

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

**РЯБКОВА**

**Варвара Александровна**

**СОПОСТАВЛЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ И ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ  
ХАРАКТЕРИСТИК СИНДРОМА ХРОНИЧЕСКОЙ УСТАЛОСТИ И  
АСТЕНИЧЕСКОГО ВАРИАНТА ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА**

3.3.3. Патологическая физиология

3.1.18. Внутренние болезни

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

Чурилов Леонид Павлович

кандидат медицинских наук, доцент,

Шенфельд Иегуда (Израиль)

Doctor of Medicine,

академик Национальной Академии наук Израиля, профессор

Санкт-Петербург – 2024

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СИНДРОМЕ ХРОНИЧЕСКОЙ УСТАЛОСТИ И ПОСТКОВИДНОМ СИНДРОМЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	23
1.1 Вопросы терминологии и эпидемиологии синдрома хронической усталости и постковидного синдрома.....	23
1.2 Клиническая картина и диагностические критерии синдрома хронической усталости и постковидного синдрома.....	28
1.3 Этиология синдрома хронической усталости и постковидного синдрома: значение реактивности организма и триггерных факторов.....	43
1.4 Ключевые звенья патогенеза синдрома хронической усталости и постковидного синдрома.....	48
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	65
2.1 Материалы исследования.....	65
2.2 Методы исследования.....	67
2.2.1. Общеклиническое обследование.....	67
2.2.2. Оценка выраженности астении, тревоги и депрессии.....	68
2.2.3. Анализ вариабельности сердечного ритма и артериального давления.....	70
2.2.4. Анализ барорефлекторной регуляции.....	72
2.2.5. Оценка реакции кортизола на пробуждение (англ. cortisol awakening response).....	73
2.2.6. Изучение состояния эндотелиальной функции сосудов микроциркуляторного русла.....	75
2.2.7. Анализ сывороточных профилей маркерных аутоантител.....	78
2.2.8. Газовая хромато-масс-спектрометрия микробных маркеров в венозной крови.....	85
2.2.9. Методы статистического анализа.....	86
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	88

3.1 Анализ некоторых клинических характеристик обследованных лиц.....	88
3.2 Анализ variability сердечного ритма, систолического и диастолического артериального давления.....	93
3.3 Влияние дыхания с фиксированной частотой (12 и 6 дыхательных циклов в минуту) на variability сердечного ритма и артериального давления.....	97
3.4 Характеристика барорефлекторной регуляции.....	110
3.5 Оценка реакции кортизола на пробуждение (англ. cortisol awakening response).....	115
3.6 Изучение состояния эндотелиальной функции сосудов микроциркуляторного русла.....	120
3.7 Анализ сывороточных профилей маркерных аутоантител.....	127
3.8 Газовая хромато-масс-спектрометрия микробных маркеров в венозной крови.....	135
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	141
ВЫВОДЫ.....	184
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	186
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	189
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	193
ПРИЛОЖЕНИЕ А.....	222

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Заболевание, вызванное новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), приобрело характер глобальной проблемы для медицинского сообщества не только по причине широкого распространения, но и в связи с большой частотой развития долгосрочных последствий после перенесенной болезни. Для описания широкого спектра симптомов, отмечающихся после перенесенной COVID-19 Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) 6 октября 2021 года был предложен термин «состояние после COVID-19» (англ. post COVID-19 condition) и сформулировано клиническое определение случая [50]. Согласно ему, «состояние после COVID-19 развивается у лиц с анамнезом вероятной или подтвержденной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, как правило, в течение 3 месяцев от момента дебюта COVID-19 и характеризуется наличием симптомов на протяжении не менее 2 месяцев, а также невозможностью их объяснения альтернативным диагнозом. К числу распространенных симптомов относятся утомляемость, одышка, когнитивная дисфункция, а также ряд других, которые, как правило, влекут последствия для выполнения повседневной деятельности. Может отмечаться появление симптомов после выздоровления от острой инфекции COVID-19, либо сохранение симптомов с момента начала острой инфекции. Кроме того, случается периодическое возникновение или рецидивы симптомов с течением времени». Предложенный термин “post-COVID condition” вошел в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), код U09.9. В англоязычной медицинской научной литературе и в сфере здравоохранения в данном значении используется несколько синонимичных эквивалентов [50]. В русскоязычной литературе наиболее распространенным термином является «постковидный синдром» (ПКС).

Распространенность ПКС, по оценкам ВОЗ, составляет 10-20% среди

перенесших COVID-19 [290]. Однако проведенный в 2023 году мета-анализ 194 исследований, включавших 735 006 человек, показал, что через 4 месяца после перенесенной COVID-19 один или более симптомов сохраняются у 45% лиц [303]. Через 12 месяцев после острого заболевания распространенность ПКС остается высокой (18,3% среди перенесших COVID-19 в США и 5,2% в Великобритании) [192, 259].

Основные симптомокомплексы, характерные для ПКС, уже к середине 2021 года вызвали появление ряда публикаций, авторы которых указывали на сходство ПКС с миалгическим энцефаломиелитом/синдромом хронической усталости (МЭ/СХУ) (англ. myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome, ME/CFS) [179, 196, 238], и необходимость повышения осведомленности о СХУ врачей общей практики [176]. СХУ, согласно современным представлениям, отраженным, в частности, в зарубежных консенсусных и клинических рекомендациях по данному синдрому, опубликованных в 2021 году, является отдельной нозологической формой, хроническим мультисистемным заболеванием [128, 216, 224]. На протяжении 1990-2015 годов было разработано несколько наборов диагностических критериев, которые позволяют дифференцировать СХУ от других заболеваний со схожими симптомами [174]. Определенную сложность создает отсутствие на сегодняшний день общепризнанных биомаркеров СХУ, в связи с чем все предложенные диагностические критерии являются клиническими. В 1969 году произошло включение ВОЗ этого заболевания в МКБ. В МКБ 8-го и 9-го пересмотров применялся термин «доброкачественный миалгический энцефаломиелит» (код 323), а в МКБ 10-го и 11-го пересмотров для описания данной нозологической формы используется термин «синдром усталости после перенесенной вирусной болезни» (англ. post-viral fatigue syndrome, коды G93.3 и 8E49 соответственно), т.к. по современным данным, до 80% случаев СХУ манифестируют после перенесенного острого заболевания, по клинической картине напоминающего вирусную инфекцию [214]. В отечественной литературе симптомокомплекс, соответствующий СХУ, впервые описали А.Г. Чучалин и Д.Г.

Солдатов в 1989 году и предложили для его обозначения термин «синдром постеврусной астении» [46]. Авторы связывали данный симптомокомплекс с перенесенной вирусной инфекцией, указывая в качестве возможного механизма его развития метаболические изменения в организме в остром периоде инфекции или, как более вероятный – персистенцию вирусов в организме. Такие выводы были сделаны на основании анализа литературных данных о выявлении у пациентов высокого титра антител, специфичных к вирусным антигенам, а в ряде случаев – вирусных ДНК/РНК в органах и тканях, подтверждающих персистенцию герпес- и энтеровирусов.

Несмотря на то, что история изучения СХУ неразрывно связана со вспышками и эпизодами вирусных инфекций, более частое выявление спорадических случаев с конца 90-х годов XX века привело к выводу о возможности неинфекционной этиологии и более разнообразных механизмов патогенеза данного заболевания, среди которых все больше внимания исследователей стали привлекать нарушения функционирования регуляторных систем организма (нервной, эндокринной и иммунной). Так, в 1999 году А.Ш. Зайчик и Л.П. Чурилов [10] впервые предположили, что СХУ может представлять собой ограниченный вялотекущий аутоиммунный гипоталамит, а в 2001 году коллектив авторов Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова после изложения основных гипотез патогенеза СХУ заключил, что «в основе патогенеза данного заболевания лежат проявления дезорганизации регуляции в интегративных системах организма: нервной, эндокринной, иммунной» [38]. Признаки отклонений со стороны данных систем обнаруживаются при СХУ в многочисленных оригинальных работах зарубежных исследователей последних двадцати лет [214]. Рано ставшие очевидными нарушения микроциркуляции в остром периоде COVID-19 вызвали предположение об их важной роли также и в патогенезе ПКС и СХУ, что привело к появлению исследований по клинической патофизиологии нарушений микроциркуляции при данных заболеваниях [327]. В то же время оригинальные исследования, посвященные патогенезу СХУ и проведенные на российской популяции,

единичны, что обуславливает недостаточную осведомленность отечественных врачей о данном заболевании, его патогенезе и подходах к ведению таких пациентов.

Недостаточный уровень осведомленности медицинских специалистов о патогенезе, принципах диагностики и терапии ПКС и СХУ негативно отражается на качестве оказания медицинской помощи таким больным. Особенную актуальность данный вопрос приобрел во время пандемии COVID-19, когда резко возросло количество пациентов, обращающихся к врачам разных специальностей (в первую очередь терапевтического профиля), с симптомами, характерными для СХУ, возникшими после перенесенной COVID-19 и сохраняющимися на протяжении нескольких месяцев [143]. Распространенность СХУ еще в допандемийный период была достаточно высока (в среднем 0,89% в общей популяции) и схожа во всех регионах мира, согласно зарубежным эпидемиологическим исследованиям, проведенным в 13 странах [288]. Первые постпандемийные исследования показали, что распространенность СХУ в популяции увеличилась в 5 раз за счет случаев ПКС, удовлетворяющих диагностическим критериям СХУ (что может составлять, по данным зарубежных авторов, 43-58% всех случаев ПКС) [54, 173, 193, 218, 220]. Несмотря на то, что СХУ не влияет на продолжительность жизни пациентов, заболевание вносит значительный вклад в глобальное бремя болезней, в частности, в США по показателю «годы жизни, утраченные в связи с инвалидностью» оно превосходит в 2 раза ВИЧ инфекцию и рассеянный склероз [113].

Вышеизложенные факты обуславливают научную значимость и практическую актуальность изучения и сопоставления патогенеза СХУ и ПКС, все чаще встречающихся в практике врача-терапевта и врача общей практики, а также уточнения того, идентичен ли с клинической точки зрения астенический вариант ПКС известному ранее врачам СХУ или представляет собой качественно иное состояние, что имеет важное значение для разработки подходов к терапии указанных синдромов.

## Степень разработанности темы исследования

В зарубежной литературе широко представлены работы, посвященные исследованию этиологии и патогенеза СХУ и поиску его биомаркеров. Достижения последних двадцати лет в этой области обобщены в нескольких обзорных статьях [79, 179, 206, 214]. В консенсусных документах экспертов по СХУ и клинических рекомендациях, разработанных к 2021 году в США и Европе, отражены современные подходы к его диагностике и терапии данного заболевания [128, 216, 224]. В 2020-2023 годах появился ряд публикаций, указывающих на клиническое сходство описанного в это время ПКС с СХУ [158, 324, 329], и в 2023 году Komaroff и Lipkin [180] провели масштабную работу по систематизации и сопоставлению завершенных на тот момент исследований патофизиологических основ МЭ/СХУ и ПКС, составив «дорожную карту», суммирующую как положительные, так и отрицательные результаты работ в отношении вклада каждого из предполагаемых механизмов развития МЭ/СХУ и ПКС (общее число проанализированных литературных источников – 559). Во всех перечисленных обзорных статьях важное место занимают механизмы, связанные с отклонениями в функционировании регуляторных систем организма – нервной, эндокринной и иммунной, а также с нарушениями микроциркуляции и энергетического обмена. Анализ обзорных публикаций на русском языке, посвященных СХУ, показал, что результаты зарубежных исследований механизмов развития СХУ последних десяти лет, представленные в англоязычных обзорных статьях, упоминаются (без подробного рассмотрения) только в нескольких русскоязычных публикациях 2021 года по теме астенического синдрома в рамках ПКС [28, 35]. Оригинальные работы, посвященные патофизиологическим основам СХУ и ПКС, в отечественной литературе также встречаются лишь единичные. Однако примечательно, что в большинстве из них предметом исследования являлись именно нейро-иммунно-эндокринные нарушения [9, 15, 24, 27, 40, 42, 43]. С клинической точки зрения,



распространенность соответствия критериям диагностики СХУ среди пациентов с ПКС в отечественной популяции ранее не проводилась.

### **Цель исследования**

Уточнить соответствие пациентов с астеническим вариантом ПКС клиническим диагностическим критериям СХУ и получить новые знания о степени сходства и возможных различиях патогенеза данных синдромов.

### **Задачи исследования**

1. Изучить распространенность соответствия клиническим диагностическим критериям СХУ среди пациентов с астеническим вариантом ПКС.
2. Определить признаки нарушения функционирования вегетативной нервной системы у пациентов с астеническим вариантом ПКС и у пациентов с СХУ иной этиологии на основании анализа вариабельности сердечного ритма (ВСР) и вариабельности артериального давления (ВАД), а также барорефлекторной регуляции – в покое и во время проведения функциональных проб с фиксированной частотой дыхания.
3. Исследовать функционирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГНО) у пациентов с астеническим вариантом ПКС и у пациентов с СХУ иной этиологии методом оценки реакции кортизола на пробуждение (англ. cortisol awakening response, CAR).
4. Проанализировать состояние эндотелиальной функции сосудов микроциркуляторного русла у пациентов с астеническим вариантом ПКС и у пациентов с СХУ иной этиологии на основании данных окклюзионной пробы при проведении лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ).
5. Охарактеризовать состояние регуляторной функции иммунной системы по данным о спектре и напряженности аутореактивных процессов, отражающих её

взаимодействие с клетками разных органов и тканей, у пациентов с астеническим вариантом ПКС и у пациентов с СХУ иной этиологии.

6. Выявить особенности состояния микробиома у пациентов с астеническим вариантом ПКС и у пациентов с СХУ иной этиологии на основании данных, полученных методом газовой хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров в крови.

7. На основании полученных результатов оценить степень сходства и наличие различий в патогенезе СХУ и астенического варианта ПКС.

### **Научная новизна исследования**

Впервые в российской популяции пациентов с астеническим вариантом ПКС проведена оценка соответствия клинической картины заболевания у каждого конкретного пациента международно принятым диагностическим критериям СХУ, на основании чего определена распространенность СХУ в данной группе пациентов.

Впервые в мире в рамках одного исследования проведена комплексная оценка различных предполагаемых механизмов патогенеза СХУ и ПКС, включающих дисфункцию трех интегрирующих систем организма (нервной, эндокринной и иммунной) и нарушения микроциркуляции, что позволило расширить представления о патогенезе СХУ и ПКС на основании уточнения характера дисфункции указанных систем и их взаимосвязей.

Впервые в мире проведено сопоставление астенического варианта ПКС и СХУ одновременно по нескольким предполагаемым механизмам патогенеза и по клиническим характеристикам, что должно способствовать формированию более целостного понимания феномена ПКС и его соотношения с СХУ.

## Теоретическая и практическая значимость исследования

Выявленная впервые в российской популяции больных с ПКС высокая встречаемость соответствия диагностическим критериям СХУ может послужить распространению разработанных ранее алгоритмов медицинской помощи больным с СХУ на пациентов с ПКС, соответствующих критериям СХУ, что будет способствовать развитию персонализированного подхода к ведению больных с ПКС, в частности определению оптимальной терапевтической тактики в отношении астенического варианта ПКС.

Комплексная оценка различных потенциальных механизмов патогенеза СХУ и ПКС в одном исследовании сделала возможными оценку выраженности вклада каждого компонента и выявление потенциальных связей между различными механизмами, позволяющих рассматривать их как звенья единого патогенеза.

Клинико-патофизиологическая направленность данного исследования позволила по результатам работы сформулировать ряд практических рекомендаций относительно диагностических методов обследования больных с СХУ и ПКС и потенциальных направлений терапии при выявлении тех или иных нарушений.

Представленные клинико-патофизиологические корреляции при СХУ и ПКС подтверждают клиническое значение отклонений, выявленных по данным лабораторных и инструментальных методов исследования.

Определение сходства и различий в патогенезе астенического варианта ПКС и СХУ имеет существенное значение для определения направлений дальнейших исследований в этой области с целью разработки патогенетических методов лечения.

Работа выполнена в рамках гранта Правительства Российской Федерации для государственной поддержки научных исследований, проводимых под руководством ведущих ученых в российских образовательных учреждениях высшего образования, научных учреждениях государственных академий наук и государ-

ственных научных центрах Российской Федерации, соглашение № 14.W03.31.0009 от 13.02.2017 и гранта Российского Научного Фонда РФ № 22-15-00113 от 13.05.2022, <https://rscf.ru/project/22-15-00113/>

### **Методология и методы исследования**

Методология исследования включала теоретические и эмпирические методы познания. Первая, теоретическая часть диссертационного исследования состояла в проведении анализа литературы, посвященной проблеме терминологии и эпидемиологии СХУ и ПКС, их клинического взаимоотношения, современным взглядам на этиологию и патогенез данных состояний, основанным на воспроизводимых результатах научных исследований, полученных за период их изучения.

При выполнении второй, эмпирической части работы, для реализации поставленных в нашем исследовании задач были использованы методы одномоментного (cross-sectional) анализа. На первом этапе были сформированы когорты пациентов из обращающихся в Лабораторию мозаики аутоиммунитета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» и на кафедру терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова с желанием принять участие в исследовании – на основании критериев включения и невключения, подробно рассмотренных ниже во 2-й главе.

На втором этапе проводились предусмотренные в исследовании клинические, лабораторные и инструментальные исследования, также подробно описанные во 2-й главе работы.

Заключительный этап состоял в обработке полученных данных с применением соответствующих методов статистического анализа, после чего были сделаны выводы и сформулированы практические рекомендации.

### **Личный вклад соискателя**

Автором проведен анализ отечественной и иностранной литературы, разработаны дизайн и программа исследования. Диссертант в качестве лечащего врача проводила обследование больных с СХУ и ПКС, освоила и самостоятельно проводила у каждого пациента все инструментальные методы исследования, включенные в данную работу, а также участвовала совместно со специалистами в подготовке биоматериала и его лабораторных исследованиях. Автором самостоятельно выполнен статистический анализ полученных данных, сформулированы выводы и основные положения, выносимые на защиту.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 222 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, изложения результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, включает 42 таблицы, 2 рисунка и 1 приложение. Список использованной литературы содержит 331 библиографический источник, в том числе 48 – на русском и 283 – на иностранных языках.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность полученных результатов обеспечена исследованием достаточного количества пациентов, учитывая однородность групп и их сопоставимость по половозрастным характеристикам, а также использованием соответствующих методов статистической обработки информации.

По теме исследования опубликовано 16 журнальных научных статей, 13 из которых – в журналах, индексируемых в международных реферативных базах данных Web of Science и Scopus, в т.ч.

- 8 статей, излагающих полученные в ходе работы научные результаты, часть из которых вошла в диссертационную работу:

1. Ryabkova VA, Gavrilova NY, Fedotkina TV, Churilov LP, Shoenfeld Y. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome and Post-COVID Syndrome: A Common Neuroimmune Ground? // *Diagnostics* (Basel). 2022;13(1):66. doi: 10.3390/diagnostics13010066.

2. Ryabkova VA, Gavrilova NY, Poletaeva AA, Pukhalenko AI, Koshkina IA, Churilov LP, Shoenfeld Y. Autoantibody Correlation Signatures in Fibromyalgia and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Association with Symptom Severity // *Biomedicines*. 2023;11(2):257. doi: 10.3390/biomedicines11020257.

3. Ryabkova VA, Rubinskiy AV, Marchenko VN, Trofimov VI, Churilov LP. Similar Patterns of Dysautonomia in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue and Post-COVID-19 Syndromes // *Pathophysiology*. 2024;31(1):1-17. doi: 10.3390/pathophysiology31010001.

4. Ryabkova VA, Gavrilova NY, Kanduc D, Churilov LP, Shoenfeld Y. Post-COVID syndrome and its immunopathological mechanisms. The role of autoimmunity // *Russian Biomedical Research*. 2021; 6(3):7-11.

5. Churilov LP, Kanduc D, Ryabkova VA. COVID-19: adrenal response and molecular mimicry // *Isr Med Assoc J*. 2021;23(10):618-619.

6. Gavrilova NY, Soprun LA, Lukashenko MV, Ryabkova VA, Fedotkina TV, Churilov LP, Shoenfeld Y. New Clinical Phenotype of the Post-Covid Syndrome: Fibromyalgia and Joint Hypermobility Condition. // *Pathophysiology*. 2022;29(1):24-29. <https://doi.org/10.3390/pathophysiology29010003>

7. Normatov M.G., Karev V.E., Kolobov A.V., Maevskaya V.A., Ryabkova V.A., Utekhin V.I., Churilov L.P. Post-COVID Endocrine Disorders: Putative Role Of

Molecular Mimicry And Some Pathomorphological Correlates // *Diagnostics*. 2023;13(3):522. DOI: 10.3390/diagnostics13030522

8. Евсютина Ю.В., Данилов А.Б., Симонова А.В., Рябкова В.А. Психонейроиммунные маркеры постковидного синдрома // *Клиническая патофизиология*. 2023; 29(3):43-50.

- 8 обзорных статей:

1. Ryabkova VA, Churilov LP, Shoenfeld Y. Influenza infection, SARS, MERS and COVID-19: Cytokine storm - The common denominator and the lessons to be learned.// *Clin Immunol*. 2021;223:108652. doi: 10.1016/j.clim.2020.108652.

2. Ryabkova VA, Churilov LP, Shoenfeld Y. Neuroimmunology: What Role for Autoimmunity, Neuroinflammation, and Small Fiber Neuropathy in Fibromyalgia, Chronic Fatigue Syndrome, and Adverse Events after Human Papillomavirus Vaccination? // *Int J Mol Sci*. 2019;20(20):5164. doi: 10.3390/ijms20205164.

3. Shoenfeld Y, Ryabkova VA, Scheibenbogen C, Brinith L, Martinez-Lavin M, Ikeda S, Heidecke H, Watad A, Bragazzi NL, Chapman J, Churilov LP, Amital H. Complex syndromes of chronic pain, fatigue and cognitive impairment linked to autoimmune dysautonomia and small fiber neuropathy.// *Clin Immunol*. 2020;214:108384. doi: 10.1016/j.clim.2020.108384.

4. Makarova YA, Ryabkova VA, Salukhov VV, Sagun BV, Korovin AE, Churilov LP. Atherosclerosis, Cardiovascular Disorders and COVID-19: Comorbid Pathogenesis. // *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(3):478. doi: 10.3390/diagnostics13030478.

5. Щербак С.Г., Анисенкова А.Ю., Мосенко С.В., Пузанкова Е.В., Мамаева О.П., Вологжанин Д.А., Гаврилова Н.Ю., Рябкова В.А., Чурилов Л.П., Голота А.С., Камилова Т.А. "Долгий COVID". Современное состояние проблемы и перспективы изучения и лечения. Часть 1.// *Клиническая патофизиология*, 2022; 28(3):3-21

6. Ryabkova VA, Churilov LP, Shoenfeld Y. COVID-19 and ABO blood groups. // *Isr Med Assoc J*. 2021;23(3):140-142.

7. Рябкова В.А., Чурилов Л.П., Шенфельд И. Гиперстимуляция иммунной системы как причина аутоиммунных заболеваний. // Вестник Российской академии медицинских наук. 2020;75(3):204-213.

8. Ryabkova VA, Bregovskaya AA, Soprun LA, Gavrilova NY, Churilov LP. Autoimmune manifestations of the post-COVID-19 condition. // Immunopathol Persa. 2022:e31339. doi:10.34172/ipp.2022.31339.

- 4 главы в монографии:

1. Ryabkova V.A., Churilov L.P. Disease course and pathogenesis of post-COVID-19 condition / в книге: Autoimmunity, COVID-19, Post-COVID-19 Syndrome and COVID-19 Vaccination (Eds: Y. Shoenfeld & A. Dotan). – Amsterdam : Academic Press, 2023. – P. 759-771. – doi 10.1016/B978-0-443-18566-3.00006-2.

