многих пациентов появление симптомов совпадает со стрессорным фактором (травма, семейные сложности и др.) [8].

Синдром хронической усталости является критериальным диагнозом. Наиболее часто применяют критерии, предложенные в США Центром по профилактике и контролю за заболеваниями, принятые в 1994 г. [9]:

- появление головной боли или изменение ее характера;

- полиартралгии без признаков отека и воспаления;
- мышечная боль;
- слабость после привычной нагрузки, длящаяся более суток;
- снижение памяти или концентрации внимания;
- хронический дискомфорт в горле;
- болезненность лимфоузлов;
- неосвежающий сон.

Для установления диагноза необходимо присутствие выраженной слабости в течение 6 мес. и более в сочетании с перечисленными признаками (четыре и более). При частичном соответствии критериям СХУ предложен термин «синдром идиопатической слабости» (СИС) [9].

У больных СХУ наблюдаются снижение аппетита, тошнота, ночные поты, нарушения сна, чувство познабливания, непереносимость алкоголя, гиперчувствительность ко множеству лекарственных средств, хронический кашель, чувство неполноты вдоха. Важным симптомом является боль с плохим ответом на нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), но с положительным эффектом от применения антидепрессантов, агонистов допаминовых рецепторов, противосудорожных средств [10–13].

Как видно, основной акцент в критериях СХУ сделан на жалобы пациента. Для диагностики СХУ Национальным центром по изучению первичного звена медицинской помощи (National Collaborating Centre for Primary Care, Великобритания) рекомендовано лабораторное обследование в минимальном объеме, достаточном только для дифференциального диагноза. В качестве скрининга предложено следующее: общий анализ мочи, биохимический анализ крови (кальций, глюкоза, альбумин, общий белок, калий, натрий, бикарбонат, хлориды, фосфор, мочевины, креатинин, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, билирубин, С-реактивный белок), тиреотропный гормон, антитела к эндомизию класса А. При необходимости — антинуклеарный фактор, ревматоидный фактор [9]. Обязателен скрининг депрессии [14]. Показаниями к углубленному обследованию являются боли в грудной клетке, фокальный неврологический дефицит, боль и воспаления в суставах, лимфаденопатия или снижение веса, одышка [15].

Исключают СХУ известные факторы, провоцирующие слабость, в том числе хроническая интоксикация (наркотическая, алкогольная и др.), прием лекарственных препаратов,

а также заболевания головного мозга (шизофрения, маниакально-депрессивный синдром, органические заболевания, нарушения пищевого поведения и др.) [9].

В настоящее время в лечении СХУ доказана эффективность когнитивно-поведенческой психотерапии, некоторых антидепрессантов, дозированной физической нагрузки [16–20].

Для лечения СХУ применяют препараты метаболического действия, например: Стабином, Цитовир-3, Кортексин, Фенотропил [21–25], антицитокиновые препараты [26], а также физиотерапию [27]. Однако крупные исследования, подтверждающие эффективность этих методов, отсутствуют.

В силу множества неспецифичных жалоб пациенты с СХУ обращаются к узким специалистам разного профиля, среди которых и гематолог. Критериальная диагностика и сотрудничество с психотерапевтом позволяют избежать необоснованных обследований и терапии. Цель исследования состояла в описании группы пациентов с СХУ и СИС.

Пациенты и методы

Исследование проведено на базе поликлинического отделения Санкт-Петербургской больницы РАН. Выполняли ретроспективный анализ медицинской документации приема врача-гематолога в период с января 2016 по декабрь 2018 г.

При постановке диагноза СХУ использовали критерии, предложенные Центром по профилактике и контролю за заболеваниями США [9]. В качестве дополнительных признаков оценивали переносимость алкоголя и седативных препаратов, хронологическую связь между слабостью и стрессорными воздействиями, зависимость жалоб от физических и психологических обстоятельств. В случае если состояние пациента не полностью удовлетворяло критериям СХУ, диагностировали СИС. Всем пациентам с астенией как ведущей жалобой без выявленной органической причины была рекомендована консультация психотерапевта.

