

Милдронат. Синдром хронической усталости

А. В. Филиппова¹

А. П. Переверзев, к.м.н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии²

Е. Ю. Эбзеева, к.м.н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии²

О. Д. Остроумова, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии²

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России, г. Москва

Mildronate. Chronic fatigue syndrome

A. V. Filippova, A. P. Pereverzev, E. Yu. Ebzeeva, O. D. Ostroumova

People's Friendship University of Russia, Russian Medical Academy for Postgraduate Continuous Education; Moscow, Russia

Резюме

Синдром хронической усталости (СХУ) – это состояние постоянной, ухудшающей качество жизни, усталости, длящееся более 6 месяцев, необъяснимое имеющимися у пациента патологическими состояниями. Распространенность СХУ в мире составляет приблизительно 2% населения (120–140 млн человек). Этиология СХУ неизвестна. Выдвинуто несколько теорий развития СХУ (иммунная, инфекционная, эндокринная, обменная, неврологическая, психиатрическая), однако ни одна из них не дает объяснения клиническим проявлениям СХУ в полной мере. Специфического лечения этого состояния нет. В данной статье представлен клинический случай пациентки В., 45 лет, с СХУ, у которой на фоне регулярных занятий физической культурой с врачом ЛФК, консультаций по вопросам гигиены сна, диетологических интервенций (ограничение употребления кофе и кофеинсодержащих продуктов, алкоголя, соли [менее 5 г в сутки]; увеличение потребления растительной пищи и продуктов, содержащих калий, кальций, магний), а также медикаментозного лечения препаратом Милдронат наблюдалась положительная динамика, проявляющаяся повышением работоспособности, уменьшением чувства усталости, снижением суточной вариабельности АД и уменьшением ЧСС в покое.

Ключевые слова: синдром хронической усталости, клинический случай, лечение, Милдронат.

Summary

Chronic fatigue syndrome (CFS) is a state of constant, impairing quality of life, fatigue, lasting more than 6 months, inexplicable by any of coexisting patient's pathological conditions. The prevalence of CFS in the world is approximately 2% of the population (120–140 mln inhabitants of Earth). The etiology of CFS is unknown. Several theories of development of CFS have been proposed (immune, infectious, endocrine, metabolic, neurological, psychiatric), however, none of them fully explains the clinical manifestations of CFS. There is no specific treatment for this condition. This article presents the clinical case of a patient B 45 years old with CFS, who received treatment with regular physical exercises, diet (limiting consumption of coffee and caffeine-containing products, alcohol, salt intake to less than 5 g per day, an increase in the consumption of plant foods and products containing potassium, calcium, magnesium), as well as intake of Mildronat, a positive dynamics was observed, manifested by an increase in productivity at work, decrease in fatigue, a decrease in the daily variability of blood pressure and a decrease in heart rate at rest.

Key words: chronic fatigue syndrome, clinical case, treatment, Mildronate.

Введение

Синдром хронической усталости (СХУ) – это состояние постоянной, ухудшающей качество жизни усталости, длящееся более 6 месяцев, необъяснимое имеющимися у пациента патологическими состояниями [1, 2]. СХУ не является симуляцией болезни (умышленным симулированием симптомов), это не форма депрессии или ипохондрии, его считают реальным соматическим заболеванием, приводящим к профессиональной, социальной и индивидуальной дезадаптации пациентов [3]. Так, имеются данные, что люди с диагнозом СХУ в два раза чаще становятся безработными по сравнению со здоровыми лицами [4]. Экономические потери от снижения работоспособности вследствие СХУ в 2002 году в США оценивались в 9,1 млрд долларов в год [5]. Помимо экономических трудностей, люди с данным синдромом чаще, чем здоровые лица,

отмечают субъективные функциональные нарушения со стороны различных органов и систем [4].

Распространенность

Распространенность СХУ в мире составляет приблизительно 2% населения (120–140 млн человек) [3]. В США, по данным С. Bierl и соавт. [6], около 2 млн жителей страдают СХУ [6]. Среди населения Москвы распространенность СХУ составляет около 3,7% [7–11], при этом 18,5% пациентов находятся в группе высокого риска развития заболевания [7–11]. Однако полученные данные могут не отражать истинных масштабов проблемы в Российской Федерации, так как большинство больных СХУ являются нетрудоспособными. Наиболее часто данное состояние встречается у лиц старше 40 лет и женщин – в два (по другим данным, в четыре [12–15] раза) чаще, чем у мужчин [6, 14]. При этом не установлено взаимосвязи между

расовой принадлежностью пациента или уровнем его образования и риском развития СХУ [6, 14].