2. Soprun L., Gavrilova N., Ryabkova V.A., Lukashenko M., Kamaeva E. The post-COVID syndrome / в книге: Autoimmunity, COVID-19, Post-COVID-19 Syndrome and COVID-19 Vaccination (Eds: Y. Shoenfeld & A. Dotan). – Amsterdam : Academic Press, 2023. – P. 747-758

3. Gavrilova N., Malkova A., Soprun L., Ryabkova V.A., Kamaeva E. Long-term assessment of autoantibodies in post-COVID syndrome. / в книге: Autoimmunity, COVID-19, Post-COVID-19 Syndrome and COVID-19 Vaccination (Eds: Y. Shoenfeld & A. Dotan). – Amsterdam : Academic Press, 2023. – P. 772-779

4. Gavrilova N., Soprun L., Ryabkova V.A., Lukashenko M., Kamaeva E. The post-COVID syndrome / в книге: Autoimmunity, COVID-19, Post-COVID-19 Syndrome and COVID-19 Vaccination (Eds: Y. Shoenfeld & A. Dotan). – Amsterdam : Academic Press, 2023. – P. 784-787

Основные результаты исследования доложены и обсуждены на международных и всероссийских, в том числе с международным участием, научных и научно-практических конференциях. В частности,

- опубликовано 11 работ в сборниках материалов международных и всероссийских научных и научно-практической конференций:



1. Чурилов, Л. П., Рябкова, В. А., Гаврилова, Н. Ю., Полетаева, А. А., Спектр и напряженность естественного аутоиммунитета при фибромиалгии и синдроме хронической усталости – потенциальный ключ к терапии? // XVII Международный научный конгресс "Рациональная фармакотерапия – Золотая осень": Материалы конгресса /Под редакцией: профессора Хаджидиса, А. К. Санкт-Петербург: Издательство Санкт-Петербургского государственного экономического университета, 2022. – с. 195-197

2. Рябкова, В. А., Гаврилова, Н. Ю., Полетаева, А. А., Чурилов, Л. П. (2022). Аномалии спектра и напряженности аутоиммунитета при постковидном синдроме // Сборник материалов российской научно-практической конференции «COVID-19: итоги и перспективы» (Сестрорецк, 14 октября 2022 г.)/ Университетский терапевтический вестник, 2022, 4:32-33.

3. Рябкова В.А., Полетаева А.А., Кошкина И.А., Евсютина Ю.В., Марченко В.Н., Трофимов В.И., Чурилов Л.П. Аномалии уровней естественных аутоантител при постковидном синдроме и продолжающемся симптоматическом COVID-19 // Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием Боткинские чтения Сборник тезисов. / Под редакцией: академика РАН Мазурова В.И., профессора Трофимова Е.А. СПб.: 2023. – С. 233-234.

4. Ryabkova VA, Churilov LP "Similar changes of microcirculation in post-COVID-19 syndrome and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome" // 9th International Congress of Pathophysiology and 5th Congress of Physiological Sciences of Serbia with International Participation : final Program and Abstract Book, 04–06 July 2023, Belgrade, Serbia / eds I. Srejić, I. Milosavljević; International Society of Pathophysiology. – Kragujevac : Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu, 2023. – P. 41

5. Ryabkova VA, Churilov LP, Gavrilova NY, Fedotkina TV, Poletaeva AA, Rodionova SV, Shoenfeld Y. Study of Human Microecology by Mass Spectrometry of Microbial Markers in the Blood of Patients with Myalgic Encephalomyelitis/ Chronic

Fatigue Syndrome and Post-COVID-19-Condition // Eur J Rheumatol 2024;11(suppl 2):S133

6. Рябкова В.А., Рубинский А.В., Марченко В.Н., Трофимов В.И., Чурилов Л.П. Дизавтономия как механизм патогенеза постковидного синдрома и синдрома хронической усталости: возможность объективизации астении и потенциальная мишень терапии // Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием: Боткинские чтения. Сборник тезисов. Под редакцией: академика РАН Мазурова В.И., профессора Трофимова Е.А. СПб., 2024. - С. 194-195.

7. Рябкова В.А., Рубинский А.В., Марченко В.Н., Трофимов В.И., Чурилов Л.П. Особенности автономной дисфункции у пациентов с постковидным синдромом // Новые концепции механизмов воспаления, аутоиммунитета и инфекций: сборник трудов IX Международной науч.-практ. конф. (Казань, 26-27 октября 2023 г.). Под ред. чл.-корр. РАН профессора Р.Ш. Хасанова – Казань: РИО КГМА, 2023. – с. 52-57.

8. Гаврилова Н.Ю., Рябкова В.А., Федоткина Т.В., Коровин А.Е., Чурилов Л.П. Патогенез нарушений вегетативной регуляции системного кровообращения у больных с синдромом хронической усталости, постуральной тахикардией и фибромиалгией // Состояние и перспективы развития современной науки по направлению «Биотехнические системы и технологии». Сборник статей III Всероссийской научно-технической конференции. Анапа: Военно-инновационный технополис «Эра», 2021. - С. 192-195.

9. Рябкова В.А., Гаврилова Н.Ю., Коровин А.Е., Чурилов Л.П., Шенфельд И. Клинико-патофизиологическая характеристика синдрома хронической усталости как нейроиммунного заболевания// Состояние и перспективы развития современной науки по направлению «Биотехнические системы и технологии». Сборник статей III Всероссийской научно-технической конференции. Анапа: ВИТ «Эра», 2021. - С. 72-78.

10. Churilov L.P., Fedotkina T.V., Nikolaev A.V., Normatov M.G., Novitskaya T.A., Ryabkova V.A., Starshinova A.A. Infection and Autoimmunity: Triggering of Somatic

Diseases // Immunology-2024. Abstract book of Conference (Harbin, 27 July 2024). Harbin, НМУ Publisher, 2024. – P. 14

11. Рябкова В.А., Чурилов Л.П. Синдром хронической усталости и постковидный синдром: нарушения стрессорной адаптации и подходы к их коррекции. В кн. Сборник материалов XIX Международного научного конгресса «Рациональная фармакотерапия - «Золотая осень». Под ред. А.К. Хаджидиса. СПб.: Изд-во СПбГЭУ, 2024. – С.183-186.

- полученные результаты также представлены на всероссийской школе-конференции в виде устного доклада (без публикации тезисов):

1. Рябкова В.А., Полетаева А.А., Соболевская П.А., Коровин А.Е., Чурилов Л.П. Аномалии естественного аутоиммунитета при постковидном синдроме. Доклад на XIII Всероссийской школе по клинической иммунологии «Иммунология для врачей», 29 января - 4 февраля 2023 года, Пушкинские горы, Псковская область.

Полученные новые знания о патогенезе СХУ и ПКС, а также результаты анализа современных международных консенсусных рекомендаций по диагностике и терапии данных состояний (от 2021 года) внедрены в учебный процесс и используются в преподавании в Медицинском институте СПбГУ в элективном курсе «Аутоиммунология» (специальность «Лечебное дело», 5-й курс), в рамках которого впервые современные представления о СХУ и ПКС включены в программу подготовки врачей.

### **Основные научные результаты**

1. “Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome and Post-COVID Syndrome: A Common Neuroimmune Ground?” [212], страницы 1-17 – *Описаны и сопоставлены характеристики СХУ и ПКС как нейроиммунных заболеваний; показана высокая распространенность дизавтономии и микроциркуляторной дисфункции при данных состояниях; отмечен характерный паттерн отсутствия связи выраженности астенического синдрома с аффективными расстройствами*

*и наличие его связи с нейроиммунными нарушениями при СХУ и ПКС. Авторский вклад 100%.*

2. “Autoantibody Correlation Signatures in Fibromyalgia and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Association with Symptom Severity” [73], страницы 1-15 – *Описана методика оценки состояния регуляторной функции иммунной системы по данным о спектре и напряженности аутореактивных процессов, отражающих её взаимодействие с клетками разных органов и тканей; показано наличие отклонений в спектре естественных ауто-АТ у пациентов с СХУ, в частности наиболее выраженные в этой группе больных отклонения уровней ауто-АТ к рецепторам гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Авторский вклад 100%.*

3. “Similar Patterns of Dysautonomia in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue and Post-COVID-19 Syndromes” [276], страницы 1-17 – *Обосновано применение дыхания с частотой 12 дыхательных движений в минуту при оценке ВСП для более точной характеристики отдельного вклада нарушений со стороны симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы; доказано наличие схожего паттерна дисфункции вегетативной нервной системы при СХУ и ПКС, его связи с клиническими проявлениями данных состояний и потенциальная терапевтическая роль методик управления дыханием. Авторский вклад 100%.*

4. “Post-COVID syndrome and its immunopathological mechanisms. The role of autoimmunity” [249], страницы 7-11 – *На основании анализа созданного авторами реестра пациентов с ПКС сделан вывод о том, что наиболее распространенным фенотипом ПКС является астенический; показана высокая распространенность соответствия пациентов с ПКС диагностическим критериям СХУ; обоснована потенциальная роль аутоиммунных механизмов в патогенезе ПКС и необходимость специализированного центра динамического наблюдения и реабилитации таких пациентов. Авторский вклад 100%.*

5. “COVID-19: adrenal response and molecular mimicry” [96], страницы 618-619 – *Обоснована гипотеза аутоиммунного генеза нарушений функционирования ГГНО при поствирусных астенических синдромах. Авторский вклад 30%.*

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Распространенность соответствия клиническим диагностическим критериям СХУ среди пациентов с астеническим вариантом ПКС составляет 45,7%, что диктует необходимость повышения осведомленности врачей о СХУ, современных подходах к его диагностике и терапии.
2. Для пациентов с СХУ и астеническим вариантом ПКС характерен схожий паттерн дисавтономии, характеризующийся снижением ВСР, повышением ВАД и снижением барорефлекторной чувствительности, степень выраженности которого коррелирует со степенью выраженности астенического синдрома.
3. Нарушения микроциркуляции характерны для обеих групп пациентов, но при СХУ определяется нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации, а при астеническом варианте ПКС – снижение минимального значения перфузии во время окклюзии, свидетельствующее о микроциркуляторном стазе.
4. Снижение реактивности ГГНО свойственно для пациентов с СХУ, где оно тесно связано с нарушениями сна, но по-видимому, не является значимым фактором патогенеза астенического синдрома при ПКС.
5. Для обеих групп пациентов характерны признаки поликлональной активации адаптивного иммунитета, а анализ профилей естественных аутоантител (ауто-АТ) в соответствии с концепцией регуляторной функции иммунной системы позволяет предположить новые механизмы патогенеза СХУ и астенического варианта ПКС.
6. Анализ состояния микробиома при СХУ и астеническом варианте ПКС позволяет предполагать при данных состояниях нарушения состава микробиоты в тонкой кишке, повышенную проницаемость слизистых оболочек и дисфункцию иммунной системы на мукозальном уровне, более выраженные у пациентов с СХУ.

7. Таким образом, сопоставление показателей, характеризующих регуляторную функцию нервной, эндокринной и иммунной систем и нарушения микроциркуляции при астеническом варианте ПКС, при СХУ, не связанном с перенесенной COVID-19, и у здоровых лиц позволило выявить как значительное сходство механизмов патогенеза ПКС и СХУ, так и некоторые особенности, характерные для каждого из данных синдромов.

# ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СИНДРОМЕ ХРОНИЧЕСКОЙ УСТАЛОСТИ И ПОСТКОВИДНОМ СИНДРОМЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

## 1.1 Вопросы терминологии и эпидемиологии синдрома хронической усталости и постковидного синдрома

Усталость является одним из наиболее часто встречающихся клинических проявлений в практике клиницистов терапевтических специальностей [2, 294]. В русскоязычной литературе для описания патологической усталости после нормальной активности или резкого снижения работоспособности, сопровождающегося снижением энергии, необходимой для обеспечения нормальной жизнедеятельности и внимания, используется термин «астения» [45]. Проводя сравнение терминологии с зарубежными источниками, можно отметить, что в зарубежной литературе термин «астения» практически не используется. В соответствующем контексте авторами обычно употребляется слово “fatigue”, иногда с уточнением – “pathological fatigue” для разграничения между болезненным и физиологическим состояниями [323].

Таким образом, зарубежными авторами проводится дихотомическое разделение усталости. Патологической считается усталость, которая продолжается более 1 месяца, не имеет очевидных причин (например, таких как избыточная физическая активность или недавно перенесенная острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) и др.) и не разрешается спонтанно при прекращении действия причинного фактора [323]. В отечественной литературе существует некоторая неопределенность терминологии. Отдельно выделяется «физиологическое утомление», которое, в отличие от астенических расстройств, характеризуется 1) появлением усталости на короткое время (не более нескольких дней); 2) связью с повышенными нагрузками, недосыпанием; 3) слабой выраженностью усталости; 4) исчезновением симптомов после отдыха [5]. Но одновременно в классификации

астении по этиологическому фактору отдельно выделяется понятие «реактивная астения», которая, с одной стороны, по определению не может считаться физиологической реакцией (т.к. в определении астении, как указано выше, подчеркивается, что под данным термином понимают именно патологическую усталость), но, с другой стороны, характеризуется четкой связью с провоцирующим фактором и преходящим характером [47], что сближает ее с физиологическим утомлением. Авторы, предложившие данный термин, в качестве причин реактивной астении называют любую деятельность, связанную с постоянным напряжением адаптационных механизмов, приводя в качестве примеров профессиональные факторы (нарушение режима сна и бодрствования при работе по сменному графику, частые переключения внимания в условиях эмоционального напряжения у работников некоторых специальностей), а также период восстановления после операций, травм, острых инфекционных заболеваний, психологических стрессовых ситуаций и др. [47]. Другие авторы добавляют к этому списку некоторые физиологические состояния (беременность, лактация), токсические воздействия и дефицитарные метаболические нарушения (например, сезонный авитаминоз) [39]. Следствием такой неопределенности терминологии, по-видимому, служит появление в научных публикациях, противоречащих приведенным определениям утверждений, например, «характерной особенностью астенического синдрома является то, что он проходит после отдыха» [2].

В статье Васениной и соавт. [2] подчеркнута роль физиологической слабости/истощения как защитного механизма, сигнализирующего об истощении энергетических ресурсов и необходимости их коррекции. Принимая во внимание утверждение авторов, что такие защитные слабость/истощение являются нормальными элементами процесса восстановления после стресса или болезни, можно предполагать, что реактивная астения рассматривается данными авторами как физиологическое явление. Для выделения же патологической усталости (астении) они приводят критерий времени – 1 месяц (что совпадает с



представлением зарубежных коллег, см. выше) и обосновывают его тем, что именно такой срок сохранения слабости/усталости либо отражает хроническое прогрессивное течение патологического процесса, лежащего в ее основе, либо свидетельствует о неадекватности компенсаторных механизмов.

Во избежание неточностей, связанных с разными вариантами трактовки термина “астения”, в данной работе мы употребляем слово «усталость», в значении, соответствующем слову “fatigue” в англоязычных публикациях.

По продолжительности выделяют острую (менее 1 месяца), подострую (1-6 месяцев) и хроническую (более 6 месяцев) усталость [278]. И если острая усталость в большинстве случаев является физиологической реакцией организма, то вероятность доброкачественного характера и спонтанного разрешения для хронической усталости резко снижается, в связи с чем большинство исследований посвящены именно хронической усталости, которая и будет являться предметом дальнейшего обсуждения.

Распространенность хронической усталости во взрослой популяции, согласно мета-анализу от 2023 года, составляет 10,1% (95% CI, 8,2–12,5), среди детей и подростков – 1,5% (95% CI, 0,5–4,7) [294].

Принимая во внимание полиэтиологичность хронической усталости, ее встречаемость на разных стадиях практически любого заболевания – необходимо различать хроническую усталость как симптом и СХУ как самостоятельное заболевание, конкретную нозологическую форму, как он трактуется в современной литературе [2, 45, 222].

По данным указанного выше мета-анализа, доля СХУ среди всех случаев хронической усталости составляет около 16% [294]. Другой мета-анализ, проведенный теми же авторами (Lim и соавт.) [288], позволил оценить распространенность СХУ в общей популяции как 0,89%. Примечательно, что она была схожа в разных странах и разных частях света, что свидетельствует об отсутствии значительной роли стиля жизни в развитии данного заболевания. Более того, вопреки ранее популярному представлению об СХУ как о «болезни яппи»,

современные эпидемиологические исследования говорят о более высокой распространенности СХУ у сельского населения по сравнению с городским и у лиц с более низким семейным доходом [217]. Также мета-анализ показал, что женщины болеют чаще чем мужчины в 1,5-2 раза [288]. В норвежском исследовании, включавшем более 5000 пациентов с СХУ, были определены два возрастных пика подъема заболеваемости: 10-19 и 30-39 лет, причем второй был выражен преимущественно у женщин. В других исследованиях определялся один пик, соответствующий 40-49 [312] или 25-44 годам [219].

Нужно отметить, что мета-анализ Lim и соавт. [288] был проведен до пандемии COVID-19. После описания первых случаев длительно сохраняющихся/возникающих после COVID-19 симптомов почти сразу в зарубежной литературе появились публикации, указывающие на сходство этих симптомов с клинической картиной СХУ [179, 196, 238, 325, 329] и развитие схожих проявлений в историческом контексте у большого числа пациентов после других вирусных инфекций, носящих характер эпидемических вспышек [282].

Усталость является одним из наиболее частых симптомов, которые отмечают пациенты после перенесенной COVID-19. Ее распространенность через 3-6, 6-9, 9-12, 12 и 24 месяца после острого периода инфекции, по данным проведенных мета-анализов, составляет 32%, 36%, 47%, 41% и 28% соответственно [242, 258]. Нетрудно заметить, что даже снижаясь после первого года, распространенность хронической усталости среди лиц, перенесших COVID-19, через два года после заболевания остается почти в три раза выше, чем в общей популяции [294].

Для описания широкого спектра проявлений перенесенной COVID-19, ВОЗ 6 октября 2021 года был предложен термин «состояние после перенесенной COVID-19» (англ. post-COVID-19 condition) и сформулировано клиническое определение случая, выработанное по дельфийскому методу с последующей процедурой достижения консенсуса на основе смешанного итеративного подхода среди внутренних и внешних экспертов, пациентов и других заинтересованных сторон из различных географических районов, в т.ч. из России [50]. Согласно клиническому

определению случая, «состояние после COVID-19 развивается у лиц с анамнезом вероятной или подтвержденной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, как правило, в течение 3 месяцев от момента дебюта COVID-19 и характеризуется наличием симптомов на протяжении не менее 2 месяцев, а также невозможностью их объяснения альтернативным диагнозом. К числу распространенных симптомов относятся утомляемость, одышка, когнитивная дисфункция, а также ряд других, которые, как правило, влекут последствия для выполнения повседневной деятельности. Может отмечаться появление симптомов после выздоровления от острой инфекции COVID-19, либо сохранение симптомов с момента начала острой инфекции. Кроме того, может иметь место периодическое возникновение или рецидивы симптомов с течением времени» [50]. В МКБ-10 данное состояние кодируется как U09.9. Наряду с определением ВОЗ широко используются определения ПКС, предложенные другими организациями (см. главу 1.2). В англоязычной медицинской научной литературе и в сфере здравоохранения помимо термина, используемого в документе ВОЗ (“post COVID-19 condition”) используется несколько синонимичных эквивалентов: (chronic COVID-19 syndrome, late sequelae of COVID-19, long COVID, long haul COVID, long-term COVID-19, post COVID syndrome, post-acute COVID-19, and post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection or PASC) [50]. В русскоязычной литературе наиболее распространенным термином является ПКС. В отношении понимания последнего также существует несогласованность. Некоторые исследователи, согласно с определением ПКС, данным ВОЗ в 2021 году, понимают под ним именно сочетание ряда симптомов (наиболее распространенными из которых являются утомляемость, одышка и когнитивная дисфункция), наличие которых не объясняется альтернативным диагнозом [110]. Другие включают в ПКС также органоспецифические последствия, то есть развитие в связи с COVID-19 тех или иных патологических процессов в отдельных органах, сопровождающихся определенными патоморфологическими изменениями в них (например, развитие легочного фиброза или тромбоза глубоких вен нижних конечностей и

тромбоэмболических осложнений или мио/перикардита) [319]. Мы считаем более верным использование для обозначения данной группы термина «последствия перенесенной инфекции COVID-19» (post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection, PASC).

Постепенно стало очевидно, что ПКС – неоднородное состояние, и включает разные клинические сценарии, одним среди которых является развитие СХУ [98]. Стали появились работы, оценивающие распространенность СХУ среди пациентов с ПКС. Разными исследователями были получены достаточно схожие результаты, согласно которым 43-58% пациентов с ПКС соответствуют диагностическим критериям СХУ [54, 173, 193, 218, 220].

В то же время первые исследования, посвященные распространенности ПКС после перенесенной COVID-19 в российской популяции были проведены только в 2022 году, и до сих пор являются единичными [7, 11], а распространенность среди пациентов с ПКС соответствия критериям СХУ ранее в российской популяции не оценивалась.

## **1.2 Клиническая картина и диагностические критерии синдрома хронической усталости и постковидного синдрома**

По определению СХУ характеризуется внезапным или постепенным развитием стойкой выраженной усталости, которая наряду с другими симптомами усиливается (часто отсрочено) после ранее хорошо переносимых нагрузок (т. н. постнагрузочное истощение), а также неосвежающим сном, когнитивными нарушениями и вегетативной дисфункцией, которые не объясняются наличием какого-то другого заболевания, сохраняются в течение как минимум 6 месяцев, не уменьшаются после отдыха и значительно влияют на качество жизни [181]. В консенсусных рекомендациях по диагностике и терапии СХУ представлен типичный анамнез заболевания [128, 216]. Обычно пациенты сообщают о перенесенной острой инфекции, после которой не смогли восстановиться, и

продолжают ощущать себя нездоровыми спустя несколько месяцев. Некоторые пациенты могут указать на неинфекционный фактор, спровоцировавший появление симптомов (например, оперативное вмешательство, беременность, вакцинация и проч.), или же ни с чем не связывать манифестацию болезни. Течение СХУ может быть различным. У некоторых пациентов все симптомы возникают в течение нескольких часов или дней после провоцирующего события, у других различные симптомы проявляются постепенно, в течение нескольких недель или месяцев. Часто выраженность проявлений болезни подвержена колебаниям, может нарастать и ослабевать в течение жизни, иногда пациенты описывают состояние ремиссии, однако в большинстве случаев за ней следует рецидив симптомов.