Результаты

За 24 мес. на первичный амбулаторный прием гематолога по направлению врачей других специальностей в связи с отклонениями в анализах крови и различными жалобами обратились 560 пациентов, из них 162 мужчины и 398 женщин, медиана возраста составила

Таблица 1 / Table 1

Характеристика исследуемых групп по полу и возрасту
The characteristics of the groups under study according to sex and age

Диагноз	Количество пациентов	Мужчины/женщины	Медиана возраста
Синдром хронической усталости	17	1/16	40 (24–61)
Синдром идиопатической слабости	10	–/10	41,5 (24–66)
Железодефицитная анемия	64	8/56	43 (18–94)

Таблица 2 / Table 2

Характер и частота жалоб у пациентов с синдромом идиопатической слабости / синдромом хронической усталости
Types and frequency of complaints in the patients with idiopathic fatigue syndrome / chronic fatigue syndrome

Симптомы	Количество пациентов	Частота жалоб, %
Астения	27	100
Забывчивость и снижение способности концентрировать внимание	24	88,8
Слабость после привычной физической нагрузки	26	96,2
Неосвежающий сон	21	77,7
Полиартралгия	9	33,3
Боли в горле при глотании	3	11,1
Миалгия	2	7,4
Дискомфорт в паховых лимфоузлах	1	3,7
Цефалгия	1	3,7
Непереносимость алкоголя или седативных препаратов	19	70,3
Наличие стрессорного фактора, после которого появились жалобы	14	51,8

52,5 (18–94) года. Из общей группы обратившихся у 27 человек (4,8 %) основной жалобой была немотивированная слабость. В этой группе пациентов диагноз СХУ в соответствии с критериями был установлен 17 больным (63 %), а 10 пациентам (47 %) с симптомами, частично удовлетворяющими критериям, диагностирован СИС. В группу сравнения включили данные пациентов с лабораторно доказанной железодефицитной анемией (ЖДА), медианой гемоглобина — 87,5 (55–119) г/л, у которых отмечены кровопотери или нарушено всасывание железа, но без признаков СХУ или СИС. Половозрастная характеристика пациентов выделенных групп с СХУ, СИС и ЖДА приведена в табл. 1.

Основным поводом для обращения к гематологу у пациентов со слабостью стали длительные хронические либо транзиторные изменения в анализах крови. В рамках общего скрининга всем пациентам были выполнены фиброгастро- и фиброколоноскопия, УЗИ брюшной полости, оценены функции щитовидной железы, печени и почек. При наличии болей в горле, кардиалгий, жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта, суставов проведены консультации со-

ответствующих узких специалистов, однако признаков острого воспалительного процесса выявлено не было.

Все пациенты со слабостью жаловались на выраженную астению, ограничивающую повседневную активность. Медиана длительности жалоб у пациентов с СХУ составила 13 (6–63) мес., с СИС — 3 (2–20) мес. Характер и частота жалоб пациентов со слабостью приведены в табл. 2.

Тринадцать пациентов (46,4 %) предъявляли и другие соматические жалобы, а именно: дорсалгии, с кратковременным или неполным эффектом от НПВС, дизурию, а также мучительное чувство неполноты вдоха.

При опросе половина пациентов сообщила, что жалобы хронологически совпали с появлением стрессорного фактора (разлад в семейных отношениях, разрыв с привычным кругом общения после переезда и др.). У пяти пациентов (18 %) снизился интерес к привычным прежде развлечениям.

Девять пациентов (33,3 %) помимо астении жаловались на болевые ощущения. Боли практически не уменьшались после приема НПВС.

Таблица 3 / Table 3

Уровень гемоглобина в группах пациентов с железодефицитной анемией и астеническими синдромами в зависимости от наличия слабости

The level of hemoglobin in the groups of patients with iron deficiency anemia and asthenic syndromes, depending on the presence of fatigue

Группа	Количество пациентов	Гемоглобин, г/л	<i>p</i>
Жалоб на слабость нет	38	93,5 (55–119)	0,03
Слабость без признаков СИС/СХУ	26	81,5 (59–117)	
Слабость в сочетании с СИС/СХУ	7	107 (84–117)	

Примечание. СИС — синдром идиопатической слабости; СХУ — синдром хронической усталости.