Этиология

Этиология СХУ неизвестна [3]. Выдвинуто несколько теорий развития СХУ (иммунная, инфекционная, эндокринная, обменная, неврологическая, психиатрическая), однако ни одна из них не дает объяснения клиническим проявлениям СХУ в полной мере. Ни вирус Эпштейна-Барр, ни болезнь Лайма, ни кандидоз, ни цитомегаловирус не являются причиной СХУ [3]. Аллергические маркеры также не выявлены. Имеются данные о незначительных иммунологических отклонениях у пациентов с СХУ, таких как низкие уровни IgG, аномальный IgG, снижение пролиферации лимфоцитов, низкий уровень γ -интерферона в ответ на действие митогенов, сниженная цитотоксическая активность естественных

клеток-киллеров, однако ничего из предложенного не обеспечивает должной чувствительности и специфичности, чтобы считаться диагностическим маркером СХУ. Тем не менее такие изменения свидетельствуют о том, что данный синдром является скорее соматическим, чем психологическим патологическим состоянием. У родственников пациентов с СХУ наблюдается повышенный риск развития СХУ, что предполагает наличие генетического компонента либо общей подверженности воздействию факторов риска его развития [2, 3].

Также выдвинуто предположение о том, что данное заболевание является полиэтиологичным и развивается вследствие совокупности проявлений патологии со стороны различных органов и систем [16]. Нередко пациенты с СХУ в течение нескольких лет интенсивно обследуются у различных специалистов, получают разнообразное медикаментозное лечение, которое не дает какого-либо клинически значимого эффекта.

Диагностика

Диагностика СХУ может представлять для специалиста практического здравоохранения определенную трудность, так как это всегда диагноз исключения. Высокочувствительных специфических лабораторных методов выявления СХУ не существует. Для постановки диагноза используются данные анамнеза: перед манифестацией заболевания большинство пациентов имели высокую работоспособность и были преуспевающими в бизнесе и социальном плане людьми. Начало СХУ, как правило, острое, нередко после психологической или медицинской стрессовой ситуации, и может напоминать вирусоподобное заболевание, протекающее с увеличением лимфатических узлов, крайней степенью усталости, лихорадкой, и симптомами со стороны верхних дыхательных путей [2].

Предложен также целый ряд диагностических критериев, опирающихся преимущественно на анамнестические данные: оксфордские и центров по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention, см. табл.) [16–19].

Так, диагностические критерии синдрома хронической усталости, предложенные центрами по контролю и профилактике заболеваний [19], подразделяют

клинические проявления СХУ на большие критерии (непроходящая усталость и снижение работоспособности (не менее чем на 50%) у ранее здоровых людей в течение последних 6 месяцев) и 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 – миалгия;
- мигрирующая боль в суставах (преимущественно крупных) – артралгия;
- 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) [адаптировано из 3, 19].

Для постановки диагноза СХУ необходимо наличие у пациента одного большого и не менее шести малых или восьми малых диагностических критериев при отсутствии другой патологии, которая могла привести к развитию данной симптоматики (см. табл.) [3, 19].

Оксфордские диагностические критерии СХУ отличаются от предыдущих тем, что не подразделяют клинические проявления на большие и малые симптомы [адаптировано из 16–19]. Согласно им, для постановки диагноза СХУ необходимо наличие у пациента всех перечисленных критериев:

- чувство усталости (основной симптом);
- выраженное начало симптоматики;
- усталость характеризуется пациентом как тяжелая, лишаящая сил и оказывающая негативное влияние на физическое и психическое состояние;
- симптомы сохраняются в течение не менее 6 месяцев и ощущаются пациентом более 50 % времени;

- должны присутствовать и другие симптомы, особенно миалгия, а также нарушения настроения и сна;
- исключение следующих категорий пациентов:
 - имеющие подтвержденное заболевание, которое может быть причиной развития синдрома хронической усталости;
 - страдающие шизофренией, маниакально-депрессивным психозом, токсикоманиями, расстройствами пищевого поведения или верифицированным органическим поражением мозга [адаптировано из 16–19].

Общая тактика обследования и ведения пациента с СХУ начинается со сбора анамнеза и физического осмотра, в процессе которых необходимо обращать внимание на некоторые наиболее характерные симптомы, так называемые красные флаги [16, 20–21]: боль в груди, фокальные неврологические дефициты, боли в суставах, болезненность лимфатических узлов, повышение температуры тела, ощущение нехватки воздуха, одышка [адаптировано из 16, 20–21].

Необходимо также исключить некоторые соматические и психические заболевания (см. табл.), так как этот синдром может имитировать под различные заболевания и вследствие этого оставаться нераспознанным [3].

Лечение синдрома хронической усталости

Специфического лечения данного состояния нет. Пациентам с СХУ следует рекомендовать как фармакологические, так и нефармакологические методы. Нефармакологические методы лечения включают когнитивно-поведенческую терапию (эффективность данного метода отражена в Кокрейновском обзоре [22]), регулярные занятия физическими упражнениями (эффективность подтверждена в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях [23]), прагматическую реабилитацию (pragmatic rehabilitation [24]). В ряде случаев помогает назначение гомеопатических средств и витаминов [16].

Общепризнанных фармакологических подходов к лечению СХУ в настоящее время нет. Отсутствуют убедительные доказательства эффективности применения противовирусных

препаратов, гидрокортизона, флудрокортизона [25–27]. Метилфенидат, мелатонин, циталопрам, галантамин также не показали эффективности у пациентов с СХУ [28–31].