Помимо выраженной усталости, пациенты могут отмечать признаки гриппоподобного синдрома (повышение температуры тела, озноб, артралгия, общее недомогание, потливость, головная боль, миалгия), нарушения сна, проблемы с памятью/вниманием (часто описываемые как ощущение «мозгового тумана», англ. brain fog) и ухудшение самочувствия в вертикальном положении тела. Последний симптом может являться проявлением такой распространённой характеристики СХУ как ортостатическая непереносимость, под которой понимают снижение переносимости ортостатической нагрузки (в виде перехода в вертикальное положение или длительного пребывания в нем), чаще, однако проявляющееся не синкопальными состояниями, а общим ухудшением самочувствия и когнитивных функций, появлением головокружения, сердцебиения, общей слабости, тумана перед глазами [212]. Также пациенты могут жаловаться на болевые ощущения (боли в мышцах, суставах, головные боли; часто встречается паттерн распространённой скелетно-мышечной боли, соответствующий критериям фибромиалгии), повышенную чувствительность к сенсорным раздражителям, таким как свет, шум, прикосновения или изменения температуры окружающей среды. Обычно симптомы значительно влияют на повседневную жизнь – учебу, работу, выполнение обязанностей по дому, социальную активность, в тяжелых случаях сложности может вызывать даже

самообслуживание [216]. Пациенты с СХУ могут испытывать другие симптомы, но не связывать их со своей болезнью или затрудняться их описать. В частности, они обычно не упоминают ключевой симптом заболевания – постнагрузочное истощение, поскольку могут быть не знакомы с этим понятием [83]. Под постнагрузочным истощением (англ. *post-exertional malaise*) понимают усиление выраженности симптомов, которое может возникнуть в результате минимальной или ранее хорошо переносимой когнитивной, физической, эмоциональной или социальной активности [101]. Усиление выраженности симптомов обычно отмечается через 12–48 часов после активности и сохраняется в течение нескольких дней или даже недель. Данный симптом может быть объективизирован при проведении кардиопульмонального нагрузочного тестирования по двухдневному протоколу: постнагрузочному истощению у больных СХУ соответствует снижение на второй день тестирования уровня нагрузки, при котором достигается анаэробный порог [305]. Среди прочих распространенных симптомов консенсусные рекомендации 2021 года указывают клинические признаки нарушения функционирования иммунной системы (к которым, помимо обозначенных выше симптомов интоксикации, относят частые и продолжительные ОРВИ, хронический фарингит/синусит, болезненность шейных лимфатических узлов, новые аллергические реакции, пищевую и алкогольную непереносимость); признаки дисфункции желудочно-кишечного тракта в виде синдрома раздраженного кишечника; потерю или набор массы тела; сухость глаз, рта, или (реже) гиперсаливацию; эмоциональную нестабильность и повышенную тревожность [128].

Диагностика СХУ, в связи с отсутствием на сегодняшний день общепризнанных биомаркеров, основана на оценке клинических данных компетентным врачом [128]. Унификацию подхода к диагностике обеспечивает наличие диагностических критериев. С 1988 года, когда для обозначения заболевания был принят термин «синдром хронической усталости» (англ. *chronic fatigue syndrome*), было предложено более 20 наборов диагностических критериев и клинических

определений случая. Некоторые из них показали низкую специфичность (например, Оксфордские критерии 1991 года, Австралийские критерии 1990 года) [136, 288], и потому не рекомендуются для использования в настоящее время для клинической и исследовательской практики. Напротив, исторически первые предложенные критерии (разработанные CDC в 1988 году и известные как критерии Холмса, Holmes 1988) могут иметь слишком низкую чувствительность, выявляя только определенную подгруппу больных с более тяжелым течением СХУ и акцентом на клинических признаках иммунной дисфункции [116]. Помимо впервые возникшей (т. е. ранее для пациента не характерной) выраженной усталости или быстрой утомляемости, сохраняющейся после ночного сна, присутствующей на протяжении более 6 месяцев и достаточно выраженной, чтобы снизить повседневную активность индивида на 50%, а также исключения ряда других заболеваний как ее потенциальных причин, они требуют наличия у пациента 8 из 11 симптомов, возникших одновременно с появлением усталости или после этого; или 6 из 11 симптомов + 2 из 3 признаков, выявляемых при физикальном осмотре [91]. Критерии Холмса перечисляют следующие 11 симптомов:

- 1) Субфебрильная температура тела, фиксируемая пациентом (оральная температура 37,5-38,6 С) или озноб;
- 2) Боли в горле;
- 3) Болезненные лимфоузлы (передне/заднешейные или подмышечные);
- 4) Необъяснимая генерализованная мышечная слабость;
- 5) Дискомфорт в мышцах или миалгия;
- 6) Длительная (продолжительностью 24 часа и более) усталость после такой физической нагрузки, которая ранее хорошо переносилась пациентом;
- 7) Головные боли (которые по типу, выраженности или характеру отличаются от головной боли, которую пациент мог испытывать до заболевания);
- 8) Мигрирующая артралгия без покраснения или припухания суставов;

9) Нейропсихологические симптомы (один или несколько из следующего: фотофобия, транзиторная скотома, забывчивость, повышенная раздражительность, спутанность, трудности с мышлением, неспособность сосредоточиться, депрессия);

10) Нарушения сна (гиперсомния или бессонница);

11) Острое начало основных симптомов – развитие их за период от нескольких часов до нескольких дней.

Три признака, выявляемые при физикальном осмотре включают:

1) Субфебрильную температуру тела (оральная температура 37,6-38,6 С или ректальная 37,8-38,8 С);

2) Неэкссудативный фарингит;

3) Пальпируемые или чувствительные при пальпации лимфоузлы (передне/заднешейные или подмышечные).

Низкая чувствительность данных критериев в связи с необходимостью подтверждения большого числа симптомов, их тенденция к выявлению только части случаев СХУ (имеющих четкую связь с перенесенной инфекцией) были отмечены клиницистами и исследователями в первые же годы после разработки критериев [93]. Также было высказано опасение, что требование наличия 8 или более симптомов может способствовать включению лиц с психической патологией, для которой характерны множественные необъяснимые соматические симптомы, например с соматоформным расстройством [177].

Таким образом, из более чем 20 предложенных на протяжении тридцати лет наборов диагностических критериев реальное распространение получили только несколько, и консенсусными документами 2020 и 2021 годов [128, 289] для применения в исследовательской и клинической практике рассматриваются только три набора: Критерии Фукуда 1994 года (Fukuda или CDC 1994) [291], Критерии Канадского консенсуса 2003 года (Canadian Consensus Criteria, CCC 2003) [215] и Критерии института медицины США 2015 года (Institute of Medicine/National Academy of Medicine, IOM/NAM 2015) [101].



Критерии Фукуда (CDC 1994), изначально разработанные как классификационные критерии для исследовательской практики, но прочно вошедшие и в практику клиническую как критерии диагностические, являются модификацией критериев Холмса. Как и критерии Холмса они требуют наличия хронической впервые возникшей усталости, существенно снижающей нормальный уровень повседневной активности и не облегчающейся после отдыха, а также исключения других потенциальных ее причин. Однако из данных критериев были исключены данные физикального осмотра (в связи со слабостью доказательств того, что перечисленные в критериях Холмса три признака, выявляемых при физикальном осмотре, являются характерными чертами СХУ), а число симптомов, необходимых для подтверждения СХУ сокращено до любых 4 из 8. Эти 8 симптомов включают:

1) Значительное нарушение кратковременной памяти или концентрации внимания, достаточное для того, чтобы существенно отразиться на профессиональной/учебной/социальной/бытовой деятельности;

2) Боли в горле;

3) Болезненные шейные или подмышечные лимфатические узлы;

4) Миалгия;

5) Боли в нескольких суставах без припухания и покраснения;

6) Головные боли нового типа, характера или степени тяжести;

7) Неосвежающий сон;

8) Постнагрузочное истощение продолжительностью более 24 часов. Консенсусные рекомендации 2021 года предлагают модификацию данных критериев [128], а именно включение постнагрузочного истощения как обязательного критерия, а не одного из возможных симптомов, т.к. на сегодняшний день постнагрузочное истощение рассматривается как ключевая характеристика СХУ, отличающая его от детренированности и других заболеваний, сопровождающихся выраженной усталостью [330].

Критерии Канадского консенсуса 2003 года (ССС 2003) – одни из первых диагностических, а не классификационных критериев СХУ, то есть изначально предназначенных для применения в клинической практике с диагностической целью. Они сохраняют срок 6 месяцев минимальной продолжительности усталости и ряд заболеваний, которые должны быть исключены перед установкой диагноза СХУ. Однако данный набор критериев указывает большее число конкретных обязательных симптомов для установления диагноза СХУ, вместо требования простого наличия того или иного числа любых вариантов из предложенного списка симптомов, как критерии Фукуды или Холмса, что вероятно связано с накоплением данных о различном значении для диагностики тех или иных симптомов. Обязательными симптомами, согласно СССР 2003, помимо патологической усталости, являются постнагрузочное истощение, нарушения сна, болевой синдром (миалгия, или артралгия, или новая головная боль), а также два или более неврологических/когнитивных симптома. Диагноз также требует наличия хотя бы одного симптома в двух из трех доменов (вегетативная, нейроэндокринная и иммунная дисфункция).

Критерии института медицины США 2015 года (ИОМ/НАМ 2015) также были разработаны как диагностический инструмент. Облегчению применения в реальной клинической практике способствует сокращение количества обязательных симптомов. В качестве обязательных сохранены патологическая усталость продолжительностью более 6 месяцев, постнагрузочное истощение и неосвежающий сон. Дополнительный критерий требует наличия хотя бы одного из следующих проявлений: когнитивных нарушений или ортостатической непереносимости. В отличие от критериев CDC 1994 и СССР 2003, критерии ИОМ/НАМ 2015 не предусматривают какого-либо списка заболеваний, которые исключают диагноз СХУ. Однако указывается, что не следует диагностировать СХУ, если лечение того или иного сопутствующего заболевания устраняет все симптомы пациента. Подробному обсуждению и гармонизации представлений о заболеваниях, исключающих наличие СХУ, посвящена статья [127].

Здесь нужно отметить, что ранее на русский язык были переведены только критерии Фукуда, а потому для большинства русскоговорящих врачей они остаются единственным известным вариантом. В то же время, на протяжении последних восьми лет в клинических рекомендациях и консенсусных документах по СХУ указывается на ряд недостатков данного набора критериев и рекомендуется применять в клинической практике критерии ССС 2003 и IOM/NAM 2015 [128, 216, 289]. Последние отличаются наибольшей простотой и потому считаются наиболее подходящими для использования врачами первичного звена [128].

Учитывая данные рекомендации, мы сочли нужным выполнить первый перевод на русский язык критериев IOM/NAM 2015 (Таблица 1) и ССС 2003 (Таблица 2), дополнив критерии IOM/NAM 2015 определениями симптомов, представленными в клинических рекомендациях по СХУ (NICE, 2021) [224]. Наилучший вариант перевода выработывался совместно с сообществом пациентов, страдающих СХУ, что позволило убедиться в согласованности окончательного варианта перевода того или иного симптома с опытом переживания его пациентами.

Таблица 1 – Диагностические критерии синдрома хронической усталости Института медицины/Национальной академии медицины США 2015 года (IOM/NAM 2015)

Обязательные симптомы:
<p><b>1. Значительное снижение способности заниматься профессиональной, учебной, социальной деятельностью или личными делами на том уровне, который был до болезни, сохраняющееся не менее 6 месяцев и сопровождающееся усталостью. Усталость часто бывает очень выраженной, имеет определенное начало (т. е. не отмечалась на протяжении всей жизни пациента), существенно не облегчается после отдыха и не является результатом постоянных чрезмерных нагрузок.</b></p>
<p><b>2. Постнагрузочное истощение (усиление выраженности симптомов, которое может возникнуть в результате минимальной или ранее хорошо переносимой когнитивной, физической, эмоциональной или социальной активности; усиление выраженности симптомов обычно отмечается через 12–48 часов после активности и сохраняется в течение нескольких дней или даже недель)*</b></p>

## Продолжение таблицы 1

<p><b>3. Неосвежающий сон</b> (даже после полноценного ночного сна пациент не чувствует себя отдохнувшим; он сообщает о пробуждении с ощущением усталости, «как будто вовсе не спал», вне зависимости от продолжительности сна)*</p>
<p>Также необходимо наличие хотя бы одного из двух проявлений:</p>
<p><b>1. Когнитивные нарушения</b> (иногда обозначаются как «мозговой туман»; могут включать проблемы с подбором слов, трудности с речью, замедленную реакцию, проблемы с кратковременной памятью, а также затруднения при концентрации внимания или многозадачности)*</p>
<p><b>2. Ортостатическая непереносимость</b> (клиническое состояние, при котором такие симптомы, как головокружение, пре/синкопальные состояния, нарушение концентрации внимания, головная боль, потемнение перед глазами или нечеткость зрения, сердцебиение, дрожь, боль в грудной клетке, возникают или усиливаются при вставании и уменьшаются (хотя и не обязательно проходят), в положении сидя или лежа. Ортостатическая непереносимость может проявляться в форме синдрома постуральной ортостатической тахикардии, при котором происходит увеличение частоты сердечных сокращений на <math>\geq 30</math> уд/мин при переходе из положения лежа в положение стоя, или в форме постуральной гипотензии, при которой происходит снижение давления (систолического <math>\geq 20</math> мм рт. ст. или диастолического <math>\geq 10</math> мм рт. ст.) при переходе из положения лежа в положение стоя. Люди с тяжелой ортостатической непереносимостью из-за возникновения симптомов не могут находиться даже в положении сидя)*</p>
<p>* Необходимо оценить частоту и тяжесть симптомов. Диагноз синдрома хронической усталости должен быть поставлен под сомнение, если у пациента указанные симптомы не проявляются на протяжении большей части времени по крайней мере с умеренной степенью выраженности</p>

Таблица 2 – Критерии Канадского консенсуса для диагностики миалгического энцефаломиелита/синдрома хронической усталости 2003 года (ССС 2003), клиническое рабочее определение случая

<p>Пациент с синдромом хронической усталости (СХУ) должен соответствовать первым четырем критериям (усталость, постнагрузочное истощение, нарушения сна и болевой синдром); иметь два или более неврологических/когнитивных проявления и один или более симптомов в двух из следующих трех категорий: вегетативные, нейроэндокринные и иммунные проявления, а также соответствовать пункту 7.</p>
<p><b>1. Усталость.</b> У пациента должна наблюдаться значительная степень впервые возникшей, необъяснимой, персистирующей или рецидивирующей физической и ментальной<sup>1)</sup> усталости, которая существенно снижает уровень активности.</p>

## Продолжение таблицы 2

<p><b>2. Постнагрузочное истощение:</b> неадекватная уровню нагрузки потеря физической и умственной выносливости, быстрая мышечная и умственная утомляемость, усиление после нагрузки ощущения недомогания и/или усталости и/или боли и тенденция к усилению выраженности других симптомов пациента. Период восстановления после нагрузок патологически длительный – обычно он составляет 24 часа или более.</p>
<p><b>3. Нарушения сна<sup>2)</sup>:</b> неосвежающий<sup>3)</sup> сон или отклонения в его продолжительности, или нарушения ритма сна, такие как инверсия сна или хаотичный ритм цикла сон/бодрствование.</p>
<p><b>4. Болевой синдром<sup>2)</sup>:</b> Выраженная миалгия. Боль может ощущаться в мышцах и/или суставах, часто носит распространенный и мигрирующий характер. Часто отмечаются выраженные головные боли нового типа, характера или интенсивности.</p>
<p><b>5. Неврологические/когнитивные проявления.</b> Должны присутствовать два или более из следующих симптомов: спутанность сознания, нарушение концентрации внимания и консолидации кратковременной памяти, дезориентация, трудности с обработкой информации, категоризацией и подбором слов, сенсорные нарушения – например, ощущение неустойчивости, дезориентация и неспособность сфокусировать зрение. Часто могут отмечаться атаксия, мышечная слабость и фасцикуляции. Возможны проявления феномена перегрузки<sup>4)</sup>: когнитивной, сенсорной (например, фотофобия и повышенная чувствительность к шуму) и/или эмоциональной, что может приводить к периодам «крэша»<sup>5)</sup> и/или тревожности.</p>
<p>6. По крайней мере один симптом в двух из следующих категорий:</p> <p><b>а) Вегетативные проявления:</b> ортостатическая непереносимость – нейрогенная гипотензия, синдром постуральной ортостатической тахикардии, отсроченная ортостатическая гипотензия; головокружение; выраженная бледность; тошнота и синдром раздраженного кишечника; нарушения частоты мочеиспускания и нейрогенная дисфункция мочевого пузыря; ощущение сердцебиения (как при наличии, так и при отсутствии аритмии); одышка при физической нагрузке.</p> <p><b>б) Нейроэндокринные проявления:</b> нарушения терморегуляции – пониженная температура тела и выраженные ее суточные колебания, эпизоды потливости, периодическое ощущение лихорадки и похолодания конечностей; непереносимость сильной жары и холода; заметное изменение массы тела, вызванное анорексией или патологически повышенным аппетитом; снижение способности к адаптации и усиление выраженности симптомов при стрессе.</p> <p><b>в) Иммунные проявления:</b> болезненность лимфатических узлов, рецидивирующая боль в горле, рецидивирующие гриппоподобные симптомы, общее недомогание, впервые возникшая повышенная чувствительность к продуктам питания, лекарственным препаратам или химическим веществам.</p>
<p>7. Симптомы сохраняются не менее шести месяцев. Характерно острое начало<sup>6)</sup>, хотя оно может быть и постепенным. Предварительный диагноз возможен ранее 6 месяцев. Срок три месяца достаточен для детей.</p>
<p>Учитываются только те симптомы, которые появились или значительно изменились после начала заболевания (СХУ). Маловероятно, что у пациента будут наблюдаться все симптомы, указанные в критериях 5 и 6. Симптомы имеют тенденцию образовывать кластеры, которые могут меняться с течением времени. У детей часто наблюдаются многочисленные ярко выраженные симптомы, но степень их тяжести имеет тенденцию колебаться изо дня в день.</p>

*Продолжение таблицы 2*

**Критерии исключения:** исключите активные заболевания, которые объясняют большинство основных симптомов (т. е. усталость, нарушения сна, болевой синдром и когнитивную дисфункцию). Крайне важно исключить определенные заболевания, пропуск которых может иметь трагические последствия: болезнь Аддисона, болезнь и синдром Иценко-Кушинга, гипотиреоз, гипертиреоз, дефицит железа, другие поддающиеся терапии формы анемии, синдром перегрузки железом, сахарный диабет и онкологические заболевания. Также важно исключить поддающиеся лечению расстройства сна, такие как обструктивное или центральное апноэ во сне; ревматологические заболевания, такие как ревматоидный артрит, волчанка, полимиозит и ревматическая полимиалгия; иммунные расстройства, такие как ВИЧ/СПИД; неврологические расстройства, такие как рассеянный склероз, паркинсонизм, миастения и дефицит В12; инфекционные заболевания, такие как туберкулез, хронический гепатит, болезнь Лайма и т. д.; первичные психические расстройства и злоупотребление психоактивными веществами. Дифференциальная диагностика с заболеваниями, которые нельзя обоснованно исключить на основании анамнеза пациента и физикального обследования, достигается с помощью лабораторных исследований и методов визуализации. Если пациент страдает заболеванием, которое потенциально может исключать СХУ, но оно хорошо контролируется на фоне терапии, то диагноз СХУ может быть установлен, если пациент в остальном соответствует критериям

**Возможные коморбидные заболевания:** синдром фибромиалгии, миофасциальный болевой синдром, синдром височно-нижнечелюстного сустава, синдром раздраженного кишечника, интерстициальный цистит, синдром раздраженного мочевого пузыря, феномен Рейно, пролапс митрального клапана, депрессия, мигрень, аллергические заболевания, множественная химическая чувствительность (англ. multiple chemical sensitivities), тиреоидит Хасимото, синдром Шегрена и т. д. Некоторые такие заболевания могут возникать на фоне СХУ. Другие, такие как синдром раздраженного кишечника, могут предшествовать развитию СХУ на много лет, но сохраняются и после появления последнего. То же самое справедливо и в отношении мигрени и депрессии. Ассоциация между ними и СХУ более слабая, чем между отдельными симптомами внутри самого СХУ. СХУ и фибромиалгия часто тесно связаны между собой и их следует рассматривать как overlap-синдром.

**Идиопатическая хроническая усталость:** если у пациента наблюдается необъяснимая длительная усталость (6 месяцев и более), но симптомы недостаточны для соответствия критериям СХУ, ее следует классифицировать как идиопатическую хроническую усталость

- 1) Англ. mental fatigue не имеет точного перевода на русский язык; определяется как психобиологическое состояние усталости, вызванное длительным периодом когнитивной нагрузки и характеризующееся снижением эффективности когнитивной деятельности.
- 2) Есть небольшое количество пациентов, у которых отсутствуют болевой синдром или нарушения сна, но никакой другой диагноз, кроме СХУ, не объясняет остальные симптомы. В таком случае диагноз СХУ может быть поставлен, если начало заболевания было связано с перенесенной острой инфекцией.
- 3) Англ. unrefreshed sleep – дословный перевод «неосвежающий сон», имеется в виду сон, после которого пациент не ощущает восстановления сил.

*Продолжение таблицы 2*

- 4) Англ. overload phenomenon – определен в Критериях Канадского консенсуса как повышенная чувствительность к различным типам стимулов по сравнению с периодом до развития заболевания.
- 5) Англ. crash – определен в Критериях канадского консенсуса как временный период иммобилизирующей физической или ментальной усталости. Иногда переводится на русский язык как «резкое ухудшение состояния»
- 6) Некоторые пациенты имели иные нарушения здоровья до начала СХУ и не отмечают каких-либо факторов, спровоцировавших появления симптомов СХУ и/или имеют более постепенное или незаметное начало заболевания.

Выше уже была отмечена несогласованность в понимании термина «постковидный синдром». Описывая далее клиническую картину ПКС, мы не рассматриваем симптомы, обусловленные развитием конкретных последствий перенесенной COVID-19, чаще всего органоспецифических (post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection, PASC), связанных с повреждающим действием вируса в острый период инфекции и сопровождающихся патоморфологическими изменениями в соответствующих органах, например, одышку, связанную с легочным фиброзом, или нарушения ритма сердца, связанные с миокардитом.

Помимо клинического определения случая ПКС, предложенного ВОЗ, существуют другие определения, предложенные органами здравоохранения разных стран, основные различия между которыми касаются минимального срока продолжительности сохранения симптомов после COVID-19. В более ранних определениях ему соответствует 4 недели после первых признаков инфекции, однако значительная часть этих критериев позже были пересмотрены, и на 2024 год в национальных определениях ПКС большинства государств обозначен минимальный срок сохранения симптомов 12 недель [125].

Еще до разработанного ВОЗ клинического определения случая ПКС, в декабре 2020 года Национальным институтом здоровья и клинического усовершенствования Великобритании (UK National Institute for Health and Care Excellence – NICE) [223] была предложена следующая классификация постковидных состояний:

- острый COVID-19 (сохранение симптомов до четырёх недель от появления первых проявлений инфекции после заражения);
- продолжающийся симптоматический COVID-19 (симптомы, продолжающиеся от 4 до 12 недель);
- ПКС (симптомы, развивающиеся во время или после перенесенной инфекции COVID-19, сохраняющиеся на протяжении более 12 недель, не объяснимые альтернативным диагнозом, способные меняться со временем, исчезать и вновь возникать, затрагивая многие системы организма).

Несмотря на то, что более 100 симптомов были описаны в контексте ПКС [142], представляется целесообразным выделить наиболее значимые из них на основе результатов проведенных мета-анализов, сравнивающих распространенность каждого симптома на разных сроках заболевания.

Мета-анализ Alkodaymi и соавт. [258], проведенный в 2022 году, показал, что в сроки 3-6 месяцев после эпизода COVID-19 наиболее распространенными симптомами являлись усталость, одышка, нарушения сна, депрессия, снижение концентрации внимания; в сроки 6-9 месяцев распространенность указанных симптомов увеличивалась или оставалась без изменения, и к ним добавлялись артралгия и повышенная тревожность. По данным другого мета-анализа, анализировавшего результаты исследований, проводившихся спустя 12 месяцев после COVID-19, наиболее распространенными также являлись жалобы на одышку при физической нагрузке, усталость, нарушения концентрации внимания [247]. Наконец, по данным мета-анализа, обобщившего результаты двенадцати исследований, в которых оценка проводилась через 24 месяца после COVID-19, распространенность основных симптомов по сравнению с более ранними сроками была ниже, но усталость, когнитивные нарушения и нарушения сна оставались наиболее распространенными симптомами и встречались у >20% лиц, перенесших COVID-19 [242]. Результаты мета-анализов обобщены в Таблице 3.