Некоторые пациенты путем эмпирической смены различных противоболевых препаратов отмечали достаточный анальгетический эффект трамадола.

Повторный контакт ($n = 23$) осуществляли по телефону. Медиана наблюдения составила 28 (диапазон — 6–40 мес.) мес. Четверо (17 %, двое с СХУ и двое с СИС) отметили спонтанное улучшение самочувствия. К психотерапевту обратились двое (8,5 %) пациентов. У остальных жалобы остались на прежнем уровне.

Большинство пациентов редко употребляли алкоголь. Более половины пациентов плохо переносили алкогольные напитки, что проявлялось отсутствием чувства легкости, расторможенности после небольших доз. Вместо этого пациенты, напротив, испытывали сонливость, слабость, мучительный похмельный синдром.

Проведено сравнение характера слабости у больных ЖДА и хронической астенией. Установлено, что уровень гемоглобина у пациентов с сочетанием СИС/СХУ и ЖДА был достоверно выше, чем в других группах, однако астенические жалобы присутствовали в отличие от группы больных с более низким уровнем гемоглобина, но без СИС/СХУ. Кроме того, выявлено, что пациенты с СИС/СХУ в отличие от больных ЖДА отмечали уменьшение астенических жалоб после физической нагрузки и положительных эмоций. Медианы уровней гемоглобина в сравниваемых группах представлены в табл. 3.

Несмотря на снижение повседневной двигательной, семейной или профессиональной активности, положительные эмоции и физическая активность у пациентов с СХУ и СИС приводили к уменьшению как слабости, так и других жалоб.

Обсуждение

Пациенты с СХУ требуют повышенного внимания клинициста. Таким пациентам зачастую необходима помощь психиатра, поскольку со-

матическая жалоба может быть проявлением как душевного расстройства, так и истинно органического заболевания.

Диагноз СХУ предполагает соответствие критериям, но на практике симптоматика многих пациентов удовлетворяет им лишь частично. По результатам исследования L. Darbishire et al. из 141 пациента, обратившегося к врачу с необъяснимой астенией, только у 31 % диагностирован СХУ [28]. В нашей группе СХУ диагностирован у большей части (63 %) пациентов с жалобами на немотивированную слабость. Высокая частота может быть обусловлена субъективностью интерпретации жалоб или длительным периодом обследования пациента у врача первичного звена до направления к специалисту.

В нашем исследовании, как и в опубликованных работах других авторов, в группе пациентов со слабостью преобладают женщины средних лет [29–31]. Возможно, гормональный фон, склонность к эмоциональным реакциям у женщин способствуют развитию СХУ [32, 33].

Анализ показал, что ведущей жалобой у пациентов со слабостью является астения, сочетающаяся с трудностью утреннего пробуждения. Депривация сна закономерно обуславливает слабость, сонливость и нарушение внимания, а также может сопровождаться и развитием необъяснимой мышечной боли [34]. Нарушение сна и неосвежающий сон часто встречаются при СХУ [35, 36]. По нашим данным, неосвежающий сон также оказался одной из самых частых жалоб.

Диффузные неспецифические боли, помимо астении, типичны для СХУ. Эффект от НПВС, как правило, неудовлетворительный, при этом чаще возникает достаточный анальгетический эффект от наркотических анальгетиков, в том числе трамадола. Вероятно, это связано с тем, что трамадол за счет серотонинергической активности обладает в том числе и эффектом антидепрессанта [37]. Так, при фибромиалгии

его применение также приводило к уменьшению болевого синдрома [38, 39].

Артралгии без признаков типичного суставного синдрома (скованности, отека, гиперемии) — одна из самых частых жалоб при СХУ, которую предъявляют более чем 90 % больных [40, 35]. По нашим данным, количество жалоб на боли в суставах оказалось меньше. Наиболее вероятно, в нашем случае большинство таких пациентов были направлены на консультацию ревматолога.