Имеются свидетельства эффективности применения у некоторых пациентов стафилококкового анатоксина, что может объясняться стимуляцией их иммунной системы [32].

Обнадеживающие результаты получены в результате терапии СХУ мельдонием, улучшающим транспорт глюкозы в митохондрии и оптимизирующим энергометаболизм клеток в условиях их недостаточной оксигенации, выраженные от умеренного увеличения энергии и физической работоспособности до почти полного восстановления благополучия. Данные обследования НейроСПЕКТ в исследовании до и после лечения подтвердили увеличение кровоснабжения префронтальной области и ствола мозга в области, соответствующей Варолиеву мосту. После 6 недель лечения мельдонием в суточной дозе 1000 мг (по 500 мг два раза в день) кровоснабжение этих регионов значительно увеличилось. Примечательно, что также произошел сдвиг кровоснабжения из поясной извилины (область Бродмана 31) в область стриаты (область Бродмана 17–18), что, по мнению авторов, также может свидетельствовать о наличии патогенетических механизмов действия мельдония в терапии СХУ [33].

Клинический случай

В данной статье мы представляем клинический случай *пациентки В.*, 45 лет, которая обратилась к терапевту с жалобами на «жуткую усталость», снижение работоспособности на протяжении года и трех месяцев, периодические головные боли (особенно в конце недели или после тяжелого дня), эпизоды забывчивости, мышечную слабость, неприятные болевые ощущения в мышцах верхних и нижних конечностей. Данное состояние мешало пациентке, снижало качество жизни и препятствовало эффективной реализации своих возможностей на работе, взаимоотношениям в семье и при общении с окружающими.

Анамнез жизни. Работает руководителем отдела на одном из крупных предприятий по оказанию услуг связи. Профессиональные вредности отрицает.

Отмечает, что работа связана с постоянным стрессом и психоэмоциональными перегрузками. В течение последних 6 месяцев отмечает проблемы со сном (трудно засыпать, частые пробуждения, сон не приносит отдыха), по поводу чего она принимала мелатонин в дозе 3 мг ежедневно в течение месяца без эффекта и периодически доксиламин 15 мг, на фоне которого пациентке было легче заснуть, однако утреннее пробуждение не приносило ощущения отдыха. Постоянно принимает фиксированную комбинацию индапамида 1,25 мг и периндоприла 4 мг, курсами – поливитаминные средства. Инфаркт миокарда, острые нарушения мозгового кровообращения, боли за грудиной, сахарный диабет, заболевания почек, инфекционные заболевания, командировки в зоны с неблагоприятной санитарно-эпидемиологической ситуацией отрицает. Аллергические реакции на лекарственные средства, пищевые продукты и иные аллергены отрицает. Перенесенные заболевания: инфекция *Varicella zoster* (ветрянка), редко – простуды (раз в 1–2 года). Не курит, прием психоактивных препаратов отрицает.

Семейный анамнез. Отец и мать – преподаватели. Замужем, две беременности, двое родов. Острые и хронические заболевания со стороны репродуктивной системы отрицает. Регулярно наблюдается у гинеколога.

Ранее пациентка консультирована неврологом. Выполнено МРТ головного мозга – без особенностей; шкала Гамильтона для оценки депрессий (HDRS) – 8 баллов (пограничное состояние, ближе к легкой депрессии); неврологический дефицит не выявлен. Заключение невролога: вегетососудистая дистония.

Данные физикального исследования на момент осмотра у терапевта. Рост – 164 см, вес – 61 кг, индекс массы тела – 23 кг/м², температура тела в норме. Пациентка ориентирована в месте, времени, собственной личности. Кожные покровы – без особенностей, периферических отеков не выявлено. В легких дыхание везикулярное, проводится во всех отделах, ЧДД – 16 ед./мин. ЧСС – 83 уд./мин. в покое. АД на приеме: 128/78 мм рт. ст. Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный, печень не выступает за край реберной дуги.

Таблица
Перечень некоторых заболеваний, с которыми следует проводить дифференциальную диагностику синдрома хронической усталости

Сердечно-сосудистая патология
Ишемическая болезнь сердца, перикардит, аневризма аорты, сердечная недостаточность
Эндокринная патология
Болезнь Аддисона, надпочечниковая недостаточность, болезнь Иценко-Кушинга, сахарный диабет, гипертиреоз, гипотиреоз
Гематология, онкология
Анемия, злокачественные новообразования
Инфекционные заболевания
Гепатит, ВИЧ, болезнь Лайма, туберкулез, инфекция Herpes Zoster
Неврологическая патология
Деменция, рассеянный склероз, нарколепсия, болезнь Паркинсона, межреберная невралгия, опухоли ЦНС, инфекции ЦНС, рассеянный склероз
Психиатрическая патология
Биполярное расстройство, большое депрессивное расстройство, шизофрения, соматоформная депрессия, токсикомания, истерия
Ревматологическая патология
Дерматомиозит, фибромиалгия, ревматическая полимиалгия, полимиозит, ревматоидный артрит, синдром Шегрена, системная красная волчанка, темпоральный артериит
Заболевания опорно-двигательного аппарата
Перелом ребер, синдром Титце, остеохондроз
Заболевания ЖКТ
Спазм пищевода, ахалазия пищевода, ГЭРБ, эзофагит
Респираторная патология
Бронхиальная астма, ХОБЛ, инфекции дыхательных путей
Другие патологии
Целиакия, плеврит, отравление тяжелыми металлами, нежелательные реакции на лекарственные средства, синдром ночного апноэ, дефицит витаминов, маститы, мастопатии, субдиафрагмальный абсцесс, медиастенит, грыжа диафрагмы, синдром лестничной мышцы, инфекции различной локализации и этиологии