Таблица 3 – Распространенность основных симптомов среди пациентов, перенесших COVID-19 в различные сроки после острого заболевания по данным мета-анализов [242, 247, 258]

Симптомы	3-6 месяцев	6-9 месяцев	12 месяцев	24 месяца
Усталость	32%	36%	31%	28%
Одышка	25%	25%	16%	9,4%
Одышка при физической нагрузке/непереносимость нагрузки	19%	45%	34%	–
Когнитивные нарушения	14%	15%	–	27,6%
- нарушения памяти	–	–	18%	–
- снижение концентрации внимания	22%	22%	32%	–
Головная боль	12%	14%	8%	8,9%
Артралгия	14%	23%	9%	5,2%
Миалгия	12%	19%	8%	8,1%
Мышечная слабость	–	–	25%	–
Боль в груди	11%	12%	7%	4,25%
Сердцебиение	14%	14%	7%	4,15%
Аносмия (гипосмия)	9%	15%	6% (14%)	5,25%
Агевзия (дисгевзия)	8%	13%	9% (5%)	4,85%
Кашель	15%	12%	7%	4%
Диарея	10%	5%	3%	2,65%
Тошнота	8%	4%	3%	1,35%
Депрессия	21%	23%	17%	18%
Тревожность	14%	23%	16%	13,4%
Нарушения сна	24%	29%	18%	20,9%
Выпадение волос	9%	10%	12%	7,35%

Можно отметить, что в то время как распространенность всех органоспецифических симптомов (со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой и пищеварительной систем) снижается с течением времени (наиболее отчетливо к двенадцатому месяцу после перенесенной инфекции), ряд общих и неврологических симптомов (усталость, непереносимость нагрузок, когнитивные и аффективные нарушения, миалгия, нарушения сна, anosmia, ageusia) демонстрируют, напротив, тенденцию к увеличению распространенности в сроки 6-12 месяцев, с последующим снижением, причем менее отчетливым, чем симптомы первой группы. Это наблюдение может говорить в пользу различных механизмов патогенеза, лежащих в основе появления и сохранения симптомов каждой группы.

Документ ВОЗ «Клиническое определение случая состояния после перенесенной COVID-19» от 06.10.2021 г. включает список возможных симптомов данного состояния [50], однако только три из них были включены в само определение. Это связано с тем, что только для данных трех симптомов (утомляемость, одышка, когнитивная дисфункция) при разработке определения дельфийским методом был достигнут консенсус – то есть более 70 % участников, в состав которых вошли 460 исследователей, пациентов, экспертов и сотрудников ВОЗ из разных стран мира, в том числе из России, отметили от 7 до 9 из 9 баллов по шкале, отражающей степень их уверенности в необходимости включить каждый из этих симптомов в клиническое определение случая ПКС.

Вышеприведенная таблица 3 также наглядно демонстрирует, что усталость/непереносимость нагрузок является ведущим симптомом ПКС.

В связи с этим значительный интерес представляют результаты мета-анализа, посвященного сравнению клинической картины СХУ и ПКС [329]. Из 29 симптомов, встречающихся при СХУ и рассмотренных в данном мета-анализе, все кроме пяти (болезненность лимфатических узлов; повышенная чувствительность к продуктам питания, лекарственным препаратам или химическим веществам; моторные неврологические нарушения, такие как фасцикуляции и нарушения

координации; шум в ушах и двоение перед глазами) были зарегистрированы как минимум в одном исследовании, анализировавшем клинические проявления ПКС. Ключевые симптомы, указанные в большинстве наборов диагностических критериев СХУ (усталость со снижением повседневной активности, постнагрузочное истощение, хронические болевые синдромы, когнитивные нарушения и т. д.) регистрировались в большинстве исследований ПКС. Основное различие СХУ и ПКС состояло в том, что почти во всех исследованиях, включенных в данный мета-анализ, проведенный в 2021 году, продолжительность наблюдения составляла менее 6 месяцев, а критерии диагностики СХУ требуют присутствия у пациента именно хронической усталости, то есть сохраняющейся не менее 6 месяцев. Помимо этого, при ПКС было описано несколько симптомов, которые не характерны для СХУ, а именно: нарушения обоняния и вкуса, выпадение волос, различные высыпания на коже, сухость слизистых рта и глаз, покраснение глаз [329].

### **1.3 Этиология синдрома хронической усталости и постковидного синдрома: значение реактивности организма и триггерных факторов**

Этиология СХУ считается неизвестной. Большинство исследователей склоняются к представлению о СХУ как о мультифакториальном заболевании. В рамках этой концепции предполагается, что воздействие различных стрессоров у предрасположенных (в т.ч. генетически) людей способно спровоцировать развитие заболевания [153, 235], что обуславливает относительный полиэтиологизм СХУ. В качестве стрессоров могут выступать эпизод острой инфекции, психические травмы и психоэмоциональные перегрузки, важные жизненные события, путешествие, беременность, оперативное вмешательство, вакцинация [41, 196, 235]. Наиболее распространенным из них является острая инфекция – в качестве фактора, спровоцировавшего появление симптомов еще в период до пандемии COVID-19 ее указывали 63-74% пациентов с СХУ [175, 235]. Чаще всего пациенты

упоминали неспецифическую ОРВИ или эпизод лихорадки без катаральных или диспептических симптомов, однако 35% случаев были связаны с конкретным инфекционным агентом (вирусы группы герпеса, парвовирус В19 и др.). До COVID-19 наиболее распространенным среди острых инфекционных заболеваний, ассоциированных с последующим повышенным риском развития СХУ, являлся инфекционный мононуклеоз [168].

Связь начала заболевания с признаками инфекции вызвала предположение о том, что СХУ является проявлением хронического течения какого-то инфекционного заболевания, то есть ассоциирован с персистенцией патогенного(-ых) микроорганизма(-ов) в организме человека. Однако, например, известно, что для вирусов семейства *Herpesviridae*, и в частности вирусов герпеса 4,5,6 и 7 типов, наиболее часто обсуждаемых в контексте этиологии и патогенеза СХУ, характерны тканевой тропизм, способность к персистенции и латенции в организме инфицированного человека, что широко распространено среди здоровых лиц и не вызывает никаких симптомов. В то же время данные вирусы статистически чаще чем у здоровых лиц выявляются при СХУ в активной, а не в латентной фазе, что определяется по присутствию вирусной ДНК в плазме крови пациентов [108, 301].

В 90-х годах XX века на роль причинного микроорганизма претендовали энтеровирусы, поскольку их РНК обнаруживалась в различных образцах (кровь, стул, биопсия слизистой желудка и мышц) от пациентов с СХУ статистически чаще, чем в контрольной группе. Однако в последующих исследованиях эти результаты не подтвердились [95].

Говоря о ПКС, нужно отметить, что РНК SARS-CoV2 может обнаруживаться в крови, стуле, моче и тканях пациентов в сроки до 7 месяцев после эпизода COVID-19 [200]. Проводятся исследования наличия связи между выявлением вирусных РНК или иных антигенов в отдаленные сроки после острого периода инфекции и развитием ПКС, и предварительные результаты говорят в пользу наличия такой связи [243, 300].

Как при любом мультифакториальном заболевании, важная роль в этиологии СХУ отводится предрасположенности организма (в т. ч., возможно, генетической), заключающейся в особенностях реактивности – фона, на котором действует стрессор. Результаты генеалогических исследования при СХУ остаются противоречивыми [222]. Степень наследуемости СХУ, результаты применения близнецового метода и анализа однонуклеотидных полиморфизмов – значимо различаются в зависимости от когорты пациентов, на которой проводилось исследование. Несмотря на то что разными авторами было выявлено достаточно большое число однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с развитием СХУ, анализ на воспроизводимость результатов не подтвердил ни одной ассоциации [137]. То же относится и к исследованиям ассоциации СХУ с генами системы HLA. Lande и соавт. показали, что типы HLA-C\*07:04 или HLA-DQB1\*03:03 присутствуют у 10% пациентов с СХУ и ассоциированы с диагнозом [154]. В другом исследовании было обнаружено, что для СХУ характерна повышенная частота аллеля HLA-DQA1\*01 и сниженная – аллеля HLA-DRB1\*11 [69]. В исследовании Carlo-Stella и соавт. выявлено снижение частоты аллеля HLA-DRB1\*1104, и повышение – HLA-DRB1\*1301 [210]. Underhill и соавт. не выявили связи СХУ ни с одним аллелем генов HLA A, B, DRB, DQB и DPB [183].

Описана связь СХУ (в том числе – ассоциированного с герпес-вирусной инфекцией) и несиндромальных форм дисплазии соединительной ткани, особенно марфаноидного и элерсоидного фенотипа, как среди взрослых, так и у подростков [37, 78, 232, 280], что, впрочем, оспаривалось некоторыми авторами [172].

В ряде исследования проведена оценка негенетических факторов риска развития СХУ. По данным регрессионного анализа Lacedra и соавт., частые простудные заболевания в анамнезе ( $OR = 8,26, p \leq 0,001$ ) были наиболее сильным фактором, связанными с повышенным риском развития СХУ. Другими значимыми факторами риска в этом исследовании являлись одиночество ( $OR = 4,41, p \leq 0,001$ ), более низкий доход ( $OR = 3,71, p \leq 0,001$ ) и семейный (но не личный) анамнез тревожных расстройств ( $OR = 3,77, p < 0,001$ ). По данным Undehill [316], к факторам риска

относится наличие СХУ у супруга/супруги, что, по мнению автора, может указывать на вклад какого-то инфекционного агента, передающегося при тесном контакте. Наконец, высокий уровень психологического стресса в повседневной жизни до заболевания также был ассоциирован с риском развития СХУ, по данным Kato и соавт. [255].

Для изучения роли реактивности в развитии СХУ наиболее ценными являются результаты исследований, посвященных факторам риска развития СХУ после определенного инфекционного заболевания, так как в этом случае лица в группе СХУ и контрольной группе подвергались воздействию одного этиологического фактора (инфекционного возбудителя). Ниские и соавт. [252] проанализировали когорту пациентов, у которых СХУ возник после перенесенного инфекционного мононуклеоза, Q-лихорадки и эпидемического полиартрита (лихорадки Росс-Ривер). Фактором риска развития СХУ явилась степень тяжести перенесенного инфекционного заболевания, но не пол, возраст, уровень образования, уровень невротизма или наличие сопутствующей психической патологии (в т.ч. тревожных и депрессивных расстройств) до или после инфекции. В 2022 году данный результат был подтвержден на более крупной группе больных [254]. Jason и соавт. [269] провели проспективное когортное исследование, которое показало, что подростки, у которых СХУ развился после инфекционного мононуклеоза, не отличались от сверстников, которые полностью восстановились после инфекции, в отношении баллов, полученных в преморбидный период по шкалам депрессии, тревожности, вегетативной дисфункции, уровня стресса и способности к совладанию с ним (применению копинг-стратегий). В то же время в ходе острой инфекции, а также через 6 месяцев после нее по данным шкалам (кроме способности к преодолению стресса) пациенты с СХУ значимо отличались от контрольной группы.

В настоящее время активно изучаются факторы риска развития ПКС. Мета-анализ, проведенный в 2023 году, и включивший результаты 41 исследования и более чем 800 000 пациентов, показал, что значимыми факторами риска развития

ПКС являлись женский пол, возраст старше 40 лет, курение, ожирение, некоторые сопутствующие заболевания (астма, хроническая обструктивная болезнь легких, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, тревожные и депрессивные расстройства, иммуносупрессия), факт госпитализации во время острого периода инфекции, а также нахождение в отделении реанимации (что отражает тяжесть заболевания). Вакцинация от COVID-19 до эпизода острой инфекции была ассоциирована с более низким риском развития ПКС [268].

В единственном исследовании, проведенном на российской популяции, женский пол и артериальная гипертензия (но не степень тяжести COVID-19 или возраст) служили значимыми факторами риска развития ПКС [257].

Интересно, что для ПКС, как ранее и для СХУ, была отмечена связь с недифференцированной дисплазией соединительной ткани: ПКС наблюдался значительно чаще у детей и подростков с этими конституционально-генетическими особенностями, более выражены при дисплазии были такие проявления ПКС как распространенная скелетно-мышечная боль и симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта [30, 31].

Таким образом, существуют сходство и различия между факторами риска ПКС и СХУ. Как указано выше, только половина пациентов с ПКС, по данным литературы, соответствуют критериям диагностики СХУ. Нужно отметить, что ПКС не является уникальным явлением – пост-инфекционный синдром со схожей клинической картиной был описан после ряда других инфекционных заболеваний (как вирусной, так и бактериальной этиологии) [317]. Примечательно, что и в данных случаях также далеко не все лица с пост-инфекционным синдромом соответствовали критериям СХУ [133, 269]. Проведенное нами сопоставление факторов риска развития ПКС и СХУ подтверждает, что, по-видимому, ПКС и СХУ соотносятся друг с другом как два частично пересекающихся множества, и симптомы ПКС, в т.ч. хроническая усталость, не обязательно являются проявлениями СХУ.

## 1.4 Ключевые звенья патогенеза синдрома хронической усталости и постковидного синдрома

Патогенез СХУ остается до конца не изученным. Однако по отдельным его звеньям за последние 20 лет накоплен значительный материал. Среди механизмов, лежащих в основе формирования клинической картины, характерной для СХУ, наиболее значимыми на сегодняшний день считаются: дисавтономия, нейровоспаление и дисфункция нейроглии, сниженная реактивность ГГНО в ответ на действие стрессоров, сниженная эффективность энергетического обмена, нарушения микро- и макроструктуры сна, иммунная дисфункция в виде избыточной активации иммунной системы на начальных стадиях заболевания (возможно, компенсаторной по отношению к первичному дефекту иммунного ответа) с последующим истощением, нейропатия малых нервных волокон, гиповолемия и связанные с ней снижение преднагрузки на сердце и церебральная гипоперфузия, эндотелиальная дисфункция с гиперагрегацией и гиперкоагуляцией, окислительный стресс и нарушения со стороны микробиома кишечника [180, 222]. Тем не менее, остается не до конца ясным, как связаны между собой указанные патологические процессы, какие из них являются первичными и представляют ключевые звенья патогенеза и каким образом они приводят к клиническим проявлениям, характерным для СХУ. В зависимости от ответов на эти вопросы и обозначения того или иного звена патогенеза как ключевого выделяют несколько теорий патогенеза СХУ.

Существует точка зрения, что клиническая картина, наблюдаемая у пациентов с СХУ, является отражением первичных нарушений энергетического метаболизма. С 1990-х годов начали накапливаться данные, указывающие на сниженную способность клеток при СХУ вырабатывать и использовать молекулы АТФ. Образование АТФ нарушено как в процессе гликолиза, так и на уровне митохондрий [221, 318]. Снижение продукции АТФ ассоциировано с выраженностью симптомов при СХУ [295]. Принимая во внимание результаты



исследования метаболома при СХУ, показавшего снижение уровней 80% анализируемых метаболитов в крови пациентов с СХУ, была сформулирована гипотеза о том, что хронический недостаток энергетического ресурса (молекул АТФ) приводит к формированию СХУ, являющегося примером генетически регулируемого, консервативного в живой природе гипометаболического состояния, по метаболическому паттерну близкого в гибернации и анабиозу, который обеспечивает выживание и персистенцию в условиях воздействия стрессоров, но за счет серьезного торможения жизнедеятельности, что обуславливает снижение качества жизни у больных с СХУ [202]. Нужно отметить, что нарушения энергетического обмена (в частности митохондриальная дисфункция) могут являться вторичными по отношению к выявляемым при СХУ оксидативному и нитрозативному стрессу, (проявляющимся повышением уровня продуктов свободнорадикального окисления и снижением уровня антиоксидантов) [222], а также по отношению к нарушениям обмена простых и сложных липидов, признаки которого при СХУ соответствуют дисфункции пероксисом [203].

В то же время ряд исследователей, признавая центральную роль в генезе СХУ в недостаточности энергообеспечения органов и тканей организма для их оптимального функционирования (то есть проявлениям, характерным для гипоксии), склонны смещать акцент с тканевой гипоксии на циркуляторную. В последние годы накоплены данные в пользу системной циркуляторной гипоксии при СХУ, связанной с генерализованными нарушениями регуляции тонуса сосудов макро- и микроциркуляторного русла [212, 326]. При СХУ имеет место доминирование вазоконстрикторных влияний на уровне скелетной мускулатуры в результате симпатикотонии и снижения эффективности функционального симпатолитизиса за счет дисфункции М<sub>3</sub>-мускариновых и бета<sub>2</sub>-адренергических рецепторов, которая в свою очередь может быть связана с генетическим дефектом, их десенсбилизацией или антагонистической активностью функциональных ауто-АТ к данным рецепторам [326]. Нужно отметить, что относительная симпатикотония характерна далеко не для всех пациентов с СХУ, сочетается с

абсолютной недостаточностью симпатического и парасимпатического звеньев автономной нервной системы, и далеко не всегда, вопреки расхожему мнению, связана с психологическим стрессом или наличием психических расстройств аффективного спектра – симпатикотония может быть вторична по отношению, например, к дисфункции бета<sub>2</sub>-адренергических рецепторов или гиповолемии, характерной для СХУ (см. ниже). Хроническая стимуляция альфа-адренергических рецепторов приводит к сенсibilизации к кальцию, ремоделированию сосудов с гипертрофией их мышечной оболочки, что в свою очередь усиливает вазоконстрикторный эффект симпатикотонии [326]. Бета<sub>2</sub>-адренергические рецепторы, обеспечивающие функциональный симпатолитизис в скелетных мышцах, при хронической активации более склонны к десенситизации.

Имеются данные в пользу наличия при СХУ как абсолютной, так и относительной гиповолемии. Основным механизмом абсолютной гиповолемии считается парадоксально низкая активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных с СХУ [327]. Относительная гиповолемия связана с нарушениями регуляции сосудистого тонуса при СХУ. Гипоксия на уровне скелетной мускулатуры (циркуляторная или тканевая, описанная выше) приводит к локальной продукции молекул с вазодилатирующей активностью (брадикинин, АТФ, простагландины, ионы водорода, аденозин и др). Предполагается, что в связи с системной гипоксией при СХУ эти аутокоиды зонального и местного действия могут вырабатываться в избыточном количестве, попадать к системный кровоток и способствовать системной вазодилатации на уровне емкостных сосудов, нарушая регуляцию кровообращения, что приводит к снижению преднагрузки на сердце, сердечного выброса и гипоперфузии головного мозга, описанных при СХУ. Указанные гемодинамические нарушения, в свою очередь, вызывают не только появление симптомов СХУ со стороны центральной нервной системы (ЦНС), но и повышение активности симпатической нервной системы, формируя тем самым патогенетический порочный круг. Это можно трактовать как проявление конфликта местных и центральных регуляторных стереотипов при СХУ,

парализующего эффективность как первых, так и вторых [8]. Еще одним механизмом неадекватной вазодилатации как причины относительной гиповолемии может являться нейропатия малых нервных волокон, достаточно широко распространенная при СХУ [170]. Иммуногистохимические исследования показывают, что эти нервные волокна регулируют микрососудистый тонус, прежде всего, посредством симпатических и парасимпатических холинергических синапсов на периваскулярных миоцитах.

Широко распространена теория патогенеза СХУ, в которой ключевым звеном является иммунологическая дисфункция, что отражено и в одном из названий, под которыми известен СХУ – «синдром хронической усталости и иммунной дисфункции». Согласно этой теории, в наиболее общем виде триггерный фактор (чаще всего – инфекционный агент) запускает активацию врожденного иммунного ответа, дефекты которого способствуют персистенции триггерного фактора и хроническому стимулированию иммунной системы, что в свою очередь чревато развитием аутоиммунных реакций. Параллельно с провоспалительным ответом запускаются компенсаторные противовоспалительные механизмы, а персистирующая активация рано или поздно приводит к т. н. функциональному истощению иммунных клеток. Как следствия иммунной дисрегуляции при СХУ рассматриваются нарушения состава микробиома, хронически избыточное системное действие медиаторов воспаления, коагулопатия, которые, в свою очередь, обуславливают формирование хронического эндотелиита, склонность к периферической вазоконстрикции и, таким образом, вносят вклад в формирование гипоксии смешанного генеза [222].

Состоянию иммунной системы при СХУ было посвящено много работ за последние тридцать лет, однако их данные, касающиеся содержания в крови пациентов различных гуморальных факторов врожденного и адаптивного иммунитета и отклонений в составе субпопуляций иммунокомпетентных клеток зачастую противоречивы [38]. Более согласованными являются данные по изменению функциональных характеристик Т-лимфоцитов и НК-клеток: во

многих работах подтверждено снижение их функциональной активности. В отношении Т-лимфоцитов, метаболический профиль CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клеток при СХУ соответствует т. н. феномену иммунного истощения. В таких лимфоцитах снижены активность гликолиза и потенциал мембраны митохондрий и повышена активность окисления жирных кислот. При этом на поверхности Т-лимфоцитов увеличена экспрессия ингибиторных рецепторов, снижается их пролиферативная способность и секреция ими цитокинов [198].

Некоторые исследователи ключевую роль в патогенезе СХУ отводят нарушениям цитокиновой регуляции [38], объясняя это тем, что цитокины оказывают влияние на функцию эндокринной и центральной нервной систем, являясь для них «сигналом болезни», а потому претендуют на роль общего регуляторного звена, позволяющего объяснить связь нарушений иммунного гомеостаза с изменениями функционирования нервной и эндокринной систем при СХУ. Более того, избыточное системное действие цитокинов, являющихся прежде всего биорегуляторами короткодистантного действия, как в острых ситуациях (шок и шокоподобные состояния), так и при хронических процессах (метаболический синдром, дисплазия соединительной ткани и др.) как раз и представляет основу конфликта местной и системной регуляции, создавая основу для погружения многих клеток в организме в гипоксию [12]. В частности, при введении в организм цитокинов у лиц без СХУ возникают слабость и недомогание, а у лабораторных животных – выраженные изменения поведения, устраняемые при введении антицитокиновых препаратов [38]. В то же время анализ результатов большого числа исследований цитокинового звена при СХУ, представленный в систематическом обзоре 2019 года, привел к заключению о несогласованности результатов работ, посвященных уровням различных цитокинов в крови пациентов с СХУ [55]. Однако эта несогласованность может, по крайней мере частично, быть связана с сопоставлением цитокиновых профилей пациентов с разной продолжительностью заболевания, т.к. было показано, что выраженное повышение уровней как про- так и противовоспалительных цитокинов отмечается при СХУ

именно на ранних стадиях заболевания (первые два года), но не у длительно болеющих пациентов [114]. Выявленные отличия цитокинового профиля в плазме крови пациентов с разной продолжительностью анамнеза заболевания позволяют предположить, что на ранних стадиях инфекционно-зависимого варианта СХУ иммунная система активно пытается отвечать на антигенную нагрузку, связанную с инфекционным процессом и его последствиями, однако по мере прогрессирования болезни происходит иммунное истощение [222]. В то же время VanElzakker и соавт. [321] в критическом обзоре методов изучения нейровоспаления заключают, что биологическая роль цитокинов как биорегуляторов короткодистантного, а не системного действия, а также бесчисленные источники колебаний их уровней в биологических жидкостях делают маловероятным, что когда-либо будет установлен воспроизводимый диагностический профиль цитокинов при СХУ.

В связи с обнаружением в ряде работ повышения сывороточных концентраций разных ауто-АТ у пациентов с СХУ (антинуклеарных, к двухцепочечной ДНК, к нейронам и эндотелиальным клеткам, адренергическим и мускариновым ацетилхолиновым рецепторам) было сделано предположение об аутоиммунном генезе СХУ [213].

С клинической точки зрения, иммунная дисфункция при СХУ, как было отмечено еще в 90-х годах XX века, проявляется не только снижением резистентности организма к воздействию микроорганизмов (особенно вирусов), но и манифестацией реакций гиперчувствительности различных типов, хотя конкретные механизмы формирования аллергических реакций при СХУ пока не установлены. В совокупности со сдвигами многих показателей иммунного статуса (хотя нередко разнонаправленными, при сопоставлении данных, полученных разными авторами) указанные клинические признаки иммунной дисфункции позволили сформулировать теорию, согласно которой СХУ является проявлением снижения возможностей иммунного гомеостаза адекватно реагировать на специфический фактор активации – антигенную нагрузку [38].