Непереносимость алкоголя отсутствует в критериях диагноза СХУ, однако она часто сопровождает этот синдром. Так, в исследовании J. Wooley et al. приняли участие 114 человек, треть из которых после начала заболевания полностью прекратили употребление алкоголя, а остальные значительно сократили его количество. Пациенты отмечали резкое нарастание усталости, тошноту, тяжелое похмелье после употребления спиртного [41]. При активном расспросе более 70 % пациентов в нашей группе также сообщили о непереносимости алкоголя.

Заключение

Астенический синдром — самое важное проявление синдрома хронической усталости, ухудшающее качество жизни пациентов. Особенность такой слабости заключается в том, что она напрямую зависит от перцепции, чувственного восприятия внешних событий. Слабость уменьшается, когда возникают положительные эмоции. Влияние перцептивного компонента на выраженность слабости показано и в других работах [42].

В связи с крайне разнообразными жалобами больных синдромом хронической усталости обследуют многие узкие специалисты, в том числе гематолог. Критериальная диагностика, анализ чувственного восприятия и деталей анамнеза позволяют диагностировать синдром хронической усталости как одну из причин длительной астении и неспецифических жалоб.

Литература

- Klonoff DC. Chronic fatigue syndrome. *Clin Infect Dis*. 1992;15(5):812-823. <https://doi.org/10.1093/clind/15.5.812>.
- Shafan SD. The chronic fatigue syndrome. *Am J Med*. 1991;90(6):730-739. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(91\)90670-s](https://doi.org/10.1016/0002-9343(91)90670-s).
- Albright F, Light K, Light A, et al. Evidence for a heritable predisposition to chronic fatigue syndrome. *BMC Neurol*. 2011;11:62. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-11-62>.
- Reeves WC, Jones JF, Maloney E, et al. Prevalence of chronic fatigue syndrome in metropolitan, urban, and rural Georgia. *Popul Health Metr*. 2007;5:5. <https://doi.org/10.1186/1478-7954-5-5>.
- Bierl C, Nisenbaum R, Hoaglin DC, et al. Regional distribution of fatiguing illnesses in the United States: a pilot study. *Popul Health Metr*. 2004;2(1):1. <https://doi.org/10.1186/1478-7954-2-1>.
- Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM, et al. Chronic fatigue syndrome: a working case definition. *Ann Intern Med*. 1988;108(3):387-389. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-108-3-387>.
- Zinn ML, Zinn MA, Maldonado J, et al. Cortical hypoactivation during resting state EEG suggests central nervous system pathology in patients with chronic fatigue syndrome. *Biol Psychol*. 2018;136:87-99. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2018.05.016>.
- McLean SA, Clauw DJ. Predicting chronic symptoms after an acute "stressor"—lessons learned from 3 medical conditions. *Med Hypotheses*. 2004;63(4):653-658. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2004.03.022>.
- Fukuda K, Straus SE, Hickie I, et al.; International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. *Ann Intern Med*. 1994;121(12):953-959. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-121-12-199412150-00009>.
- Van Ophoven A, Hertle L. Long-term results of amitriptyline treatment for interstitial cystitis. *J Urol*. 2005;174(5):1837-1840. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000176741.10094.e0>.
- Lynch ME. Antidepressants as analgesics: a review of randomized controlled trials. *J Psychiatry Neurosci*. 2001;26(1):30-36.
- Arnold LM. Duloxetine and other antidepressants in the treatment of patients with fibromyalgia. *Pain Med*. 2007;8 Suppl 2:S63-74. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2006.00178.x>.
- Bryson HM, Wilde MI. Amitriptyline. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in chronic pain states. *Drugs Aging*. 1996;8(6):459-476. <https://doi.org/10.2165/00002512-199608060-00008>.
- National Collaborating Centre for Primary Care (UK). Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy): diagnosis and management of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy) in adults and children [Internet]. London: Royal College of General Practitioners (UK); 2007.
- Yancey JR, Thomas SM. Chronic fatigue syndrome: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2012;86(8):741-746.
- Vos-Vromans DC, Smeets RJ, Huijnen IP, et al. Multidisciplinary rehabilitation treatment versus cognitive behavioural therapy for patients with chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *J Intern Med*. 2016;279(3):268-282. <https://doi.org/10.1111/joim.12402>.
- Arnold LM. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of duloxetine in the treatment of general fa-