Примечание: ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ЦНС – центральная нервная система, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Стул регулярный, оформленный. Мочиспускание свободное, безболезненное.

Клинический анализ крови и мочи – без патологий.

Биохимический анализ крови: креатинин – 72 мкмоль/л (СКФ – 87 мл/мин./1,73м²); аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 29 Ед/л; аспартатаминотрансфераза (АСТ) – 31 Ед/л; глюкоза – 3,3 ммоль/л, остальные показатели также без особенностей.

ЭКГ: ритм синусовый с частотой 85 уд./мин., нормальное положение электрической оси сердца.

Холтеровское мониторирование ЭКГ. Среднесуточная ЧСС – 86 уд./мин. Максимальная ЧСС – 100 уд./мин. в 15:45. Минимальная ЧСС – 58 уд./мин. Максимальный R–R – 1291 мс в 09:01 – постэкстрасистолическая пауза. Наджелудочковое нарушение ритма: выявлено 23 одиночных суправентрикулярных экстрасистолы. Желудочковое нарушение ритма: зарегистрировано 2 одиночных мономорфных желудочковых экстрасистолы. Диагностически значимых изменений сегмента ST не зарегистрировано. Средняя длительность интервала PQ – 140 мс (в пределах нормы). Эпизодов удлинения QTc не зарегистрировано.

СМАД. Проведено в амбулаторных условиях на фоне антигипертензивной терапии. По данным СМАД, уровни АД в дневные и ночные часы, а также в целом за сутки в пределах нормы. Отмечается повышенная вариабельность САД и ДАД в дневное время, САД – в ночные часы. Нарушен суточный профиль САД и ДАД по типу «избыточная степень снижения АД в ночное время» (тип overdipper). Повышены величина и скорость утреннего подъема САД.

Эхо-КГ. Полости сердца не расширены. Глобальная систолическая функция левого желудочка сохранена (фракция выброса – 62 %). Гипертрофия миокарда левого желудочка. Митральная регургитация 0–1-й ст.; трикуспидальная регургитация 1-й ст. Зон нарушения локальной сократимости миокарда не обнаружено. Диастолическая функция левого желудочка не нарушена. Признаков легочной гипертензии не выявлено.

На основании данных анамнеза, лабораторных и инструментальных методов исследования в соответствии с критериями СХУ центров по контролю и профилактике заболеваний терапевтом был выставлен диагноз «гипертоническая болезнь II стадии, риск высокий (риск 3); синдром хронической

усталости». Целевое АД для данной пациентки – 120–129 / 70–79 мм рт. ст.

Поскольку у пациентки был достигнут целевой уровень АД, было принято решение оставить антигипертензивную терапию без изменений.

В соответствии с клиническими рекомендациями по лечению артериальной гипертензии у взрослых пациентов с артериальной гипертензией 1-й степени рекомендуется проводить мероприятия, направленные на коррекцию образа жизни с целью нормализации АД и нейтрализации факторов риска [34]. В связи с этим, а также по причине наличия убедительных данных, свидетельствующих об эффективности физических упражнений для лечения СХУ, пациентке были назначены регулярные занятия физической культурой с врачом ЛФК. Она также была консультирована по вопросам гигиены сна и необходимости диетологических интервенций (ограничение употребления кофе и кофеинсодержащих продуктов, алкоголя, соли [менее 5 г в сутки]; увеличение потребления растительной пищи и продуктов, содержащих калий, кальций, магний). Ввиду неэффективности предшествующей терапии симптомов, сопровождающих СХУ, мелатонином, с целью повышения работоспособности и улучшения качества жизни был назначен мельдоний (Милдронат®) внутрь по 500 мг два раза в сутки в течение 10 дней. После первого курса мельдония пациентке был назначен перерыв 14 дней и затем рекомендован повторный курс.

Уже после первого курса пациентка отмечала улучшение состояния и настроения, повышение работоспособности. К концу повторного курса у пациентки прекратились головные боли, нормализовался сон. Она смогла более эффективно выполнять должностные обязанности, улучшились отношения в семье.

Результаты СМАД после повторного курса Милдроната®: уровни САД и ДАД в дневные и в ночные часы в пределах нормы. Вариабельность САД и ДАД в дневные и ночные часы в пределах нормы. Нормальный суточный профиль САД и ДАД (тип dipper). Величина и скорость утреннего подъема САД в пределах нормы.