Сочетание нарушений сна и вегетативной регуляции, когнитивных симптомов и ноципластических хронических болевых синдромов при СХУ вызвало предположение о ключевой роли некоего патологического процесса на уровне ЦНС. Данные нейровизуализации (МР-спектроскопии и ПЭТ) при СХУ дают основание предполагать, что таким процессом является нейровоспаление/дисфункция микроглии, которое, будучи универсальным ответом на повреждение, в настоящее время считается общим патофизиологическим знаменателем, объединяющим травматические, нейродегенеративные и психические заболевания [82]. Важная роль астроцитов в контроле церебральной перфузии, в т.ч. за счет влияния на системную гемодинамику, указывает на возможную связь дисфункции микроглии с дизавтономией при СХУ [87]. Получена модель СХУ на крысах путем иммунизации животных аналогами вирусной двухспиральной РНК (полирибоинозин-полирибозитидиловой кислотой, polyI:C) и показано, что это индуцирует процессы, характерные для нейровоспаления, повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), активацию микроглии, гиперцитокинемию и нарушения обмена серотонина, приводя к отклонениям в поведенческих тестах, аналогичным проявлениям СХУ у людей [138]. С учетом обозначенной выше концепции, согласно которой важную роль в патогенезе СХУ играет воздействие различных стрессоров (перечень которых далеко не ограничивается стрессорами психологическими) на фоне исходно нарушенной реактивности, было высказано предположение, что эпицентром нейровоспаления (активации микроглии и астроцитов) при СХУ является гипоталамус – как структура вегетативной и лимбической систем, дисфункция которых может объяснить широкий спектр симптомов СХУ [186, 196]. Необходимо указать, что еще в 1999 году А.Ш. Зайчик и Л.П. Чурилов [10] впервые предположили, что СХУ может представлять собой ограниченный вялотекущий аутоиммунный гипоталамит, отражающийся на потенциале стрессоустойчивости организма. В 2021 году была показана высокая распространенность ауто-АТ к гипофизу и гипоталамусу при СХУ, титр которых коррелировал с выраженностью снижения

уровня адренкортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола и тяжестью течения заболевания [155]. В дополнение данной гипотезы можно отметить, что само по себе воздействие на организм животных или человека различных стрессоров вызывает активацию микроглии и экспрессию цитокинов на уровне гипоталамуса [228], что расширяет спектр возможных индукторов нейровоспаления при СХУ. Вызывать активацию астро- и микроглии в ЦНС могут прямое повреждение головного мозга, реактивация инфекционных агентов в клетках ЦНС, играющих роль микробных резервуаров, аутоиммунная реактивность по отношению к антигенам нейронов или глиальных клеток, цереброваскулярная гипертензия и наоборот – гипоперфузия/ишемия, распознавание иммунными клетками в ЦНС молекулярных фрагментов, ассоциированных с повреждением (damage-associated molecular patterns, DAMPs), избыточные уровни норадреналина или ангиотензина II в системной циркуляции, хронический психоэмоциональный стресс [299]. Кроме того, нейровоспаление может быть инициировано любым нарушением ГЭБ, например вследствие системного действия медиаторов воспаления, вызывающего эндотелиальную дисфункцию и нарушения процессов коагуляции. Наконец, информация даже о локальном воспалительном процессе в периферических тканях может передаваться через блуждающий нерв, участвующий в их иннервации, в ЦНС, также вызывая активацию нейроглии [299].

В этом контексте уместно упомянуть и о роли нарушений микробиома при СХУ. В настоящее время хорошо известно, что представители кишечной микрофлоры способны запускать или поддерживать нарушения функционирования нейроглии, и, в частности, нейровоспаление, как за счет передачи сигналов через блуждающий нерв, так и за счет воздействия на ЦНС различных микробных метаболитов и патоген-ассоциированных микробных фрагментов (pathogen-associated molecular patterns, PAMP), особенно при повышении проницаемости кишечной стенки, ассоциированном с нарушениями микробиома [261]. В отношении нарушений состава микробиома, при СХУ было выявлено снижение доли бактерий-

продуцентов короткоцепочечных жирных кислот (в частности, бутирата), таких как *Faecalibacterium* и *Vifidobacterium* [222]. Бутират обладает важным иммуномодулирующим действием, стимулируя регуляторные Т-клетки, ингибируя выработку воспалительных цитокинов и индуцируя антимикробную активность макрофагов [90]. Таким образом, дефицит этого кишечного метаболита может способствовать развитию воспалительного процесса в кишечной стенке и повышению ее проницаемости. Отражением указанных процессов вероятно является повышение в крови пациентов с СХУ уровня одного из наиболее известных РАРР – липополисахарида (ЛПС) и антител IgM и IgA к нему. ЛПС является эндотоксином, структурным компонентом внешней мембраны многих грамотрицательных бактерий и оказывает провоспалительное, прокоагулянтное, цитотоксическое и в частности нейротоксическое действие [240]. Он рассматривается как маркер, указывающий на транслокацию бактерий и токсинов из желудочно-кишечного тракта в системный кровоток [188]. Универсальным признаком дисбактериоза является снижение разнообразия кишечной микрофлоры и увеличения доли представителей бактерии из группы *Proteobacteria* (в частности, *Enterobacteriaceae*) – основного источника ЛПС [322]. Данный паттерн нарушений микробиома характерен и для СХУ [222].

С представлением о ключевой роли гипоталамуса в патогенезе СХУ хорошо согласуются данные о дисфункции нескольких гипоталамо-гипофизарных осей при данном заболевании, признаками чего являются: снижение базальных уровней соматотропного гормона и инсулиноподобных факторов роста, а также продукции соматотропного гормона в пробе с инсулиновой гипогликемией; синдром эутиреоидной патологии (англ. low T3 syndrome); снижение уровня кортизола в крови и выраженности реакции ГГНО на физические и психологические стрессоры, а также на экзогенное поступление кортиколиберина и АКТГ в провокационных пробах, усиление отрицательной обратной связи (что соответствует более высокой плотности глюкокортикоидных рецепторов на уровне



гипофиза и гипоталамуса и их повышенному сродству к лиганду) [180, 211, 271, 279].

Упомянутая выше в контексте нарушений регуляции сосудистого тонуса дисфункция вегетативной нервной системы также хорошо согласуется с концепцией СХУ как нейровоспалительного процесса и заболевания, формирующегося на основе нарушенной стрессорной адаптации. Накоплено большое количество данных в пользу недостаточности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы при СХУ и доминирования симпатической активности [129]. Это может иметь значение не только для регуляции сосудистого тонуса, но и для регуляции иммунного ответа, принимая во внимание существование противовоспалительного холинергического пути [81]. Таким образом формируется еще один порочный круг, при котором нейровоспалительный процесс в центральном отделе вегетативной нервной системы вызывает ее дисфункцию, а сниженная активность парасимпатического компонента способствует поддержанию нейровоспалительного процесса [209]. В общем виде наиболее изученные нейроиммунные связи при СХУ выглядят следующим образом: ЦНС получает информацию от иммунной системы через систему цитокинов и модулирует реактивность иммунной системы через ГГНО, симпатические и парасимпатические нервные волокна.

Патофизиологические механизмы ПКС имеют много общего с СХУ [180]. Для обоих синдромов было показано повышение уровней маркеров окислительного стресса (F2-изопростанов, малонового альдегида), снижение уровней антиоксидантов (например, коэнзима Q10), повышенный уровень лактата, снижение мембранного потенциала митохондрий лимфоцитов, что говорит в пользу присутствия митохондриальной дисфункции при обоих синдромах [56, 200, 208, 302]. Однако напрямую оценка способности клеток к продукции АТФ, в отличие от СХУ, при ПКС еще не проводилась.

В отношении состояния микро- и макроциркуляции: эндотелиальная дисфункция, склонность к вазоконстрикторным реакциям из-за

гиперсимпатикотонии, нарушения гемостаза в виде гиперагрегации и гиперкоагуляции, снижение преднагрузки на сердце и признаки гипоперфузии головного мозга также являются общими для СХУ и ПКС [180, 287, 328]. Среди особенностей ПКС можно назвать более выраженную, чем при СХУ, склонность к гиперкоагуляции в виде образования микротромбов и повышения уровней D-димера, фактора фон Виллебранда и VIII фактора свертывания; активацию процессов ангиогенеза, которой соответствуют повышение в крови пациентов содержания таких факторов как ангиопоэтин-1, P-селектин, матриксная металлопротеиназа-1, молекула межклеточной адгезии ICAM-1, факторы роста эндотелия сосудов (VEGF) A и D [121, 200].

Сердечно-сосудистые осложнения в остром периоде COVID-19 позволили предположить, что в основе ряда случаев, клинически расцененных как ПКС, лежат последствия перенесенного миокардита. Несмотря на то, что прицельно в группе ПКС МРТ сердца ранее не проводилось, сплошное проведение МРТ сердца у лиц, перенесших COVID-19 в сроки 2-3 месяца после получения отрицательного результата ПЦР-теста позволило выявить признаки миокардита (в частности – повышение T2 сигнала, соответствующее отеку миокарда) у 60% лиц, по сравнению с 12% в допандемийной контрольной группе [239].

Иммунные нарушения в патогенезе ПКС, по мнению большинства исследователей, играют ключевую роль [191, 200]. Общая концепция иммунной дисфункции при СХУ (постепенное развитие феномена иммунного истощения вследствие хронической адьювантоподобной активации иммунного ответа) актуальна и для ПКС [271].

Феномен иммунного истощения при тяжелом течении COVID-19 может развиваться уже на этапе острой инфекции и сохраняться на протяжении нескольких месяцев после нее [200]. Большое внимание уделяется цитокинам – при ПКС можно отметить бóльшую согласованность результатов исследований уровней цитокинов в крови пациентов, чем при СХУ, что может быть связано с более однородной выборкой и ранними сроками заболевания (принимая во

внимание, что при СХУ, как было указано выше, повышение уровней цитокинов в основном характерно для первых двух лет болезни) [191]. Для ПКС типично повышение уровней IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , причем оно более выражено после инфекции, вызванной ранними штаммами SARS-CoV-2 (альфа, бета, гамма и частично дельта) по сравнению с инфицированием штаммом омикрон [260]. Нарушения цитокиновой регуляции при ПКС не ограничивается повышением уровней провоспалительных цитокинов в системном кровотоке. Было показано, что спайковый белок SARS-CoV-2 вызывает локальную продукцию провоспалительных цитокинов клетками микроглии [207]. В то же время в отношении корреляции выраженности симптомов с уровнем цитокинов были получены противоречивые результаты [180]. Другим компонентом гуморального иммунитета, которому посвящено много исследований при ПКС, являются ауто-АТ. Персистирующее повышение уровней ауто-АТ – как классических патогенных (например, антинуклеарных, антифосфолипидных), так и естественных функциональных (например, к рецепторам, связанным с G-белками) – имеет место при ПКС, и в ряде исследований коррелировало с выраженностью симптомов. Однако в работах других авторов связь антинуклеарных антител и антител к интерферону гамма с ПКС не подтверждалась, т.к. частота их выявления у пациентов с сохраняющимися симптомами ПКС через год после перенесенной инфекции не превышала частоту в контрольной группе [200]. В отношении клеточного иммунитета можно отметить, что повышение уровня активированных CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов и формирование Т-клеточного истощения являются общими для СХУ и ПКС [180]. Реактивация латентных герпетических инфекций как признак снижения контроля со стороны иммунной системы, характерна для СХУ, как было указано выше [108, 301]. Для ПКС, развившегося после легкого течения COVID-19, ни реактивация вируса Эпштейна-Барр в постинфекционный период, ни признаки реактивации данного вируса в острую фазу COVID-19 не характерны [126]. При исследовании более гетерогенных групп, включавших пациентов, перенесших COVID-19 в среднетяжелой и тяжелой форме, реактивация вируса

Эпштейна-Барр во время острой инфекции коррелировала с риском развития ПКС, однако по иммунологическим признакам ко времени формирования ПКС реактивация вируса Эпштейна-Барр успешно завершалась переходом его обратно в латентную форму [94]. Завершая краткое описание картины иммунной дисфункции при ПКС, также можно отметить склонность к развитию реакций гиперчувствительности 1 типа [164].

В отношении нарушений состава микрофлоры и проницаемости кишечной стенки – при ПКС описаны характерные для СХУ изменения в виде снижения бутират-продуцирующей флоры, повышения количества бактерий-источников ЛПС и повышения уровня ЛПС в крови как маркера бактериальной транслокации [141, 187].

Данные за вклад нейровоспаления в генез ПКС были получены как при обследовании пациентов (проведение ПЭТ-КТ головного мозга, оценка уровня глиального фибриллярного кислого белка (GFAP) в крови) [80, 190, 227], так и при изучении животных моделей последствий перенесенной COVID-19. В частности, на мышинной модели инфекции SARS-CoV-2 была продемонстрирована присутствовавшая даже при легком течении инфекции активация микроглии и повышение в спинномозговой жидкости животных уровня цитокина CCL11, интраперитонеальное введение которого здоровым мышам было ассоциировано с когнитивной дисфункцией и нарушением нейрогенеза [205]. У хомячков, инфицированных SARS-CoV2, признаки нейровоспаления сохранялись после клиренса вируса из организма [204]. У инфицированных SARS-CoV-2 нечеловекообразных приматов даже при легкой форме острой инфекции наблюдались признаки нейровоспаления (активации микроглии с характерными морфологическими и иммуногистохимическими изменениями), апоптоз нейронов, микрокровоизлияния в базальные ганглии, а также экспрессия маркера HIF-1 $\alpha$ , указывающего на гипоксию, в отделах головного мозга, где нейровоспалительные и дегенеративные явления были наиболее выражены [231].

Помимо активации нейроглии у пациентов с ПКС и субъективными когнитивными нарушениями (англ. brain fog), но не у пациентов с ПКС без когнитивных нарушений, динамическое МРТ с контрастированием позволило выявить распространенные нарушения проницаемости ГЭБ [80]. У пациентов в этой группе также по сравнению с контрольной группой и с группой пациентов с ПКС без когнитивных нарушений был повышен в крови уровень TGF $\beta$ , который единственный из всех цитокинов коррелировал с выраженностью нарушения проницаемости ГЭБ. Интересно, что из всех цитокинов именно в отношении TGF $\beta$  еще до пандемии COVID-19 было накоплено больше всего данных в пользу связи с клинической симптоматикой СХУ, полученных как из исследований, проводившихся на пациентах, так и по результатам создания животной модели СХУ (путем системного введения данного цитокина мышам) [199]. Именно системный избыток данного цитокина характерен для дисплазии соединительной ткани марфаноидного фенотипа [36], на связь которой с конституциональной предрасположенностью как к СХУ, так и к ПКС указано выше. Являются общими для СХУ и ПКС также и картина гипометаболизма в виде снижения сигнала ПЭТ-КТ с фтордезоксиглюкозой во фронтальной коре и стволе головного мозга – то есть в отделах, преимущественно связанных с лимбической системой и ретикулярной формацией, оказывающий активирующие влияния на вышерасположенные отделы головного мозга [180, 229]. Несмотря на то, что воспалительный процесс обычно ассоциирован с гиперметаболизмом фтордезоксиглюкозы по данным ПЭТ-КТ, нейровоспаление/активация микроглии, наоборот, может сочетаться со сниженным сигналом ПЭТ-КТ [99, 117], вероятно, в связи с нарушением энергетического обмена в нейронах и снижением захвата ими глюкозы в контексте воспалительного окружения, создаваемого глиальными клетками.

В отношении дисфункции гипоталамо-гипофизарных осей при ПКС представленные в литературе сведения остаются противоречивыми [96]. Klein и соавт. [115] показали, что, как и при СХУ, у пациентов с ПКС при обследовании через год после перенесенной COVID-19 был снижен уровень кортизола крови.

При этом у них отсутствовало закономерное повышение уровня АКТГ, что может рассматриваться как признак вторичной надпочечной недостаточности за счет сниженной реактивности ГГНО на центральном уровне. Данные Ach и соавт. [130] подтверждают более низкий уровень кортизола в крови и снижение реактивности ГГНО (в инсулинтолерантном тесте) у пациентов с ПКС, обследованных в сроки 3-15 месяцев после COVID-19. Аналогичные результаты были получены ими и для соматотропного гормона. Обширные сведения о недостаточной функции ГГНО как основе патогенеза ПКС и СХУ приводят в недавнем обзоре испанские авторы [271]. В то же время в исследовании Alijotas-Reig и соавт. [245] не было получено данных за изменение уровней кортизола и АКТГ у пациентов с ПКС при обследовании в те же сроки после острой инфекции, что и в работе Ach и соавт. Синдром эутиреоидной патологии (англ. low T3 syndrome или euthyroid sick syndrome) является широко распространенным явлением при многих критических состояниях, в частности, в остром периоде COVID-19, особенно при тяжелом течении болезни, и трактуется как приспособление, сдерживающее основной обмен, и, таким образом, экономящее субстратно-энергетические ресурсы при критическом состоянии. Однако он благополучно разрешается после острого периода инфекции и, по-видимому, не вносит существенного вклада в развитие ПКС [251].

В отношении регуляции вегетативных функций, по данным оценки ВСР, для ПКС характерен паттерн дисавтономии, заключающийся в снижении общей мощности вариабельности сердечного ритма и парасимпатических влияний в сочетании с повышением симпатического тонуса [266], описанный и при СХУ [160]. Однако при тяжелом течении СХУ анализ ВСР демонстрирует снижение как парасимпатического, так и симпатического компонента вегетативной регуляции [67].

Анализ литературы, посвященной современным представлениям о терапии СХУ и ПКС и новым направлениям в данной области, выходит за рамки нашей работы.

Таким образом, проведенный анализ литературы показал, что для СХУ и ПКС характерна достаточно высокая распространенность среди лиц молодого и среднего возраста, что обуславливает актуальность их изучения. Проведенное уточнение терминологии и ключевых определений и изложение современных принятых на международном уровне диагностических критериев должно способствовать унификации представлений о данных состояниях среди клиницистов.

Несмотря на явное сходство основным симптомов, только около 50% пациентов с ПКС соответствуют диагностическим критериям СХУ. Мы не смогли обнаружить в доступной литературе объяснение данного факта, однако на основании сопоставления клинической картины у пациентов с ПКС, соответствующих и несоответствующих критериям СХУ, проведенного Tokumasu и соавт [97], и учитывая современную тенденцию к выделению клинических фенотипов ПКС, можно предположить, что пациенты с данным состоянием, не соответствующие критериям СХУ, относятся к другим фенотипам ПКС, а именно: 1) фенотипу ПКС легкого течения, с основными проявлениями в виде а/дизосмии, а/дисгевзии и/или повышенного выпадения волос; 2) пульмонологическому фенотипу, с основным проявлением в виде длительно сохраняющейся одышки, в основе которой, возможно, лежит формирование интерстициального заболевания легких (жалобы на усталость в таком случае вполне объяснимы, но другие типичные симптомы СХУ будут отсутствовать). В то же время астенический фенотип ПКС остается, без сомнения, наиболее распространенным [244, 249]. Принимая во внимание тот факт, что при разработке ВОЗ клинического определения случая ПКС в отношении необходимости включения в определение тех или иных симптомов консенсус между экспертами был достигнут для трех (утомляемость, когнитивная дисфункция, одышка), можно считать, что определение случая ПКС, данное ВОЗ, подразумевает включение пациентов преимущественно именно с астеническим фенотипом ПКС.

В отношении механизмов, лежащих в основе формирования клинической картины СХУ и ПКС, в литературе накоплены свидетельства о сходстве многих звеньев патогенеза данных состояний, однако прямое сопоставление СХУ, не связанного с перенесенной COVID-19, и ПКС и выявление различий между ними ранее не становилось предметом комплексного исследования.



## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1 Материалы исследования

В исследовании приняли участие 152 человека: 54 пациента, соответствующих диагностическим критериям СХУ, у которых появление симптомов не было связано с COVID-19 (11 мужчин и 43 женщины, средний возраст в группе составил  $37,91 \pm 9,51$  лет); 46 пациентов, соответствующих клиническому определению случая ПКС, разработанному ВОЗ (8 мужчин и 38 женщин, средний возраст в группе составил  $37,41 \pm 9,33$  лет); 52 практически здоровых лица (13 мужчин и 39 женщин, средний возраст в группе составил  $35,78 \pm 11,32$  лет).

Пациенты наблюдались в Центре по изучению аутоиммунных заболеваний и последствий новой коронавирусной инфекции им. профессора И. Шенфельда (Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова СПбГУ), Клинике НИИ ревматологии и алергологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Медицинском исследовательском центре «Иммункулус».

#### Критерии включения:

##### *Для всех групп*

- возраст от 18 до 60 лет;
- наличие информированного согласия на участие в исследовании.

##### *Дополнительно для группы пациентов с СХУ*

- соответствие всем трем наборам диагностических критериев СХУ, которые были рекомендованы Европейской группой экспертов по МЭ/СХУ (EUROMENE) в консенсусном документе по диагностике и терапии СХУ (2021 г.) для применения в исследовательской и клинической практике: модифицированные Критерии Фукуда (CDC 1994) [291], Критерии Канадского консенсуса (Canadian Consensus Criteria, CCC 2003) [215] и Критерии института медицины США (Institute of Medicine/National Academy of Medicine, IOM/NAM 2015) [101]

- отсутствие на момент исследования следующих заболеваний, если они позволяют полностью объяснить клиническую симптоматику (согласно консенсусным рекомендациям по диагностике и терапии СХУ EUROMENE, 2021 [128]):

- эндокринные заболевания/метаболические расстройства: первичная надпочечниковая недостаточность, болезнь и синдром Иценко-Кушинга, гипер- и гипотиреоз, сахарный диабет 1 или 2 типа, гиперкальциемия;
- ревматологические заболевания: системная красная волчанка, ревматоидный артрит, полимиозит;
- гематологические заболевания: железодефицитная анемия, гемохроматоз, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура;
- инфекционные заболевания: ВИЧ-инфекция, гепатит В и С, туберкулез, болезнь Лайма (клещевой боррелиоз), лямблиоз, гельминтозы, сифилис;
- неврологические заболевания: рассеянный склероз, нарколепсия, обструктивное апноэ сна, синдром беспокойных ног, болезнь Паркинсона, миастения, недостаточность витамина В12, травмы шейного отдела позвоночника, эпилепсия;
- психические расстройства: биполярное расстройство, синдром зависимости от психоактивных веществ, шизофрения, рекуррентное депрессивное расстройство;
- заболевания желудочно-кишечного тракта: целиакия, болезнь Крона, язвенный колит;
- заболевания сердечно-сосудистой системы с развитием хронической сердечной недостаточности;
- заболевания бронхолегочной системы (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма) с развитием дыхательной недостаточности;
- хроническая интоксикация тяжелыми металлами (свинцом, ртутью);
- развитие симптомов пациента как проявления побочных эффектов каких-либо лекарственных средств;

- переутомление (продолжительность рабочих часов более 50 в неделю);
- синдром перетренированности спортсменов;
- индекс массы тела (ИМТ) более 40 кг/м<sup>2</sup>.

*Для группы пациентов с ПКС:*

- соответствие клиническому определению случая ПКС, разработанному ВОЗ [50].

*Для контрольной группы:*

- неотягощенный по хроническим заболеваниям анамнез;
- отсутствие симптомов ПКС и СХУ.

Критерии невключения для всех групп:

- наличие травм или острых заболеваний (в т.ч. острых респираторных заболеваний, ОРВИ) в течение месяца, предшествующего исследованию;
- беременность и лактация.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России и этическим комитетом СПбГУ в области исследований с привлечением людей и выполнялось в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации.