- tigue in patients with chronic fatigue syndrome. *Psychosomatics*. 2015;56(3):242-253. <https://doi.org/10.1016/j.psych.2014.12.003>.
18. Clark LV, Pesola F, Thomas JM, et al. Guided graded exercise self-help plus specialist medical care versus specialist medical care alone for chronic fatigue syndrome (GETSET): a pragmatic randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;390(10092):363-373. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32589-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32589-2).
 19. Chalder T, Goldsmith KA, White PD, et al. Rehabilitative therapies for chronic fatigue syndrome: a secondary mediation analysis of the PACE trial. *Lancet Psychiatry*. 2015;2(2):141-152. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(14\)00069-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(14)00069-8).
 20. Stubhaug B, Lier HO, Aßmus J, et al. A 4-day mindfulness-based cognitive behavioral intervention program for CFS/ME. An open study, with 1-year follow-up. *Front Psychiatry*. 2018;9:720. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00720>.
 21. Селиванов А.А., Смирнов В.С., Селиванова Л.А., и др. Клинико-иммунологическая характеристика синдрома хронической усталости // Медицинская иммунология. – 1999. – Т. 1. – № 3-4. – С. 84. [Selivanov AA, Smirnov VS, Selivanova LA, et al. Clinical and immunological characteristics of chronic fatigue syndrome. *Meditsinskaya immunologiya*. 1999;1(3-4):84. (In Russ.)]
 22. Патент РФ на изобретение RU № 2390348. Лукашина Т.В., Сокольская Т.А., Минеева М.Ф., и др. Средство «Стабинорм» для лечения синдрома хронической усталости. [Patent RUS No. 2390348. Lukashina TV, Sokol'skaya TA, Mineyeva MF, et al. Means "Stabilorm" for the treatment of chronic fatigue syndrome. (In Russ.)]. Доступно по: https://yandex.ru/patents/doc/RU2390348C1_20100527. Ссылка активна на 13.09.2019.
 23. Мельникова Е.А. Применение эндоназального электрофореза кортексина при синдроме хронической усталости: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – 126 с. [Mel'nikova EA. Primeneniye endonazal'nogo elektroforeza korteksina pri sindrome khronicheskoy ustalosti. [dissertation] Moscow; 2010. 126 p. (In Russ.)]. Доступно по: <https://search.rsl.ru/ru/record/01004662270>. Ссылка активна на 13.09.2019.
 24. Цыган В.Н. Синдром хронической усталости и его коррекция кортексином // РМЖ. – 2010. – Т. 18. – № 16. – С. 1004–1007. [Tsygan VN. Chronic fatigue syndrome and its correction with Cortexin. *RMZh*. 2010;18(16):1004-1007. (In Russ.)]
 25. Ахапкина В.И., Федин А.И., Аведисова А.С., Ахапкин Р.В. Эффективность фенотропила при лечении астенического синдрома и синдрома хронической усталости // Атмосфера. Нервные болезни. – 2004. – № 3. – С. 28–32. [Akhapkina VI, Fedin AI, Avedisova AS, Akhapkin RV. Effektivnost' fenotropila pri lechenii astenicheskogo sindroma i sindroma khronicheskoy ustalosti. *Atmosfera. Nervnye bolezni*. 2004;(3):28-32. (In Russ.)]
 26. Roerink ME, Bredie SJ, Heijnen M, et al. Cytokine inhibition in patients with chronic fatigue syndrome: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2017;166(8):557-564. <https://doi.org/10.7326/M16-2391>.
 27. Патент РФ на изобретение RU 2415662. Товбушенко М.П., Меркулова Г.А., Урвачева Е.Е. Способ лечения больных синдромом хронической усталости. [Patent RUS No. 2415662. Tovbushenko MP, Merkulova GA, Urvacheva EE. A method for treating patients with chronic fatigue syndrome. (In Russ.)]. Доступно по: <https://patentinform.ru/inventions/reg-2415662.html>. Ссылка активна на 13.09.2019.
 28. Darbishire L, Ridsdale L, Seed PT. Distinguishing patients with chronic fatigue from those with chronic fatigue syndrome: a diagnostic study in UK primary care. *Br J Gen Pract*. 2003;53(491):441-445.
 29. The Ontario Centre of Excellence in Environmental Health Business Case. The quantitative data. Environmental sensitivities/multiple chemical sensitivity (ES/MCS), fibromyalgia (FM), myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). Ontario Ministry of Health and long-term care, Ontario Trillium foundation; 2013. Available from: http://www.meao.ca/files/Quantitative_Data_Report.pdf.
 30. Capelli E, Lorusso L, Ghitti M, et al. Chronic fatigue syndrome: features of a population of patients from northern Italy. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2015;28(1):53-59. <https://doi.org/10.1177/0394632015572074>.
 31. Jackson H, MacLeod AK. Well-being in chronic fatigue syndrome: relationship to symptoms and psychological distress. *Clin Psychol Psychother*. 2017;24(4):859-869. <https://doi.org/10.1002/cpp.2051>.
 32. Milivojevic V, Sinha R, Morgan PT, et al. Effects of endogenous and exogenous progesterone on emotional intelligence in cocaine-dependent men and women who also abuse alcohol. *Hum Psychopharmacol*. 2014;29(6):589-598. <https://doi.org/10.1002/hup.2446>.
 33. Kogler L, Seidel EM, Metzler H, et al. Impact of self-esteem and sex on stress reactions. *Sci Rep*. 2017;7(1):17210. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17485-w>.
 34. Moldofsky H. The significance of the sleeping-waking brain for the understanding of widespread musculoskeletal pain and fatigue in fibromyalgia syndrome and allied syndromes. *Joint Bone Spine*. 2008;75(4):397-402. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2008.01.021>.
 35. Nacul LC, Lacerda EM, Pheby D, et al. Prevalence of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) in three regions of England: a repeated cross-sectional study in primary care. *BMC Med*. 2011;9:91. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-91>.
 36. Parslow RM, Anderson N, Byrne D, et al. Adolescent's descriptions of fatigue, fluctuation and payback in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalopathy (cfs/me): interviews with adolescents and parents. *BMJ Paediatr Open*. 2018;2(1):e000281. <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2018-000281>.