Данные физикального исследования на момент осмотра у терапевта после повторного курса препарата

Милдронат®. Температура тела в норме. Пациентка ориентирована в месте, времени, собственной личности правильно. Кожные покровы – без особенностей. Периферических отеков не выявлено. В легких дыхание везикулярное, проводится во всех отделах, ЧДД – 15 ед./мин. ЧСС – 73 уд./мин. в покое. АД на приеме – 125/75 мм рт. ст. Тоны сердца ясные, ритмичные. Пульс без особенностей. Живот мягкий, безболезненный, печень не выступает за край реберной дуги. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Стул регулярный, оформленный. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

ЭКГ. Ритм синусовый, с частотой 73 уд./мин., без особенностей.

Таким образом, на фоне комбинированной медикаментозной (Милдронат®) и немедикаментозной терапии у пациентки 45 лет с СХУ наблюдалась положительная динамика, проявляющаяся повышением работоспособности, уменьшением чувства усталости, снижением суточной вариабельности АД и уменьшением ЧСС в покое.

Обсуждение

Данный клинический случай интересен тем, что терапевтом выставлен редкий для российской клинической практики диагноз – СХУ. Вероятно, редкие случаи постановки подобного диагноза обусловлены необходимостью исключения большого количества патологии, которая потенциально может вызывать схожую клиническую картину, недостаточной осведомленностью врачей о данной нозологии, методах ее диагностики и лечения.

Милдронат – это синтетический аналог γ -бутиробетаина, вещества, которое находится в каждой клетке организма человека. Препарат ингибирует γ -бутиробетаингидрооксиназу, тем самым снижает синтез карнитина и последующий транспорт длинноцепочечных жирных кислот (ЖК) в митохондрии, препятствует накоплению в клетках активированных форм недоокисленных ЖК – производных ацилкарнитина и ацилкофермента А. В результате обратимого снижения концентрации карнитина в плазме крови, цитозоле, митохондриальном матриксе активируется синтез γ -бутиробетаина, который обладает вазодилатирующим эффектом. Также Милдронат

активирует гликолиз и предупреждает нарушение транспорта аденозинтрифосфата (АТФ) [35]. Таким образом, обеспечивается достаточный уровень энергосинтеза, который дает клеткам возможность поддерживать гомеостаз и морфологическую целостность, что особенно актуально в условиях стресса. Все описанные эффекты в совокупности способствуют адаптации организма к экстремальным условиям, повышают работоспособность, уменьшают симптомы психического и физического перенапряжения, активируют тканевой и гуморальный иммунитет, обеспечивают кардио- и вазопротекцию [35].

В работе Ф. Е. Хлебодарова и соавт. [36] было также показано улучшение систолодиастолической функции левого желудочка (ЛЖ), суточного профиля АД, уменьшение эндотелиальной дисфункции и когнитивных функций у пациентов с астеническими расстройствами на фоне комбинированной терапии, включающей мельдоний [36]. Исследователями сравнивалось влияние кардиоцитопротекторов (Милдронат, триметазидин) на функциональную активность сосудистого эндотелия, толерантность к физическим нагрузкам, влияние препаратов на суточный профиль АД у пациентов с АГ (60 человек) и стенокардией напряжения (82 человека) на фоне антиангинальной терапии β -адреноблокаторами, нитратами либо гипотензивной терапией эналаприлом. В работе было показано, что включение кардиопротекторов в состав комплексной терапии увеличивает степень эндотелийзависимой вазодилатации, снижает выраженность дисфункции сосудистого эндотелия, способствует уменьшению величины комплекса интима-медиа и увеличивает толерантность к физическим нагрузкам, улучшает суточный профиль АД при артериальной гипертензии. Выявлено улучшение морфофункциональных параметров сосудистого эндотелия у пациентов на фоне приема Милдроната.

В случае, описанном в данной статье, на фоне проводимого лечения у пациентки не только улучшилось общее состояние и повысилась работоспособность, но также снизилась ЧСС (с 83 до 73 уд./мин.), что является важным и прогностически благоприятным признаком, так как согласно европейским (2018) [37]

и российским рекомендациям (2020) по АГ [34] ЧСС более 80 уд./мин. в покое считается дополнительным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений [34, 37], что также подтверждается результатами исследований Ф. Е. Хлебодарова [36] и М. Е. Стаценко [38].