## **2.2 Методы исследования**

### **2.2.1 Общеклиническое обследование**

На основании данных анамнеза заболевания, анамнеза жизни и результатов заполнения опросника для оценки качества жизни пациента The Short Form-36 (SF-36), краткой формы опросника Университета Де Поля по оценке симптомов СХУ (DePaul Symptom Questionnaire Short-Form, DSQ-SF) [174] определялись:

- длительность основного заболевания;
- наличие сопутствующей патологии;

- соответствие клиническому определению случая ПКС, разработанному ВОЗ дельфийским методом и опубликованному 6 октября 2021 года [50];

- соответствие трем наборам диагностических критериев СХУ, которые были рекомендованы EUROMENE в 2021 году в консенсусном документе по диагностике и терапии СХУ для применения в исследовательской и клинической практике [128]: CDC 1994, CCC 2003 и IOM/NAM 2015.

Опросник DSQ-SF представляет собой краткую форму опросника DSQ, который был создан и валидизирован для оценки соответствия пациентов трем наборам диагностических критериев СХУ (CDC 1994, CCC 2003 и IOM/NAM 2015) [174]. Было показано, что на основании результатов заполнения DSQ возможно дифференцировать больных с СХУ от здоровых лиц и от больных с другими хроническими заболеваниями [174]. Strand и соавт. [102] показали 98% согласованность между оценкой соответствия пациентов критериям CCC 2003, проведенной врачом, и результатами заполнения DSQ. Однако оригинальная версия DSQ состоит из 99 вопросов, поэтому в 2019 году была разработана его краткая форма – DSQ-SF. DSQ-SF состоит из 14 вопросов и также позволяет определить соответствие указанным трем наборам диагностических критериев, а также надежно дифференцировать больных СХУ от здоровых лиц [286]. В DSQ-SF каждый вопрос посвящен одному из симптомов СХУ и состоит из двух частей: оценки частоты и степени выраженности симптома на протяжении последних 6 месяцев (Приложение А – опросник DSQ-SF в переводе автора диссертационного исследования совместно с научным руководителем Л.П. Чуриловым и членами сообщества пациентов, страдающих МЭ/СХУ).

### **2.2.2 Оценка выраженности астении, тревоги и депрессии**

Пациенты самостоятельно заполняли бланки Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression scale, HADS) для оценки наличия и выраженности тревоги и депрессии. Данная шкала была многократно

валидизирована в различных исследованиях как у пациентов с соматическими заболеваниями, так и у пациентов с эндогенными психическими расстройствами [308]. Опросник включает по 7 вопросов, оценивающих наличие тревоги и депрессии. Каждый вопрос содержит 3 варианта ответа, из которых нужно выбрать один. Результат вычисляются путем суммирования баллов, максимальное значение по каждому показателю (тревога и депрессия) – 21 балл. Суммарный балл может соответствовать отсутствию тревоги/депрессии (0–7 баллов), субклинической тревоге/депрессии (8–10 баллов), клинически выраженной тревоге/депрессии ( $\geq 11$  баллов).

Также пациенты заполняли шкалу оценки астении (Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20). Данный опросник состоит из 20 утверждений, отражающих разные аспекты астении: общая астения (General Fatigue), физическая астения (Physical Fatigue), пониженная активность (Reduced Activity), снижение мотивации (Reduced Motivation), психическая астения (Mental Fatigue) [298]. Каждому аспекту соответствует четыре утверждения. Пациент оценивает степень согласия с каждым утверждением по шкале от 1 до 5 баллов. Таким образом, выраженность астении по каждому аспекту может составлять от 4 до 20 баллов. 12 и более баллов по любой подшкале соответствует клинически значимому астеническому синдрому.

Оценка уровня физической активности (ФЗА) проводилась на основании заполнения краткой формы международного опросника физической активности (International Physical Activity Questionnaire Short Form, IPAQ-SF), состоящей из семи вопросов, оценивающих частоту и длительность ходьбы, ФЗА средней и высокой интенсивности, а также периодов отсутствия ФЗА за последние 7 дней [171]. Если в ответе на вопрос о продолжительности ФЗА был указан временной диапазон, для расчета выбирали среднее арифметическое значение. Для количественной оценки уровня интенсивности ФЗА использовался показатель MET (метаболический эквивалент), косвенно отражающий активность метаболических процессов в организме путем расчета уровня потребления кислорода при заданной нагрузке. За исходную величину 1 MET принят уровень метаболизма в покое: 1

МЕТ= 3,5мл O<sub>2</sub>/1кг массы тела/мин. Для подсчета МЕТ-мин/нед используются коэффициенты: ФЗА низкой интенсивности (ходьба) – 3,3; ФЗА умеренной интенсивности– 4,0; ФЗА высокой интенсивности – 8,0. Общее количество энергетических затрат рассчитывается как сумма МЕТ-мин/нед от ФЗА низкой интенсивности, МЕТ-мин/нед от ФЗА умеренной интенсивности и МЕТ-мин/нед от ФЗА высокой интенсивности.

Таким образом, для определения МЕТ-мин/нед от ФЗА разной интенсивности применяются следующие выражения [49]:

ФЗА низкой интенсивности:  $3,3 \times \text{длительность ходьбы (мин)} \times \text{количество дней в неделю, в которые совершалась ходьба.}$

ФЗА умеренной интенсивности:  $4,0 \times \text{длительность ФА умеренной интенсивности (мин)} \times \text{количество дней в неделю, в которые совершалась ФА умеренной интенсивности.}$

ФЗА высокой интенсивности:  $8,0 \times \text{длительность ФА высокой интенсивности (мин)} \times \text{количество дней в неделю, в которые совершалась ФА высокой интенсивности.}$

### **2.2.3 Анализ variability сердечного ритма и артериального давления**

Исследование вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы проводилось на компьютеризированном комплексе «Спироартериокардиоритмограф-01» (производства ООО «ИНТОКС» (Россия), регистрационное удостоверение лицензирования №29/03020703/5869-04 от 29 января 2004 г.) и включало в себя синхронную регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ), артериального давления (АД) и спирометрии в покое, а также во время проведения проб с фиксированной частотой дыхания. Пациенты, включенные в исследование, не принимали бета-блокаторы и блокаторы кальциевых каналов, что позволило исключить влияние лекарственных препаратов на показатели ВСР и ВАД. В день исследования исключался прием кофе, алкоголя, за 2 часа – прием

пищи, физические нагрузки. Исследование проводилось в положении сидя (руки пациента расположены на специальных подлокотниках на уровне сердца). На пациенте размещались: три электрода на верхних конечностях для регистрации ЭКГ в первом стандартном отведении, пальцевая манжета с фотоплетизмографическим датчиком на средней фаланге третьего пальца левой руки с целью неинвазивного непрерывного измерения АД по методу разгруженной артерии Renaz J., лицевая маска с ультразвуковым спирометрическим датчиком с целью регистрации спирограммы.

Протокол исследования состоял из записи ЭКГ, АД и спирограммы: 1) в течение 5 минут при спонтанной частоте дыхательных движений; 2) в течение 2 минут во время проведения пробы с фиксированной частотой дыхания под счёт инструктора с частотой 12 дыхательных циклов в минуту (12Д); 3) в течение 2 минут во время проведения пробы с фиксированной частотой дыхания под счёт инструктора с частотой 6 дыхательных циклов в минуту (6Д). Данные спирометрии использовались для подтверждения соблюдения пациентами протокола функциональных проб с фиксированной частотой дыхания.

Обработка проведённых записей проводилась с помощью программного обеспечения спироартериокардиоритмографа и включала в себя оценку ВСР, вариабельности систолического и диастолического АД (ВСАД и ВДАД) в частотной области. Спектральный анализ проводился с помощью метода дискретного преобразования Фурье. Оценивали следующие показатели: общая мощность спектра в диапазоне частот  $\leq 0,4$  Гц (Total Power, TP), спектральная плотность мощности в диапазоне высоких (0,15 – 0,4 Гц) частот (High Frequency, HF), спектральная плотность мощности в диапазоне низких (0,04 – 0,15 Гц) частот (Low Frequency, LF), спектральная плотность мощности в диапазоне очень низких ( $\leq 0,04$  Гц) частот (Very Low Frequency, VLF). Перечисленные показатели рассчитывались отдельно для частоты сердечных сокращений, САД, ДАД. При этом TP, VLF, LF, HF для ВСР рассчитывались в  $\text{мс}^2$  и имели нижний индекс CP

(сердечный ритм), а для ВСАД и ВДАД – в мм рт. ст.<sup>2</sup> и имели нижний индекс САД и ДАД соответственно.

#### 2.2.4 Анализ барорефлекторной регуляции

Оценка показателей барорефлекторной регуляции проводилась на основе синхронной регистрации ЭКГ и АД при каждом ударе сердца («beat to beat») двумя методами: последовательностей и спектральных плотностей [75].

При использовании метода последовательностей (sequence method) производился поиск фрагментов с согласованным поведением АД и RR-интервалов на протяжении на менее трех последовательных кардиоциклов (т. н. «эпизод срабатывания барорефлекса»), для которых проводилась оценка регрессионных коэффициентов. Чувствительность спонтанного артериального барорефлекса (baroreflex sensitivity, BRS, мс/мм рт. ст.) определяется как усредненное значение всех полученных регрессионных коэффициентов за 5 минут записи ЭКГ и АД при спонтанной частоте дыхательных движений. Этот показатель рассчитывался для эпизодов срабатывания барорефлекса в ответ на повышение и на снижение САД суммарно (BRS<sub>mean</sub>) и отдельно (BRS<sub>up</sub> и BRS<sub>down</sub>).

Индекс эффективности барорефлекса (baroreflex effectiveness index, BEI, %) определяется как отношение между числом эпизодов срабатывания барорефлекса к общему числу однонаправленных изменений САД на протяжении трех кардиоциклов (возрастание или убывание) в анализируемый отрезок времени. Этот показатель также рассчитывался для эпизодов срабатывания барорефлекса в ответ на повышение и на снижение САД суммарно (BEI<sub>mean</sub>) и отдельно (BEI<sub>up</sub> и BEI<sub>down</sub>).

При использовании метода спектральных плотностей BRS определялась отдельно в диапазонах высоких и низких частот (HF и LF) как во время записи при спонтанной частоте дыхательных движений (в течение 5 минут), так и в пробах с



фиксированной частотой дыхания (12 и 6 дыхательных циклов/минуту) по формулам:

$$\text{BRS}_{\text{LF}} = \sqrt{\frac{\text{LF}_{\text{CP}}}{\text{LF}_{\text{САД}}}} \quad (1)$$

$$\text{BRS}_{\text{HF}} = \sqrt{\frac{\text{HF}_{\text{CP}}}{\text{HF}_{\text{САД}}}} \quad (2)$$

### 2.2.5 Оценка реакции кортизола на пробуждение (англ. cortisol awakening response)

Оценка функции ГГНО проводилась на основании оценки реакции кортизола на пробуждение (англ. cortisol awakening response, CAR) [68]. Пациенты, принимавшие участие в исследовании, не принимали препараты из группы глюкокортикостероидов и минералкортикоидов в любых формах, а также препараты эстрогенов, гестагенов, андрогенов и их аналогов для исключения влияния лекарственных препаратов на результаты определения уровня кортизола.

Определение свободного кортизола в слюне проводилось в динамике на протяжении дня: взятие слюны осуществлялось пациентами самостоятельно в домашних условиях в выходной день с использованием специальных контейнеров с тампоном для сбора слюны (Salivette®) по следующей схеме, являющейся наиболее рациональной, принимая во внимание цели исследования и методические рекомендации по оценке CAR [68] (Рисунок 1):

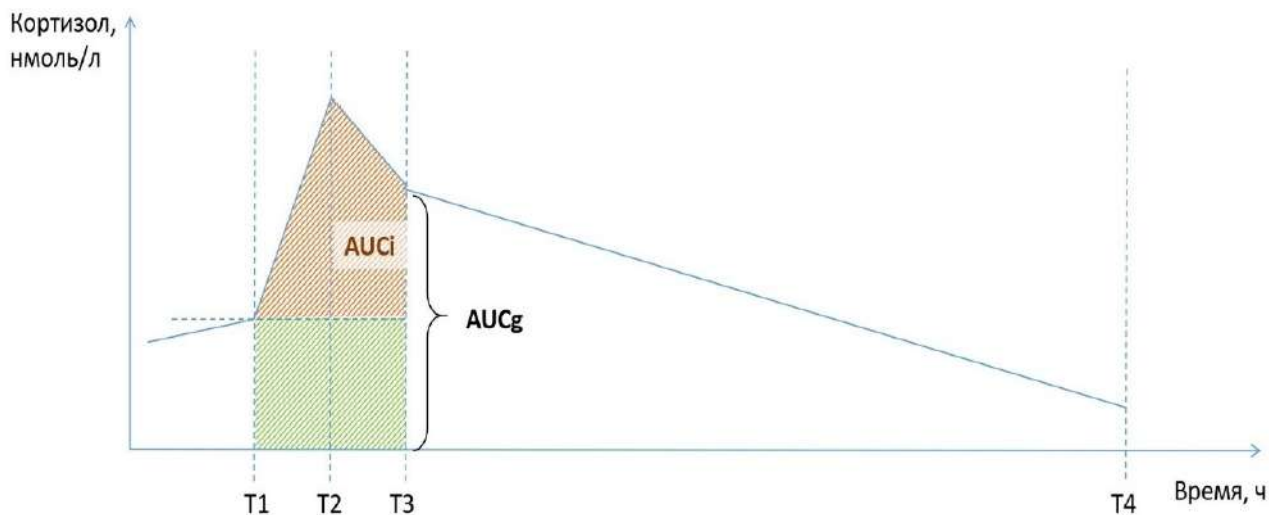
Первая проба (Т1) – в течение первых 2 минут после пробуждения;

Вторая проба (Т2) – через 30 минут после пробуждения;

Третья проба (Т3) – через 60 минут после пробуждения;

Четвертая проба (Т4) – в 23:00 (до отхода ко сну; в случае если пациент ложился спать раньше, время пробы могло быть смещено, но не более чем на 1 час, т. е. в 22:00).

Рисунок 1 – Схема определения свободного кортизола в слюне в динамике на протяжении дня для оценки реакции кортизола на пробуждение (cortisol awakening response, CAR). AUC<sub>g</sub> – общая площадь под кривой уровня кортизола, AUC<sub>i</sub> – площадь под кривой уровня кортизола относительно базальных значений



В течение 2 часов перед взятием проб исключался прием пищи, чистка зубов. Контейнеры с образцами сохранялись при температуре +2...+8 С и транспортировались в лабораторию утром на следующий день после сбора.

Определение кортизола осуществлялось методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа (ECLIA) на оборудовании Roche Hitachi Cobas 6000; Roche Hitachi Cobas e411.

Пациентов просили указать на контейнерах время сбора проб, а также записать время отхода ко сну накануне перед началом сбора проб. После проведения анализа пациентов просили ответить на следующие вопросы:

1) На сколько бы Вы оценили по шкале от 0 до 100 качество сна (глубина сна + чувство отдыха после пробуждения) в ночь перед началом сбора анализа? 0 = сон поверхностный, совершенно не приносящий отдыха; 100 = полноценный, глубокий сон, с ощущением бодрости при пробуждении.

2) На сколько по шкале от 0 до 100 Вы чувствовали себя усталым(-ой) в день сбора анализа? 0 = отсутствие усталости; 100 = максимально выраженная усталость.

На основании ответов на эти вопросы была проведена оценка качества ночного сна в ночь перед проведением анализа (балл по визуальной аналоговой шкале, ВАШ) и выраженность усталости в день проведения анализа (балл по ВАШ).

После выполнения анализа были рассчитаны следующие показатели:

- Общая площадь под кривой уровня кортизола, AUC<sub>g</sub> [314]

$$AUC_g = (T_2 + T_1)/2 + (T_3 + T_2)/2 \quad (3)$$

где  $T_n$  – значение уровня кортизола слюны в пробе n

- Площадь под кривой уровня кортизола относительно базальных значений, AUC<sub>i</sub> [314]

$$AUC_i = (T_2 + T_1)/2 + (T_3 + T_2)/2 - 2 \times T_1 \quad (4)$$

- Наклон кривой суточной динамики кортизола, DCS (нмоль/л\*час)

$$DCS = (T_2 - T_4)/(t_4 - t_2) \quad (5)$$

где  $t_n$  – время сбора пробы n

- Динамика уровня кортизола через 30 минут после пробуждения, CAR<sub>0-30</sub> (%)

$$CAR_{0-30} = (T_2 - T_1)/T_1 * 100 \quad (6)$$

- Динамика уровня кортизола на отрезке времени 30-60 минут после пробуждения, CAR<sub>30-60</sub> (%)

$$CAR_{30-60} = (T_3 - T_2)/T_2 * 100 \quad (7)$$

## 2.2.6 Изучение состояния эндотелиальной функции сосудов микроциркуляторного русла

Выделяют 4 типовые формы дисфункции эндотелия: 1) вазомоторная; 2) гемостатическая; 3) адгезионная; 4) ангиогенная, которые однако в изолированном виде встречаются редко, преимущественно при врожденных нарушениях [4]. Согласно современным представлениям, оценка вазомоторной функции эндотелия

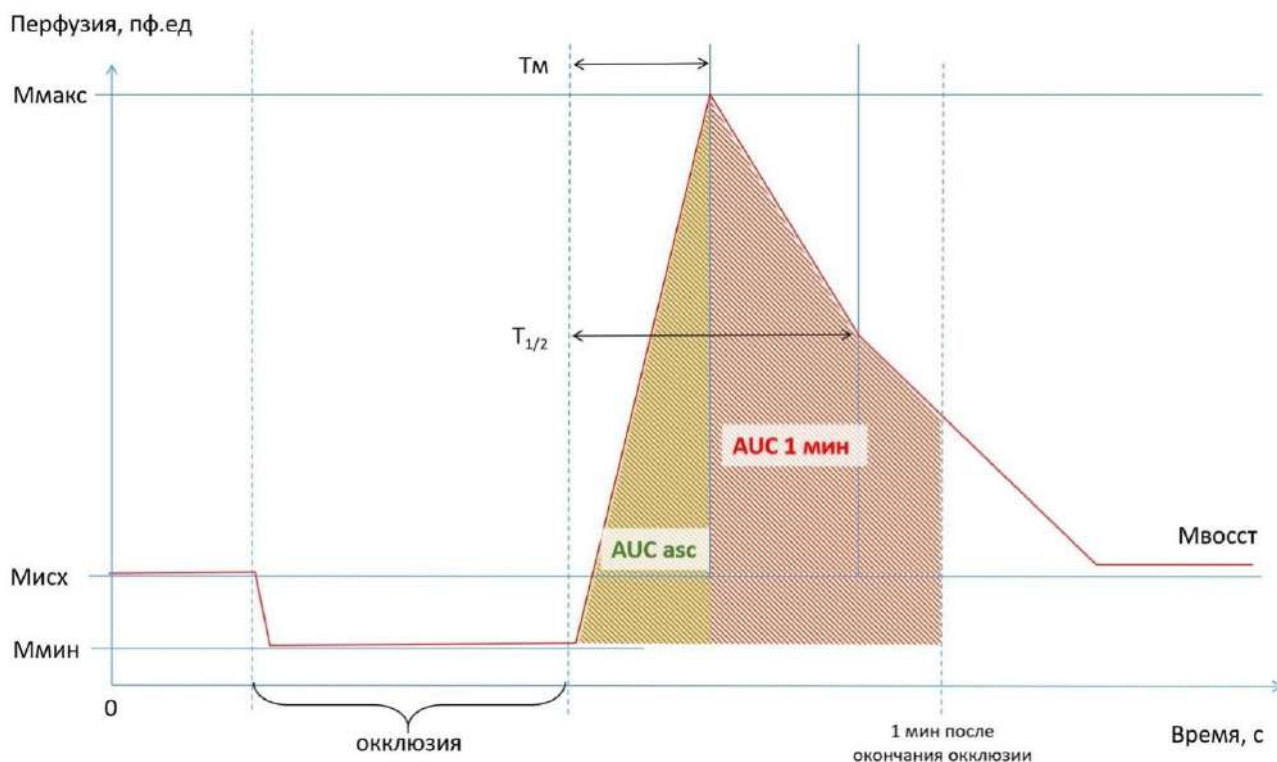
может являться методом выбора, позволяющим комплексно оценить его функциональное состояние, т. к. она встречается при любых приобретенных заболеваниях, сопровождающихся эндотелиальной дисфункцией, и отражает не только нарушение баланса между вазоконстрикцией и вазодилатацией, но и (косвенно) другие формы дисфункции эндотелия [4]. Для изучения состояния эндотелиальной функции сосудов микроциркуляторного русла была выбрана проба с артериальной окклюзией, позволяющая оценить эндотелий-зависимую вазодилатацию в ответ на кратковременную ишемию. Пациентам выполнялась ЛДФ с помощью анализатора периферического кровотока и лимфотока «ЛАЗМА МЦ-1» (ООО НПП «ЛАЗМА», Россия). В день исследования исключался прием кофе и алкоголя, за 2 часа до исследования – прием пищи и физические нагрузки. Исследование проводилось в положении пациента лежа на спине, руки располагались на кушетке вдоль туловища, на уровне сердца. На плечо левой руки пациента надевалась стандартная по диаметру манжета, затем оптоволоконный зонд прибора с помощью штатива и специальной повязки строго перпендикулярно фиксировался на коже задней (наружной) поверхности дистальной трети предплечья на 4-6 см проксимальнее запястья. Выбранная область в большей степени отражает общее состояние микроциркуляции, а также соответствует зоне Захарьина-Геда для сердца и не содержит артериоло-венулярные анастомозы, позволяя лучше оценивать нутритивную перфузию [19]. Измерение перфузии проводилось в относительных (перфузионных) единицах (пф. ед.).

Перед выполнением пробы проводилось измерение АД на плечевой артерии по методу Короткова с целью оценки необходимого уровня давления в плечевой манжете для достижения артериальной окклюзии. Проба состояла из записи: 1) исходной (базальной) перфузии в течение 2 минут; 2) 3-минутного периода артериальной окклюзии, которая достигалась путем быстрого нагнетания воздуха в плечевую манжету до уровня 200 мм рт. ст. (или на 60 мм рт. ст. выше уровня систолического АД при исходных значениях САД > 140 мм рт. ст.); 3) пост-

окклюзионной реактивной гиперемии в течение 5 минут после того, как воздух из манжеты быстро выпускали.

Оценивали следующие показатели окклюзионной пробы: исходное ( $M_{исх}$ , пф. ед.), минимальное ( $M_{мин}$ , пф. ед.), максимальное ( $M_{макс}$ , пф. ед.) значение перфузии; время до достижения максимальной перфузии ( $T_m$ , с), скорость достижения максимальной перфузии ( $V_m$ , пф. ед./с), время полувосстановления перфузии ( $T_{1/2}$ , с), резерв капиллярного кровотока (РКК, %), площадь под кривой реакции (AUC, пф. ед.\*с), среднее арифметическое значение перфузии после стабилизации кровотока ( $M_{восст}$ , пф. ед.) (Рисунок 2).

Рисунок 2. Основные параметры кровотока, исследуемые при проведении окклюзионной пробы



Скорость достижения максимальной перфузии, пф. ед./с, рассчитывалась по формуле [267]:

$$V_m = (M_{макс} - M_{мин}) / T_m \quad (8)$$

Резерв капиллярного кровотока, РКК, %, отражающий диапазон возможностей изменения кровенаполнения в микроциркуляторном русле, т. е. исходное число функционирующих капилляров, рассчитывался по формуле [19]:

$$\text{РКК} = M_{\text{макс}} / M_{\text{исх}} \cdot 100 \quad (9)$$

Площадь под кривой реакции относительно минимального уровня перфузии (т. н. биологического ноля), пф. ед.\*с, рассчитывалась методом трапеций отдельно для восходящей части реактивной постокклюзионной гиперемии (AUC asc) и для первой минуты реактивной постокклюзионной гиперемии (AUC 1 мин) (Рисунок 2):

$$AUC = \left( \sum_{i=1}^{n-1} \frac{(M_{i+1} + M_i - 2 * M_{\text{мин}})}{2} * t \right) \quad (10)$$

где  $t$  – частота дискретизации сигнала, составляющая 0,05 с для анализатора ЛАЗМА МЦ-1;

$M_i$  и  $M_{i+1}$  – значения перфузии при двух последовательных измерениях.