37. Rougemont-Bücking A, Gamma F, Panksepp J. Use of tramadol in psychiatric care: a comprehensive review and report of two cases. *Swiss Med Wkly.* 2017;147:w14428. <https://doi.org/10.4414/smw.2017.14428>.
38. Russell J, Kamin M, Bennett RM, et al. Efficacy of tramadol in treatment of pain in fibromyalgia. *J Clin Rheumatol.* 2000;6: 250-257. <https://doi.org/10.1097/00124743-200010000-00004>.
39. Bennett RM, Kamin M, Karim R, Rosenthal N. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Med.* 2003;114(7):537-545. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(03\)00116-5](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(03)00116-5).
40. Jason LA, Richman JA, Rademaker AW, et al. A community-based study of chronic fatigue syndrome. *Arch Inter Med.* 1999;159:2129-2137. <https://doi.org/10.1001/archinte.159.18.2129>.
41. Woolley J, Allen R, Wessely S. Alcohol use in chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res.* 2004;56(2):203-206. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(03\)00077-1](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(03)00077-1).
42. Cook DB, Nagelkirk PR, Peckerman A, et al. Perceived exertion in fatiguing illness: civilians with chronic fatigue syndrome. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35:563-568. <https://doi.org/10.1249/01.MSS.0000058360.61448.6C>.

◆ Адрес автора для переписки (*Information about the author*)

Всеволод Геннадьевич Потапенко / Vsevolod G. Potapenko

Тел. / Tel.: +7(905)2845138

E-mail: potapenko.vsevolod@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-2985-0503>