В работе М. Е. Стаценко и соавт. [38] по изучению влияния мельдония на выраженность астенического синдрома у пожилых пациентов ($n = 180$; возраст более 65 лет) с артериальной гипертензией I–II степени, получающих комбинированную антигипертензивную терапию, было показано, что в группах пациентов, получавших мельдоний (500 мг однократно утром в течение 3 месяцев с последующим перерывом 3 месяца [два курса] или 500 мг однократно утром в течение 12 месяцев), наблюдалось улучшение состояния по сравнению с группой контроля, где пациенты получали только антигипертензивную терапию [38]. Для нейропсихологического тестирования использовались тесты MMSE, Рейтана, Векслера, проба на речевую активность, память (10 слов) и серийный счет, кинетическая проба, шкала MFI-20 (для оценки выраженности астении). Для оценки тяжести депрессии использовалась шкала депрессии Бека и тревоги – Тейлора. Так, в группе пациентов, получавших мельдоний с перерывом, доля лиц с общей астенией снизилась на 70,5%, физической астенией – на 47,7%, с пониженной активностью – на 33,3%, сниженной мотивацией – на 25,0%; $p < 0,05$ для всех показателей [38]. В группе пациентов, получавших непрерывную терапию мельдонием, также наблюдалось улучшение показателей, однако показатели отличались по разным параметрам по сравнению с первой: уменьшение количества лиц с общей астенией – на 60,0% ($p < 0,05$), физической астенией – на 39,7%, пониженной активностью – на 79,9% ($p < 0,05$), сниженной мотивацией – на 12,2% и психической астенией – на 77,7% ($p < 0,05$). В группе контроля статистически значимых изменений исследуемых показателей выявлено не было, но отмечено увеличение доли пациентов с психической астенией на 45,4% ($p < 0,05$). На основании полученных данных авторами сделан вывод о том,

что мельдоний в составе комплексной терапии АГ способен уменьшать проявления вторичного соматогенного астенического синдрома [38].

В исследовании S. Bozzini и соавт. [39] у пациентов с СХУ наблюдали диаметрально противоположное состояние – артериальную гипотензию: низкие уровни АД в течение суток, по данным суточного мониторирования, отмечались у 47% пациентов с наличием СХУ и у 16% пациентов без СХУ ($p = 0,02$); уровень систолического артериального давления (САД) в дневные часы, по данным суточного мониторирования АД, составлял в среднем 109 ± 5 мм рт. ст. у пациентов с СХУ против 120 ± 11 мм рт. ст. у пациентов с его отсутствием ($p = 0,03$) [39]. В отношении ночного и дневного диастолического артериального давления (ДАД), а также ночного САД при суточном мониторировании АД, у пациентов с наличием СХУ также наблюдалась тенденция к более низким уровням АД, однако эти различия не достигли статистической значимости по сравнению с группой контроля без СХУ [39]. Авторы предположили, что, по всей видимости, нарушение баланса между симпатическим и парасимпатическим отделами вегетативной нервной системы являются также одним из звеньев патогенеза СХУ [39].

В исследовании J. Frith и соавт. [40] у пациентов с СХУ и группы контроля (по 68 человек в каждой группе) проводили спектральный анализ вариабельности ритма сердца (ЧСС) и неинвазивное непрерывное измерение АД при помощи специального оборудования с целью определения волн высокой частоты HF (парасимпатической) и низкой частоты LF (симпатической), а также вариабельности систолического и диастолического АД (так называемая вариабельность от удара к удару, beat-to-beat variability, ритмические колебания АД). В состоянии покоя значения LF у пациентов с СХУ были статистически значимо выше по сравнению с пациентами группы контроля, тогда как значения HF, напротив, – статистически значимо ниже ($p = 0,006$). Авторы также выявили повышенную вариабельность АД от удара к удару у пациентов с СХУ по сравнению с контролем [40].

В нашем клиническом случае у пациентки В., 45 лет, также наблюдалась

повышенная вариабельность САД и ДАД в дневное время и САД в ночное время (согласно данным суточного мониторирования АД), что согласуется с результатами J. Frith и соавт. [40] и соответствует гипотезе о потенциальном дисбалансе симпатической и парасимпатической нервной системы у пациентов с СХУ.

Суточная вариабельность АД имеет важное прогностическое значение. Влияние суточной вариабельности САД и ДАД на риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) широко изучалось еще в 1990–2000-е годы [41–42].

В исследовании International Database of Ambulatory blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome (IDACO) [43] повышенная вариабельность САД была статистически значимым предиктором смерти от всех причин и развития сердечно-сосудистых осложнений [43]. В другой работе K. Eguchi и соавт. [44] вариабельность САД в период сна была независимым статистически значимым предиктором риска развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений (инсульт / фатальный и нефатальный ИМ / внезапная смерть), (ОР = 2,21; 95% ДИ: 1,08–4,53; $p = 0,03$), причем независимым от среднего уровня САД в период сна [44].

Исходя из вышеизложенного, факт уменьшения суточной вариабельности АД и снижение ЧСС в покое на фоне комплексных мероприятий (прием препарата Милдронат®, диета и физические упражнения) имеет важное потенциальное прогностическое значение, тем самым назначенное комплексное лечение будет способствовать снижению сердечно-сосудистого риска.

Заключение

Представленный в статье клинический случай может свидетельствовать об эффективности лечения СХУ у пациентов с артериальной гипертензией препаратом мельдония в совокупности с регулярными физическими тренировками. В Российской Федерации зарегистрирован оригинальный препарат мельдония (Милдронат®, АО «Гриндекс»), который отличает высокое качество и доступная цена.