С целью анализа субъективной оценки дискомфорта по ВАШ при кратковременной ишемии, после проведения пробы обследованных лиц просили ответить на вопрос:

«Когда Вам проводилась проба для оценки состояния микроциркуляции, как бы Вы оценили неприятные ощущения в руке по шкале от 0 до 100 в период, когда в манжету на плече был накачан воздух и в руке прекращен кровоток? 0 – отсутствие дискомфорта, 100 – максимально выраженная боль».

### 2.2.7. Анализ сывороточных профилей маркерных аутоантител

Для одновременной оценки содержания в крови уровня нескольких ауто-АТ была использована технология твердофазного иммуноферментного анализа, реализованная в методах группы ЭЛИ-тест – ЭЛИ-Висцеро-Тест-24 и ЭЛИ-Нейро-Тест-12, с использованием одноименных тест-наборов (производства компании «Иммункулус», Москва, Россия; рег. уд. № ФСР 2009/04551 от 23.03.2009 (ЭЛИ-

Висцеро-Тест-24) и рег. уд. № ФСР 2009/04554 от 23.03.2009 (ЭЛИ-Нейро-Тест-12)), согласно инструкции производителя.

Набор ЭЛИ-Висцеро-Тест-24 применяется для полуколичественного определения ауто-АТ класса IgG, взаимодействующих с 24 антигенами (как органоспецифическими, так и органонеспецифическими): ds-DNA,  $\beta$ 2-GP I, Fc-Ig, Collagen, CoM-02,  $\beta$ 1-AR, TrM-03, ANCA, KiM-S, LuM-S, GaM-02, ItM-07, ScM, HeS-08, HMMP, Insulin, Ins-R, TG, TSH-R, AdrM-D/C, Spr-06, S100, GFAP, MBP. ЭЛИ-Нейро-Тест-12 позволяет полуколичественно определять ауто-АТ класса IgG, направленные к следующим 12 антигенам нервной системы: NF200, GFAP, S100, MBP, V-Ca-Chanel, N-Ach-R, Glu-R, GABA-R, DOPA-R, 5HT-R,  $\mu$ -Opioid-R,  $\beta$ -Endorphin. Расшифровка условных обозначений антигенов приведена в Таблице 4.

Таблица 4 – Расшифровка условных обозначений антигенов в наборах ЭЛИ-Висцеро-Тест-24 и ЭЛИ-Нейро-Тест-12

Антиген	Расшифровка условного обозначения
ds-DNA	двухспиральная ДНК
$\beta$ 2-GP I	$\beta$ 2 гликопротеин I
Fc-Ig	Fc фрагмент иммуноглобулина
Collagen	коллаген
CoM-02	мембранный антиген миокардиоцитов
$\beta$ 1-AR	$\beta$ 1-адренорецептор
TrM-03	Мембранный антиген тромбоцитов
ANCA	Компоненты цитоплазмы нейтрофилов
KiM-S	Мембранный и цитоплазматический антигены клеток клубочков почек
LuM-S	Мембранный и цитоплазматический антигены клеток эндотелия альвеол
GaM-02	мембранный антиген клеток стенки желудка
ItM-07	мембранный антиген клеток стенки тонкого кишечника
ScM	мембранный антиген клеток стенки толстого кишечника
HeS-08	цитоплазматический антиген гепатоцитов
HMMP	мембранный антиген митохондрий гепатоцитов
Insulin	инсулин

## Продолжение таблицы 4

Антиген	Расшифровка условного обозначения
Ins-R	Рецептор инсулина
TG	тироглобулин
TSH-R	рецептор тиреотропного гормона
AdrM-D/C	мембранный антиген клеток мозгового вещества надпочечников
Spr-06	мембранный антиген, общий для клеток простаты и сперматозоидов
NF200	высокомолекулярный белок (200 кДа) нейрофиламентов
GFAP	глиальный фибриллярный кислый белок
S100	белок S100
MBP	основной белок миелина
V-Ca-Chanel	вольтажзависимый Ca-канал
N-Ach-R	никотиновые ацетилхолиновые рецепторы
Glu-R	глутаматные рецепторы
GABA-R	рецепторы гамма-аминомасляной кислоты
DOPA-R	Дофаминовые рецепторы
5HT-R	Серотониновые рецепторы
$\mu$ -Opioid-R	Опиатные $\mu$ -рецепторы
$\beta$ -Endorphin	$\beta$ -эндорфин

Для исследования использовали свежеполученные образцы сывороток венозной крови обследованных лиц. Постановки реакций пробы сыворотки каждого обследованного лица с 24 антигенами тест-системы ЭЛИ-Висцеро-Тест-24 и с 12 антигенами тест-системы ЭЛИ-Нейро-Тест-12 проводились на двух разных 96-луночных планшетах. Также на каждом планшете проводили постановки реакций контрольной сыворотки (с известным содержанием АТ к изучаемым антигенам, близко к среднепопуляционным значениям) с каждым из указанных антигенов. Все постановки реакций для каждого образца сыворотки проводили дважды. Выполнялись стандартные процедуры твердофазного иммуноферментного анализа, описанные в инструкции производителя к тест-системам. Оценка



полученных результатов исследования проводилась согласно алгоритму, предоставленному производителем набора реагентов.

Вначале были рассчитаны значения относительной иммунореактивности анализируемого образца сыворотки крови с каждым из исследуемых антигенов в процентах от уровня иммунореактивности контрольной сыворотки с этим же антигеном по формуле:

$$IR_n = \frac{OD_n * 100}{OD_{KCn}} - 100 \quad (11)$$

где  $OD_n$  – среднее арифметическое значение оптической плотности по антигену  $n$  в двух постановках для образца анализируемой сыворотки

$OD_{KCn}$  – среднее арифметическое значение оптической плотности по антигену  $n$  в двух постановках для образца контрольной сыворотки.

Затем был проведен расчет средней относительной индивидуальной иммунореактивности (СИР) образцов сыворотки крови каждого обследованного лица к 24 антигенам ЭЛИ-Висцеро-Тест-24 и к 12 антигенам ЭЛИ-Нейро-Тест-12 по формулам

$$СИР_B = \frac{\sum_{1}^{24} IR_n}{24} \quad (12)$$

$$СИР_H = \frac{\sum_{1}^{12} IR_n}{12} \quad (13)$$

После этого рассчитывали отклонения относительной иммунореактивности анализируемого образца сыворотки крови с каждым из исследуемых антигенов в процентах от уровня СИР, по формулам

- 1) Для антигенов ЭЛИ-Висцеро-Тест-24

$$R_n = IR_n - СИР_B \quad (14)$$

- 2) Для антигенов ЭЛИ-Нейро-Тест-12

$$R_n = IR_n - СИР_H \quad (15)$$

Полученные значения позволяли построить профили иммунореактивности.

Для расчетов использовали специализированное программное обеспечение, поставляемое вместе с тест-системами. Согласно инструкции к тест-системам, референтные значения СИР составляют -25% ... -5%. Если СИР<sub>в</sub> исследуемой сыворотки был равен или превышал -5%, это рассматривалось как указание на поликлональную активацию иммунной системы обследуемого. Если СИР<sub>в</sub> исследуемой сыворотки был ниже -25 %, это рассматривали как указание на поликлональную иммуносупрессию [33]. Избирательные сдвиги относительной иммунореактивности с любыми антигенами выше +10% или ниже -15% (для антигенов в ЭЛИ-Висцеро-Тест-24) и выше +10% или ниже -20% (для антигенов в ЭЛИ-Нейро-Тест-12) от СИР рассматривали как аномальные пики, указывающие на имеющиеся или формирующиеся нарушения во взаимодействии иммунной системы с нервной и соответствующими соматическими органами и системами конкретного пациента (Таблица 5 и Таблица 6)

Таблица 5 – Маркерные аутоантитела, определяемые с помощью метода ЭЛИ-Висцеро-Тест-24 и изменения, отражаемые аномальными пиками сывороточной иммунореактивности, согласно методическим рекомендациям к применению метода [32]. АТ – антитела

Антитела	Интерпретация аномальных пиков сывороточной иммунореактивности
АТ к ДНК	1. Активный инфекционный процесс (чаще – вирусный) 2. Редко – паранеопластическая реакция (при онкопроцессах) 3. Редко – признак системного аутоиммунного процесса
АТ к $\beta$ 2-GP I	1. Признак антифосфолипидного синдрома (чаще – при инфекционных процессах) 2. Редко – признак системного аутоиммунного процесса 3. Редко – паранеопластическая реакция (при онкопроцессах)
АТ к Fc-IgG	1. Признак хронического воспалительного процесса (любой локализации) 2. Редко – признак системного аутоиммунного или опухолевого процесса
АТ к Collagen	Признак спаечного или рубцового процесса любой локализации
АТ к CoM-02	Признаки патологических изменений в миокарде (любого генеза)

## Продолжение таблицы 5

Антитела	Интерпретация аномальных пиков сывороточной иммунореактивности
АТ к $\beta$ 1-AR	1. Признак изменений в автономной нервной системе сердца (часто сопровождаются аритмиями) 2. Редко – кардиомиопатия
АТ к TrM-03	Признак тромбоцитопатии (может сопровождаться повышением или снижением свертывания крови)
ANCA	Признак воспалительных процессов в эндотелии сосудов (васкулиты, васкулопатии)
АТ к LuM-S	Признак изменений в легких (острые и хронические инфекционно-воспалительные заболевания; опухолевый процесс)
АТ к KiM-S	Признак изменений в паренхиме почек (острые и хронические воспалительные заболевания почек; мочекаменная болезнь; опухолевый процесс)
АТ к HeS, HMMP	1. Признак изменений в паренхиме печени (острые и хронические инфекционные и воспалительные заболевания; токсические изменения; аутоиммунные изменения, опухолевый процесс) 2. Воспалительные заболевания желчного пузыря
АТ к GaM-02	Признак изменений в стенке желудка (гастрит, язва, опухолевый процесс)
АТ к ItM-07	Признак изменений в стенке тонкой кишки (энтерит)
АТ к ScM	Признак изменений в стенке толстой кишки (колит)
АТ к Insulin	Признак изменений в паренхиме поджелудочной железы (панкреатиты; онкопроцесс) с поражением островкового аппарата (группа риска развития сахарного диабета I типа)
АТ к Ins-R	Признак изменений со стороны инсулинрецепторного аппарата (при сахарном диабете II типа, метаболическом синдроме; при инсулинорезистентности)
АТ к TG	Тиреоидит с ожидаемой в последующем гипофункцией железы
АТ к TSH-R	Тиреоидит с ожидаемой в последующем гиперфункцией железы (возможное развитие диффузного токсического зоба; болезнь Грейвса-Базедова)
АТ к AdrM-D/C	Признак изменений в надпочечниках; наблюдаются при длительном стрессе, инфекционных, опухолевых и аутоиммунных поражениях надпочечников
АТ к Spr-06	1. У мужчин: признак изменений в простате (простатит; опухолевый процесс) 2. У женщин: признак эндометрита или воспалительного процесса в других органах малого таза

## Продолжение таблицы 5

Антитела	Интерпретация аномальных пиков сывороточной иммунореактивности
АТ к S100	1.Нарушения эмоционального статуса (фобии, депрессии, агрессивность) 2. Как правило, АТ к белку S100 являются следствием папилломавирусной инфекции (молекулярная мимикрия) 3. Частая причина нарушения развития беременности и развития ЦНС плода
АТ к GFAP	Признаки глиоза (наблюдается после механической черепно-мозговой травмы, ишемии головного мозга). Ведет к нарушениям электрогенеза мозга, вплоть до судорожного синдрома
АТ к MBP	1. Признак невритов, радикулитов, протрузий (грыж) межпозвонковых дисков 2. Реже – признак демиелинизирующих заболеваний в стадии обострения

Таблица 6 – Маркерные аутоантитела, определяемые с помощью метода ЭЛИ-Нейро-Тест-12 и изменения, отражаемые аномальными пиками сывороточной иммунореактивности согласно методическим рекомендациям к применению метода [32] АТ – антитела

Антитела	Интерпретация аномальных пиков сывороточной иммунореактивности
АТ к NF-200	Типичны для дегенеративных изменений нервных волокон (аксонопатии) травматического или иного генеза
АТ к GFAP	Типичны для реактивного астроцитарного глиоза; наблюдаются после черепно-мозговой травмы, нейроинфекции, общего наркоза, ишемии мозга, при алкоголизме
АТ к S100	1. Типичны для изменений в серотонинергических структурах (эмоциональный статус) 2. Маркерный признак папилломавируса человека (молекулярная мимикрия)
АТ к MBP	Типичны для антимиелиновых процессов; наблюдаются при травматических или ишемических повреждениях нервных пучков (например, при радикулитах), реже при демиелинизирующих заболеваниях
АТ к V-Ca-Chanel	Типичный признак бокового амиотрофического склероза, мозжечковой атаксии, синдрома Ламберта-Итона и других нарушений в нервно-мышечных синапсах

## Продолжение таблицы 6

Антитела	Интерпретация аномальных пиков сывороточной иммунореактивности
АТ к N-Ach-R	Возможный признак миастенических синдромов, когнитивных нарушений, затрагивающих механизмы обучения и памяти, в том числе при болезни Альцгеймера
АТ к Glu-R	Признак нарушения регуляции баланса процессов возбуждения и торможения в ЦНС, часто возникают на фоне ишемии головного мозга, могут сопровождаться судорожной симптоматикой и когнитивными нарушениями
АТ к GABA-R	
АТ к DOPA-R	Признак нарушений когнитивных функций, волевой и мотивационной сфер; типичны для шизофрении, реже предвещают паркинсонизм
АТ к 5HT-R	Признак нарушений эмоционально-мотивационной сферы, например биполярного расстройства
АТ к $\mu$ -Opioid-R	Встречаются при биполярном расстройстве, анорексии, булимии и других нарушениях пищевого поведения, а также при употреблении любых наркотиков
АТ к $\beta$ -Endorphin	

### 2.2.8. Газовая хромато-масс-спектрометрия микробных маркеров в крови

Особенности состояния микробиома пациентов оценивались методом газовой хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров в венозной крови по оригинальной методике Осипова Г.А., сертифицированной Росздравнадзором (разрешение на применение новой медицинской технологии ФС № 2010/038 от 24 февраля 2010 г. выдано Федеральной Службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития). Данный метод основан на определении видоспецифичных высших жирных кислот, альдегидов и спиртов клеточной стенки микроорганизмов в крови человека, куда они попадают в процессе естественного размножения и отмирания микробных клеток с последующим фагоцитозом. Для определения микробных маркеров кровь в количестве 6 мл отбиралась из локтевой вены в пробирки-вакутейнеры с этилендиаминтетраацетатом (ЭДТА). Промежуток времени между взятием крови и ее центрифугированием не превышал 30 мин. Плазму крови отделяли центрифугированием на 3 000 об./мин в течение 10 мин. Суть анализа состоит в

прямом извлечении с помощью химической процедуры высших жирных кислот, альдегидов и спиртов из подлежащего исследованию образца, их разделения на хроматографе в капиллярной колонке высокого разрешения и анализа состава в динамическом режиме на масс-спектрометре. Анализ крови проводили на газовом хроматографе «Agilent 7890» с масс-селективным детектором «Agilent 5975С» («Agilent Technologies», США). Хроматографическое разделение пробы осуществляли на капиллярной колонке с метилсиликоновой привитой фазой HP-5ms («Agilent Technologies», США) длиной 25 м и внутренним диаметром 0,25 мм. Масс-спектрометр снабжен компьютером с соответствующими программами автоматического анализа и обработки данных, позволяющих на основании исходных данных (концентрации микробных маркеров) проводить реконструкцию микробных сообществ. Результаты такой реконструкции представлены в количестве клеток микроорганизмов, эквивалентных концентрации маркеров на мл крови. По данным Осипова Г. А., их сумма представляет собой сумму клеток микроорганизмов, информация о которых дошла до крови – это  $3.3 \cdot 10^9$  кл/мл (для нормы), то есть на порядок меньше, чем, например, в мукозном слое тонкой кишки ( $7.6 \cdot 10^{10}$  кл/г) [29]. Считается, что часть информации о пристеночной микробиоте кишки при выполнении анализа микробных маркеров в крови теряется по сравнению с измерениями микробиоты непосредственно в биоптатах кишечной стенки за счет ухода части отмерших микроорганизмов в фекалии и утилизации части микробных жирных кислот для обновления клеток организма-хозяина [29]. Кроме того, анализ позволяет определить общую микробную нагрузку, уровень ЛПС и плазмалогена.

### **2.2.9. Методы статистического анализа**

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакетов программ прикладного статистического анализа Statistica (Software Inc., США, версия 10.0), Jamovi (The jamovi project, Австралия, версия 2.3.28). Оценка

нормальности распределения в выборках проводилась с помощью теста Шапиро-Уилка. Качественные данные выражали через частоты встречаемости в %. Для описания количественных данных рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение ( $M \pm \sigma$ ) при нормальном распределении; медиану и интерквартильный размах ( $Me [25;75]$ ), если данные не подчинялись нормальному распределению; описание наибольших и наименьших значений выборки. Так как данные внутри групп исследования не подчинялись нормальному распределению, для оценки межгрупповых различий признаков, имеющих непрерывное распределение, применялся критерий Краскела-Уоллиса с post-hoc тестом Данна (Bonferroni-Dunn post hoc test) для трех несвязанных групп. Для оценки качественных данных применялся критерий Пирсона  $\chi^2$  (хи-квадрат) с учетом поправки Йейтса, z-критерий. Анализ зависимости между признаками осуществлялся путем вычисления коэффициента корреляции Спирмена. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы «р» в исследовании оставлял 0.01 для коэффициентов корреляции Спирмена и 0.05 для остальных статистических критериев, что являлось следствием необходимости выделить наиболее значимые коэффициенты корреляции.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1 Анализ некоторых клинических характеристик обследованных лиц

Для решения поставленных задач было обследовано 152 человека, среди которых было 32 (21,1%) мужчины и 120 (78,9%) женщин. Средний возраст обследованных лиц составил  $37,03 \pm 10,09$  лет, при этом самому младшему из них было 18 лет, самому старшему – 60 лет.

Обследованные лица принадлежали к трем группам: пациенты с СХУ, у которых появление симптомов заболевания не было связано с COVID-19 – 54 человека (35,6%), далее в таблицах обозначены как «СХУ»; пациенты с ПКС, соответствующие клиническому определению случая ПКС, данному ВОЗ – 46 человек (30,3%), далее в таблицах обозначены как «ПКС»; практически здоровые лица, у которых отсутствовали симптомы СХУ и ПКС – 52 человека (34,2%), далее в таблицах обозначены как «ЗД». Группы были сопоставимы по возрасту, полу и ИМТ. Медиана продолжительности заболевания в группе СХУ, не связанного с COVID-19, и в группе ПКС статистически значимо различалась ( $p < ,001$ ): в группе СХУ она составила 7,00 [4,01; 13,00] лет, в группе ПКС 1,46 [0,94; 1,76] года (Таблица 7).

Таблица 7 – Клинико-демографическая характеристика обследованных лиц, Ме [25;75]

	СХУ	ПКС	ЗД	p*	p** (СХУ/ ЗД)	p** (ПКС/ ЗД)	p** (СХУ/ ПКС)
n	54	46	52	–	–	–	–
Пол, муж/жен (n/n) (%/%)	11/43 (20,4/79,6)	8/38 (17,4/82,6)	13/39 (25,0/75,0)	0,646 ***	–	–	–
Возраст, лет	37,00 [30,75; 45,25]	35,50 [30,75; 42,50]	35,50 [27,00; 44,75]	0,647	–	–	–



Продолжение таблицы 7

	СХУ	ПКС	ЗД	p*	p** (СХУ/ ЗД)	p** (ПКС/ ЗД)	p** (СХУ/ ПКС)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	22,48 [19,24; 27,56]	23,31 [20,80; 27,58]	21,60 [19,76; 25,29]	0,213	–	–	–
ДЗ, лет	7,00 [4,01; 13,00]	1,46 [0,90; 1,77]	–	<,001	–	–	–
MFI-20 общая астения, балл	19,00 [18,00; 20,00]	17,00 [14,75; 19,00]	7,00 [6,00; 8,00]	<,001	<,001	<,001	0,014
MFI-20 физическая астения, балл	17,00 [15,00; 19,25]	15,00 [13,00; 18,00]	6,00 [5,00; 8,00]	<,001	<,001	<,001	0,085
MFI-20 пониженная активность, балл	18,00 [16,00; 19,25]	15,50 [12,00; 18,25]	7,50 [5,00; 10,75]	<,001	<,001	<,001	0,009
MFI-20 сниженная мотивация, балл	13,5 [11,00; 15,00]	12,00 [8,75; 14,25]	7,00 [5,25; 9,00]	<,001	<,001	<,001	0,046
MFI-20 психическая астения, балл	16,00 [13,00; 18,00]	13,50 [10,00; 16,00]	6,00 [5,00; 9,75]	<,001	<,001	<,001	0,012
HADS депрессия, баллы	10,00 [7,75; 13,00]	8,00 [5,00; 11,00]	3,00 [1,00; 4,00]	<,001	<,001	<,001	0,042
HADS тревога, баллы	10,00 [6,00; 12,00]	10,00 [6,00; 13,00]	5,00 [2,00; 7,00]	<,001	0,001	0,001	0,880
Уровень физической активности, MET-мин/ нед	1857,00 [590,25; 2841,00]	1506,00 [1039,50; 2814,00]	3027,00 [1606,50; 5399,00]	0,007	0,013	0,013	0,965
* – значимость различий при множественном сравнении (критерий Краскела-Уоллиса)							
** – значимость различий при попарном сравнении групп (критерий Данна с поправкой Холма)							
*** – критерий $\chi^2$ с поправкой Йейтса							

*Продолжение таблицы 7*

Примечание – ИМТ – индекс массы тела; ДЗ – длительность заболевания; ЗД – практически здоровые лица; ПКС – постковидный синдром; СХУ – синдром хронической усталости; HADS – Госпитальная шкала тревоги и депрессии; МЕТ – метаболический эквивалент; MFI-20 – шкала оценки астении

Пациенты с СХУ и ПКС характеризовались статистически значимо более высокими баллами по всем доменам шкалы MFI-20, чем здоровые лица. Все здоровые участники исследования имели <12 баллов по каждому домену шкалы MFI-20, что соответствует отсутствию астенического синдрома. Между собой группы пациентов с СХУ и ПКС также значимо отличались: по всем подшкалам MFI-20, кроме подшкалы физической астении, пациенты с СХУ имели более высокий балл.

В соответствии с одинаково выраженным уровнем физической астении в обеих группах пациентов, уровень физической активности по данным опросника IPAQ не отличался между группами СХУ и ПКС, но был статистически значимо ниже, чем в группе здоровых лиц.

Медианы уровней депрессии и тревоги в группах СХУ и ПКС были выше, чем в группе здоровых лиц. Выраженность депрессии была несколько выше в группе СХУ, чем в группе ПКС. В то же время необходимо отметить, что полученные по шкалам тревоги и депрессии значения в обеих группах пациентов соответствовали субклиническому уровню нарушений.