Список литературы

1. Официальный сайт клиники Майо. Available at: www.mayoclinic.org/diseases-conditions/chronic-fatigue-syndrome/symptoms-causes/syc-20360490 [дата обращения: 16.03.2020].
2. Справочник MSD. Available at: www.msdmanuals.com/ru/профессиональный/специальные-темы/синдром-хронической-усталости/синдром-хронической-усталости [дата обращения: 16.03.2020].
3. Пигарова Е.А., Плещева А.В., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я. Синдром хронической усталости: современные представления об этиологии // Ожирение и метаболизм. 2010. № 3.
4. 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.
5. Reynolds KJ, Vernon SD, Bouchery E, Reeves WC. The economic impact of chronic fatigue syndrome. *Cost Eff Resour Alloc.* 2004; 2 (1): 4.
6. Bieri 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.
7. Комаров С.Г. Синдром хронической усталости как социально-биологический маркер дезадаптации населения / С.Г. Комаров // Вестн. Рос. ун-та дружбы народов. – 2007. – № 6 – С. 349–354.
8. Комаров С.Г. Стигмы здоровья населения в переходный период к рыночному развитию в Российской Федерации (синдром хронической усталости и наркомания) / Г.А. Комаров, Г.Ф. Кузменок, С.Г. Комаров // Общественное здоровье, управление здравоохранением и подготовка кадров: Матер. Всерос. науч. конф. посвящ. 85-лет каф. обществ. здоровья и здравоохран. ММА им. И.М. Сеченова. – М., 2007. – С. 104–107.
9. Комаров С.Г. Просоциологический («портрет») современных руководителей учреждений здравоохранения и распространенность у них компонентов синдрома хронической усталости / С.Г. Комаров // Медицина Кыргызстана. Ежемес. науч.-практ. медиц. журн.: Матер. Первого съезда Кыргызской ассоциации обществен. здравоохран. – 2007. – № 3 – С. 134–137.
10. Комаров С.Г. Синдром хронической усталости у молодых городских жителей как результат социальной и экологической дезадаптации / С.Г. Комаров // Медико-физиологические проблемы экологии человека: Матер. Всерос. конф. с междунар. участием. – Ульяновск – 2007. – С. 126–128.
11. Комаров С.Г. Синдром хронической усталости – болезнь цивилизации, алгоритмы диагностики и оказания медицинской помощи / С.Г. Комаров // Научн. тр. VIII Междунар. конф. «Здоровье и образование в XXI веке: концепция болезни цивилизации». – М., Изд-е РГДН, 2007. – С. 320–322.
12. Jason L.A., Richman J.A., Rademaker A.W., Jordan K.M., Plioplys A.V., Taylor R.W., McCreedy W., Huan C.F., Plioplys S. A community-based study of chronic fatigue syndrome // *Arch. Int. Med.* 1999; 159: P. 2129–2137.
13. Jason L.A., Taylor R.W., 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 Prof.* 2000; 23 (3): P. 243–263.
14. 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.
15. 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.
16. Joseph R., Yancey, Sarah M., Thomas. Chronic Fatigue Syndrome: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician.* 2012; 86 (8): 741–746.
17. Sharpe MC, Archard LC, Banatvala JE, et al. A report – chronic fatigue syndrome: guidelines for research. *J R Soc Med.* 1991; 84 (2): 118–121.
18. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A; 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.
19. Chronic Fatigue Syndrome. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA [документ от 07.06.2010 по ссылке: www.cdc.gov/cfs/health-careprofessionals.html].
20. National Collaborating Centre for Primary Care (Great Britain), Royal College of General Practitioners. Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis (or Encephalopathy): Diagnosis and Management of Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis (or Encephalopathy) in Adults and Children. London, England: National Collaborating Centre for Primary Care, Royal College of General Practitioners; 2007.
21. пропедевтика внутренних болезней: учебник. – 2-е изд., доп. и перераб. / Н.А. Мухин, В.С. Моисеев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 848 с.: ил.
22. Price JR, Mitchell E, Tidy E, Hunot V. Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; (3): CD001027.
23. White PD, Goldsmith KA, Johnson AL, et al.; PACE trial management group. Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behaviour therapy, graded exercise therapy, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): a randomised trial. *Lancet.* 2011; 377 (9768): 823–836.
24. Wearden AJ, Emmsley R. Mediators of the effects on fatigue of pragmatic rehabilitation for chronic fatigue syndrome. *J Consult Clin Psychol.* 2013 Oct; 81 (5): 831–8. DOI: 10.1037/a0033561. Epub 2013 Jun 24.
25. Kogelnik AM, Loomis K, Hoegh-Petersen M, Rosso F, Hirschier C, Montoya JG. Use of valganciclovir in patients with elevated antibody titers against human herpesvirus-6 (HHV-6) and Epstein-Barr virus (EBV) who were experiencing central nervous system dysfunction including long-standing fatigue. *J Clin Virol.* 2006; 37 (suppl 1): S33–S38.
26. Blockmans D, Persoons P, Van Houdenhove B, Lejeune M, Bobbaers H. Combination therapy with hydrocortisone and udoxorilone does not improve symptoms in chronic fatigue syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *Am J Med.* 2003; 114 (9): 736–741.
27. Cleare AJ, Miell J, Heap E, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction in chronic fatigue syndrome, and the effects of low-dose hydrocortisone therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86 (8): 3545–3554.
28. Blockmans D, Persoons P, Van Houdenhove B, Bobbaers H. Does methylphenidate reduce the symptoms of chronic fatigue syndrome? *Am J Med.* 2006; 119 (2): 167. e23–167.e30.
29. Hartz AJ, Bentler SE, Brake KA, Kelly MW. The effectiveness of citalopram for idiopathic chronic fatigue. *J Clin Psychiatry.* 2003; 64 (8): 927–935.
30. Blacker CV, Greenwood DT, Wesnes KA, et al. Effect of galantamine hydrobromide in chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004; 292 (10): 1195–1204.
31. Williams G, Waterhouse J, Murgaza J, Minors D, Hayden K. Therapy of circadian rhythm disorders in chronic fatigue syndrome: no symptomatic improvement with melatonin or phototherapy. *Eur J Clin Invest.* 2002; 32 (11): 831–837.
32. Zachrisson O, Regland B, Jahreskog M, Jonsson M, Kron M, Gottfries CG. Treatment with staphylococcus toxoid in fibromyalgia/chronic fatigue syndrome – a randomised controlled trial. *Eur J Pain.* 2002; 6 (6): 455–466.
33. Comhaire F., Deslypere J.P. News and views in myalgic encephalomyelitis/ chronic fatigue syndrome (ME/CFS): the role of comorbidity and novel treatments. *Medical hypotheses* 134 (2020) 109444. DOI: 10.1016/j.mehy.2019.109444.
34. Рубрикатор клинических рекомендаций России. Available at: cr.rsmnizdrav.ru/#/ [дата обращения: 16.03.2020].
35. Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации. Available at: grls.rsmnizdrav.ru [дата обращения: 16.03.2020].
36. Хлебодаров Ф.Е., Тюрников П.Ю., Михин В.П., Дисфункция сосудистого эндотелия и ее коррекция цитопротекторами у больных стабильной стенокардией напряжения и артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал* № 6 (80) / 2009.
37. Bryan Williams, Giuseppe Mancina, Wilko Spiering, Enrico Agabiti Rosei, Michel Azzi, Michel Burnier, Denis L Clement, Antonio Coca, Giovanni de Simone, Anna Dominiczak, Thomas Kahan, Felix Mahfoud, Josep Redon, Luis Ruilope, Alberto Zanchetti, Mary Kerins, Sverre E Kjeldsen, Reinhold Kreutz, Stephane Laurent, Gregory YH Li, Richard McManus, Krzysztof Narkiewicz, Frank Ruschitzka, Roland E Schmieder, Evgeny Shlyakhto, Costas Tsioufis, Victor Aboyans, Ileana Desormais, ESC Scientific Document Group, 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH), *European Heart Journal*, Volume 39, Issue 33, 01 September 2018, Pages 3021–3104, doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339.
38. М.Е. Стаценко, С.В. Недогода, С.В. Туркина, И.А. Тыщенко, А.В. Полятова, В.В. Цома, А.А. Ледяева, Е.В. Чумаков. Астенические расстройства у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией: возможность коррекции астении малодонием. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013; 9 (1).
39. Bozzini S, Albergati A, Capelli E, et al. Cardiovascular characteristics of chronic fatigue syndrome. *Biomed Rep.* 2018; 8 (1): 26–30. DOI: 10.3892/br.2017.1024.
40. Frith J, Zalewski P, Klawe JJ, Paiman J, Bitner A, Tafil-Klawe M, Newton JL. Impaired blood pressure variability in chronic fatigue syndrome – a potential biomarker. *QJM.* 2012 Sep; 105 (9): 831–8. DOI: 10.1093/qjmed/hcs085. Epub 2012 Jun 4.
41. Verdecchia P, Angelini F, Gattobigio R, et al. Impact of Blood Pressure Variability on Cardiac and Cerebrovascular Complications in Hypertension. *Am J Hypertens* 2007; 20: 154–161.
42. Mancina G., Bombelli M., Facchetti R., et al. Long-term prognostic value of blood pressure variability in the general population: results of the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni Study. *Hypertension* 2007; 49: 1265–1270.
43. Stolarz-Skrzypek K., Thijs L., Richart T., et al. Blood Pressure variability in relation to outcome in the International Database of Ambulatory blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome. *Hypertension Res* 2010; 33: 757–766.
44. Eguchi K., Hoshida S., Schwartz J.E., et al. Visit-to-visit and Ambulatory Blood Pressure Variability as Predictors of Incident Cardiovascular Events in Patients with Hypertension. *Am J Hypertens* 2012; 25 (9). DOI: 10.1038/ajh.2012.75.