Корреляционный анализ количественных клинико-демографических характеристик, проведенный отдельно в трех группах исследования, показал, что в группе здоровых лиц выраженность депрессии и тревоги не коррелировали друг с другом. В этой группе были обнаружены положительные корреляционные связи между уровнем депрессии и астеническим синдромом по четырем доменам опросника MFI-20 (общая астения, физическая астения, пониженная активность, психическая астения), кроме домена снижение мотивации; между уровнем тревоги и общей астенией; уровнем тревоги и физической астенией, а также

выраженностью психической астении и остальными доменами астении (Таблица 8). В то же время в группах СХУ и ПКС выраженность депрессии и тревоги коррелировали друг с другом; не были выявлены статистически значимые корреляционные связи между уровнем депрессии или тревоги и выраженностью астенического синдрома; психическая астения не коррелировала с выраженностью общей и физической астении (Таблицы 9 и 10). Также нужно отметить отсутствие значимых корреляционных связей между выраженностью депрессии/тревоги/астенического синдрома и возрастом/ИМТ как в группах пациентов, так и в группе здоровых лиц.

Таблица 8 – Корреляционные связи между количественными клинико-демографическими характеристиками в группе здоровых лиц

	Возраст	ИМТ	HADS-D	HADS-A	ОА	ФА	ПАкт	СМ	ПсхА
Возраст		,252	,061	,042	,006	-,196	-,091	-,216	,030
ИМТ	,252		,021	,095	,023	,003	,102	,136	,036
HADS-D	,061	,021		,244	,496*	,373*	,561*	,314	,414*
HADS-A	,042	,095	,244		,612*	,374*	,235	,261	,334
ОА	,006	,023	,496*	,612*		,595*	,612*	,568*	,522*
ФА	-,196	,003	,373*	,374*	,595*		,504*	,563*	,416*
ПАкт	-,091	,102	,561*	,235	,612*	,504*		,729*	,567*
СМ	-,216	,136	,314	,261	,568*	,563*	,729*		,385*
ПсхА	,030	,036	,414*	,334	,522*	,416*	,567*	,385*	

\* – коэффициенты корреляции, значимые на уровне  $p < 0,01$ ;

Примечание – ИМТ – индекс массы тела; ОА – общая астения; ПАкт – пониженная активность; ПсхА – психическая астения; СМ – сниженная мотивация; ФА – физическая астения; HADS-A – подшкала тревожности Госпитальной шкалы тревоги и депрессии; HADS-D – подшкала депрессии Госпитальной шкалы тревоги и депрессии

Таблица 9 – Корреляционные связи количественных клинико-демографических характеристик в группе пациентов с синдромом хронической усталости, не связанным с COVID-19

	Возраст	ИМТ	HADS-D	HADS-A	ОА	ФА	ПАкт	СМ	ПсхА	ДЗ
Возраст		,200	-,025	,020	-,015	-,053	,085	-,114	-,090	,261

Продолжение таблицы 9

	Возраст	ИМТ	HADS-D	HADS-A	ОА	ФА	ПАкт	СМ	ПсхА	ДЗ
ИМТ	,200		-,224	,103	,073	-,024	,036	-,037	-,145	,174
HADS-D	-,025	-,224		,379*	,270	,180	,285	,259	,084	,019
HADS-A	,020	,103	,379*		,047	-,132	,033	,098	,126	,087
ОА	-,015	,073	,270	,047		,664*	,503*	,140	,054	,140
ФА	-,053	-,024	,180	-,132	,664*		,398*	,159	,031	,244
ПАкт	,085	,036	,285	,033	,503*	,398*		,411*	,212	,162
СМ	-,114	-,037	,259	,098	,140	,159	,411*		,447*	,101
ПсхА	-,090	-,145	,084	,126	,054	,031	,212	,447*		,019
ДЗ	,261	,174	,019	,087	,140	,244	,162	,101	,019	

\* – коэффициенты корреляции, значимые на уровне  $p < 0,01$ ;

Примечание – ДЗ – длительность заболевания; ИМТ – индекс массы тела; ОА – общая астения; ПАкт – пониженная активность; ПсхА – психическая астения; СМ – сниженная мотивация; ФА – физическая астения; HADS-A – подшкала тревожности Госпитальной шкалы тревоги и депрессии; HADS-D – подшкала депрессии Госпитальной шкалы тревоги и депрессии

Таблица 10 – Корреляционные связи количественных клинико-демографических характеристик в группе пациентов с постковидным синдромом

	Возраст	ИМТ	HADS-D	HADS-A	ОА	ФА	ПАкт	СМ	ПсхА	ДЗ
Возраст		,163	-,052	-,145	-,182	-,157	-,203	-,131	-,165	-,085
ИМТ	,163		-,139	,045	-,322	-,235	-,229	-,169	,044	,021
HADS-D	-,052	-,139		,397*	,313	,267	,196	,373	,157	,134
HADS-A	-,145	,045	,397*		,128	,049	,107	,206	,221	,113
ОА	-,182	-,322	,313	,128		,753*	,463*	,380	,189	,020
ФА	-,157	-,235	,267	,049	,753*		,541*	,358	,316	,102
ПАкт	-,203	-,229	,196	,107	,463*	,541*		,638*	,457*	,117
СМ	-,131	-,169	,373	,206	,380	,358	,638*		,438*	,185
ПсхА	-,165	,044	,157	,221	,189	,316	,457*	,438*		,125
Длит заб	-,085	,021	,134	,113	,020	,102	,117	,185	,125	

\* – коэффициенты корреляции, значимые на уровне  $p < 0,01$ ;

Примечание – ДЗ – длительность заболевания; ИМТ – индекс массы тела; ОА – общая астения; ПАкт – пониженная активность; ПсхА – психическая астения; СМ – сниженная мотивация; ФА – физическая астения; HADS-A – подшкала тревожности Госпитальной шкалы тревоги и депрессии; HADS-D – подшкала депрессии Госпитальной шкалы тревоги и депрессии

При оценке соответствия пациентов с астеническим вариантом ПКС клиническим диагностическим критериям СХУ было установлено, что 21/46 (45,7%) пациентов с ПКС соответствуют всем трем наборам диагностических критериев СХУ. Результаты соответствия каждому из наборов диагностических критериев представлены в Таблице 11.

Таблица 11 – Соответствие пациентов с астеническим вариантом постковидного синдрома клиническим диагностическим критериям синдрома хронической усталости

Наборы диагностических критериев СХУ	CDC, 1994	ССС, 2003	ИОМ/НАМ, 2015
Число пациентов с ПКС, соответствующих данным критериям	30/46 (65,2%)	21/46 (45,7%)	25/46 (54,3%)
Примечание – СХУ – синдром хронической усталости; ПКС – постковидный синдром; СССР 2003 – Критерии Канадского консенсуса 2003 года (Canadian Consensus Criteria); CDC 1994 – модифицированные Критерии Фукуда 1994 года (Fukuda); ИОМ/НАМ 2015 – Критерии института медицины США 2015 года (Institute of Medicine/National Academy of Medicine).			

Модифицированные критерии Фукуда давали наиболее высокое значение распространенности СХУ среди пациентов с астеническим вариантом ПКС (65,2%), в то время как Критерии канадского консенсуса, по-видимому, являлись самыми избирательными, т. к. им соответствовало только 45,7% пациентов с ПКС.

### **3.2 Анализ вариабельности сердечного ритма, систолического и диастолического артериального давления**

Исследование ВСР, ВСАД и ВДАД было проведено 34 пациентам с СХУ, 29 пациентам с ПКС и 32 практически здоровым лицам.

По результатам исследований, для здоровых лиц были характерны близкие значения ВСР во всех трех анализируемых диапазонах частот ( $HF_{CP}$ ,  $LF_{CP}$  и  $VLF_{CP}$ ), что традиционно трактуется как ненапряженный вегетативный баланс, с

равновесием между парасимпатическим ( $HF_{CP}$ ), симпатическим ( $LF_{CP}$ ) и надсегментарным ( $VLF_{CP}$ ) контурами регуляции (Таблица 12). Показатель, рассматриваемый как отражение симпатовагусного баланса ( $LF/HF_{CP}$ ), соответствовал легкой ваготонии [149].

У больных с СХУ, как видно из Таблицы 12, имело место достоверное по сравнению со здоровыми лицами снижение мощности колебаний в диапазонах  $VLF_{CP}$ ,  $LF_{CP}$ ,  $HF_{CP}$ ,  $p \leq ,001$ , что привело к значительному снижению общей мощности спектра колебаний ( $TP_{CP}$ ,  $p=0,001$ ). Наиболее значительное снижение (на 78,3%) отмечено в диапазоне  $HF_{CP}$ , который принято считать вагусной частью спектра, что способствовало смещению симпатовагусного баланса в сторону симпатикотонии, которой соответствовало значение индекса  $LF_{CP}/HF_{CP}$ . Однако, по-видимому, симпатикотония не являлась ярко выраженной, т.к. значение индекса  $LF_{CP}/HF_{CP}$  в группе СХУ статистически значимо не отличалось от группы практически здоровых лиц.

У больных с ПКС был отмечен схожий паттерн изменения ВСР (достоверное по сравнению со здоровыми лицами снижение общей мощности спектра колебаний ( $TP_{CP}$ ,  $p=0,006$ ) за счет снижения мощности колебаний в диапазонах  $LF_{CP}$ ,  $p= 0,027$  и  $HF_{CP}$ ,  $p= 0,012$ ). В то же время изменения в диапазоне  $VLF_{CP}$  были не достоверны, а степень снижения мощности колебаний по другим диапазонам была меньше, чем в группе СХУ. В частности, в диапазоне вагусной части спектра она составила 52,4%. Как и в группе больных с СХУ, значения показателя симпатовагусного баланса (индекс  $LF_{CP} /HF_{CP}$ ) статистически значимо не отличались между группами ПКС и практически здоровых лиц.

Между собой группы пациентов с СХУ и ПКС ни по одному показателю ВСР значимо не различались ( $p>0,05$ ).

Таблица 12 – Характеристика показателей ВСР у обследованных групп, Ме [25;75]

	СХУ	ПКС	ЗД	p*	p** (СХУ/ ЗД)	p** (ПКС/ ЗД)	p** (СХУ/ ПКС)
n	34	29	32				
TP (мс <sup>2</sup> )	852,45 [469,03; 1912,88]	1358,10 [834,15; 2687,15]	2709,05 [1483,38; 4454,36]	<,001	<,001	0,006	0,164
LF (мс <sup>2</sup> )	367,10 [137,45; 635,13]	429,20 [279,65; 867,70]	759,30 [477,33; 2480,68]	<,001	<,001	0,027	0,191
HF (мс <sup>2</sup> )	152,90 [91,93; 284,78]	335,00 [102,45; 717,10]	703,70 [311,00; 1394,80]	<,001	<,001	0,012	0,081
VLF (мс <sup>2</sup> )	256,15 [192,03; 619,38]	469,20 [237,10; 814,60]	727,50 [431,85; 1014,80]	<,001	<,001	0,054	0,092
LF/HF	2,14 [1,20; 4,13]	1,46 [1,02; 4,01]	1,25 [0,71; 2,31]	0,08	–	–	–
<p>* – значимость различий при множественном сравнении (критерий Краскела-Уоллиса)</p> <p>** – значимость различий при попарном сравнении групп (критерий Данна с поправкой Холма)</p> <p>Примечание – ЗД – практически здоровые лица; ПКС – постковидный синдром; СХУ – синдром хронической усталости; HF – мощность спектра в диапазоне высоких частот; LF – мощность спектра в диапазоне низких частот; TP – общая мощность спектра; VLF – мощность спектра в диапазоне очень низких частот</p>							

При анализе корреляционных взаимосвязей между показателями ВСР и клиническими характеристиками участников исследования, представленными в разделе 3.1, а также с уровнем физической активности (балл по опроснику IPAQ), установлено отсутствие статистически значимых корреляционных связей в группе здоровых лиц; наличие отрицательной связи средней силы между возрастом и LF<sub>CP</sub> в группе больных с ПКС; наличие отрицательной связи средней силы между ИМТ и LF<sub>CP</sub> в группе больных с СХУ (Таблица 13).

Таблица 13 – Статистически значимые корреляционные связи клинических характеристик с показателями вариабельности сердечного ритма при спонтанном дыхании в группах исследования, представлены коэффициенты корреляции (r), значимые на уровне  $p < 0,01$

	Возраст	ИМТ	HADS-D	HADS-A	ОА	ФА	ПАкт	СМ	ПсхА	IPAQ	ДЗ
ЗД											
СХУ											
TP <sub>CP</sub>											-,448
LF <sub>CP</sub>		-,462									-,481
ПКС											
LF <sub>CP</sub>	-,477										
Примечание – ДЗ – длительность заболевания; ЗД – здоровые лица; ИМТ – индекс массы тела; ОА – общая астения; Пакт – пониженная активность; ПКС – постковидный синдром; ПсхА – психическая астения; СМ – сниженная мотивация; СР – сердечный ритм; СХУ – синдром хронической усталости; ФА – физическая астения; HADS-A – подшкала тревожности Госпитальной шкалы тревоги и депрессии; HADS-D – подшкала депрессии Госпитальной шкалы тревоги и депрессии; LF – мощность спектра в диапазоне низких частот; TP – общая мощность спектра											

Однако наибольший интерес представляли отрицательные связи средней силы в группе СХУ между длительностью заболевания и TP<sub>CP</sub>; длительностью заболевания и LF<sub>CP</sub> (Таблица 13). С целью оценки значения для данных связей в отдельности симпатической и парасимпатической активности вегетативной нервной системы, которые могут перекрываться в диапазоне LF<sub>CP</sub> при дыхании со спонтанной частотой, было проведено исследование ВСП при выполнении проб с фиксированной частотой дыхания (см. раздел 3.3).

Как показали результаты (Таблица 14), достоверных отличий между параметрами, характеризующими ВСАД и ВДАД при дыхании со спонтанной частотой, в анализируемых группах установлено не было ( $p > 0,05$ ).



Таблица 14 – Характеристика показателей variability систолического артериального давления и диастолического артериального давления в группах исследования, Me [25;75]

	СХУ	ПКС	ЗД	p
n	34	29	32	
<b>ВСАД</b>				
TP (мм рт. ст. <sup>2</sup> )	50,15 [23,38; 66,78]	42,20 [26,85; 65,80]	41,35 [22,15; 63,15]	0,763
LF (мм рт. ст. <sup>2</sup> )	13,95 [6,45; 21,85]	13,50 [8,80; 23,30]	9,50 [6,30; 19,68]	0,550
HF (мм рт. ст. <sup>2</sup> )	7,80 [4,38; 16,73]	8,40 [3,60; 11,45]	8,50 [4,48; 14,28]	0,987
VLF (мм рт. ст. <sup>2</sup> )	20,30 [10,08; 31,83]	17,50 [7,80; 29,60]	12,90 [5,63; 33,60]	0,388
LF/HF	1,63 [0,77; 2,43]	1,79 [1,20; 2,92]	1,11 [0,65; 2,85]	0,314
<b>ВДАД</b>				
TP (мм рт. ст. <sup>2</sup> )	12,95 [7,38; 25,28]	12,80 [8,05; 25,35]	11,75 [7,60; 20,53]	0,738
LF (мм рт. ст. <sup>2</sup> )	5,15 [2,93; 7,98]	5,30 [3,15; 8,70]	4,45 [2,25; 7,90]	0,882
HF (мм рт. ст. <sup>2</sup> )	1,50 [0,90; 2,15]	1,10 [0,70; 2,50]	1,45 [0,70; 2,68]	0,945
VLF (мм рт. ст. <sup>2</sup> )	5,75 [3,03; 12,15]	6,20 [2,80; 13,15]	4,45 [2,83; 13,48]	0,882
LF/HF	3,39 [1,84; 5,53]	3,91 [2,35; 6,83]	3,02 [2,17; 5,74]	0,885
* – значимость различий при множественном сравнении (критерий Краскела-Уоллиса)				
Примечание – ВДАД – variability диастолического артериального давления; ВСАД – variability систолического артериального давления; ЗД – практически здоровые лица; ПКС – постковидный синдром; СХУ – синдром хронической усталости; HF – мощность спектра в диапазоне высоких частот; LF – мощность спектра в диапазоне низких частот; TP – общая мощность спектра; VLF – мощность спектра в диапазоне очень низких частот				

### **3.3 Влияние дыхания с фиксированной частотой (12 и 6 дыхательных циклов в минуту) на variability сердечного ритма и артериального давления**

Пробы с фиксированной частотой дыхания 12 и 6 дыхательных циклов в минуту (12Д и 6Д) были проведены 34 пациентам с СХУ, 29 пациентам с ПКС и 32 практически здоровым лицам.

В ходе пробы 12Д было отмечено значительное изменение спектра колебаний СР и АД (Таблицы 15, 16 и 17).

Таблица 15 – Динамика показателей вариабельности сердечного ритма, вариабельности систолического артериального давления, вариабельности систолического артериального давления и вариабельности ритма дыхания в пробе с фиксированной частотой дыхания 12 дыхательных циклов в минуту у практически здоровых лиц, Me [25;75]

	ЗД исходное состояние	ЗД во время пробы	p
n	32	32	
<b>ВСП</b>			
TP (мс <sup>2</sup> )	2709,05 [1483,38; 4454,36]	1682,35 [1120,95; 3607,90]	0,012
LF (мс <sup>2</sup> )	759,30 [477,33; 2480,68]	402,7 [237,35; 908,75]	< ,001
HF (мс <sup>2</sup> )	703,70 [311,00; 1394,80]	920,45 [439,75; 2023,70]	0,019
<b>ВСАД</b>			
TP (мм рт. ст. <sup>2</sup> )	41,35 [22,15; 63,15]	33,00 [18,85; 49,18]	0,531
LF (мм рт. ст. <sup>2</sup> )	9,50 [6,30; 19,68]	5,75 [3,70; 10,85]	0,002
HF (мм рт. ст. <sup>2</sup> )	8,50 [4,48; 14,28]	13,80 [8,38; 22,50]	< ,001
<b>ВДАД</b>			
TP (мм рт. ст. <sup>2</sup> )	11,75 [7,60; 20,53]	9,35 [4,63; 14,55]	0,224
LF (мм рт. ст. <sup>2</sup> )	4,45 [2,25; 7,90]	2,70 [1,73; 4,70]	0,005
HF (мм рт. ст. <sup>2</sup> )	1,45 [0,70; 2,68]	1,45 [0,93; 3,15]	0,057
<b>Вариабельность ритма дыхания</b>			
TP (л/мин <sup>2</sup> )	576,10 [418,93; 809,75]	1303,65 [683,95; 2337,68]	< ,001
LF (л/мин <sup>2</sup> )	39,45 [13,33; 105,73]	45,20 [22,50; 75,28]	0,708
HF (л/мин <sup>2</sup> )	449,85 [309,00; 569,55]	1189,25 [645,40; 2238,68]	< ,001
Примечание – ВДАД – вариабельность диастолического артериального давления; ВСАД – вариабельность систолического артериального давления; ВСП – вариабельность сердечного ритма; ЗД – практически здоровые лица; HF – мощность спектра в диапазоне высоких частот; LF – мощность спектра в диапазоне низких частот; TP – общая мощность спектра			

Во всех группах обследованных выявлено снижение мощности спектра ВСП в диапазоне LF<sub>CP</sub> и увеличение в диапазоне HF<sub>CP</sub>. Важно отметить, что при проведении пробы 12Д во всех группах участников исследования происходило достоверное изменение мощности спектра вариабельности ритма дыхания, характеризующееся изолированным выраженным увеличением мощности в диапазоне HF с формированием четкого пика, соответствующего частоте дыхания,

что подтверждает обусловленность смещения мощности спектра ВСП в диапазон высокочастотных колебаний дыхательной модуляцией СР (эфферентным звеном которой служит блуждающий нерв).

Таблица 16 – Динамика показателей variability сердечного ритма, variability систолического артериального давления, variability систолического артериального давления и variability ритма дыхания в пробе с фиксированной частотой дыхания 12 дыхательных циклов в минуту в группе пациентов с синдромом хронической усталости, Me [25;75]

	СХУ исходное состояние	СХУ во время пробы	p
n	34	34	
<b>ВСП</b>			
TP (мс <sup>2</sup> )	852,45 [469,03; 1912,88]	998,90 [573,93; 1729,15]	0,288
LF (мс <sup>2</sup> )	367,10 [137,45; 635,13]	226,55 [140,28; 399,68]	0,010
HF (мс <sup>2</sup> )	152,90 [91,93; 284,78]	399,15 [162,38; 529,75]	< ,001
<b>ВСАД</b>			
TP (мм рт. ст. <sup>2</sup> )	50,15 [23,38; 66,78]	49,30 [24,85; 65,45]	0,521
LF (мм рт. ст. <sup>2</sup> )	13,95 [6,45; 21,85]	11,90 [5,93; 21,33]	0,156
HF (мм рт. ст. <sup>2</sup> )	7,80 [4,38; 16,73]	14,74 [6,08; 32,05]	< ,001
<b>ВДАД</b>			
TP (мм рт. ст. <sup>2</sup> )	12,95 [7,38; 25,28]	12,35 [7,48; 22,78]	0,388
LF (мм рт. ст. <sup>2</sup> )	5,15 [2,93; 7,98]	4,10 [2,13; 6,90]	0,026
HF (мм рт. ст. <sup>2</sup> )	1,50 [0,90; 2,15]	3,35 [1,45; 5,83]	< ,001
<b>Вариабельность ритма дыхания</b>			
TP (л/мин <sup>2</sup> )	703,00 [523,63; 1122,15]	1763,45 [1247,75; 2613,40]	< ,001
LF (л/мин <sup>2</sup> )	32,65 [11,20; 101,05]	51,10 [34,28; 81,90]	0,804
HF (л/мин <sup>2</sup> )	560,85 [421,90; 769,85]	1692,00 [1154,40; 2413,70]	< ,001
Примечание – ВДАД – variability диастолического артериального давления; ВСАД – variability систолического артериального давления; ВСП – variability сердечного ритма; СХУ – синдром хронической усталости; HF – мощность спектра в диапазоне высоких частот; LF – мощность спектра в диапазоне низких частот; TP – общая мощность спектра			

Снижение общей мощности спектра ВСП было выявлено только в группе здоровых лиц, где оно было в основном обусловлено исключением вклада колебаний в диапазоне VLF, которые не могут быть оценены во время короткой

записи сигнала во время пробы (в течение 2 минут). Общая мощность спектра ВСАД и ВДАД не изменилась ни в одной группе, однако схожая с ВСП динамика (снижение мощности LF, увеличение мощности HF) была характерна для ВСАД и ВДАД в группе здоровых лиц, что отражает вовлечение в норме барорецепторного механизма в формирование ВАД. В то же время у пациентов с СХУ не происходило достоверного снижения мощности спектра ВСАД (а у пациентов с ПКС – мощности ВСАД и ВДАД) в диапазоне LF.

Таблица 17 – Динамика показателей variability сердечного ритма, variability систолического артериального давления, variability систолического артериального давления и variability ритма дыхания в пробе с фиксированной частотой дыхания 12 дыхательных циклов в минуту в группе пациентов с постковидным синдромом, Me [25;75]

	ПКС исходное состояние	ПКС во время пробы	p
n	29	29	
ВСП			
TP (мс <sup>2</sup> )	1358,10 [834,15; 2687,15]	1506,80 [948,90; 2410,35]	0,370
LF (мс <sup>2</sup> )	429,20 [279,65; 867,70]	272,60 [198,90; 329,50]	<,001
HF (мс <sup>2</sup> )	335,00 [102,45; 717,10]	564,50 [253,85; 1095,35]	0,004
ВСАД			
TP (мм рт. ст. <sup>2</sup> )	42,20 [26,85; 65,80]	42,40 [26,00; 97,60]	0,673
LF (мм рт. ст. <sup>2</sup> )	13,50 [8,80; 23,30]	9,60 [4,75; 23,10]	0,364
HF (мм рт. ст. <sup>2</sup> )	8,40 [3,60; 11,45]	12,80 [6,40; 35,80]	<,001
ВДАД			
TP (мм рт. ст. <sup>2</sup> )	12,80 [8,05; 25,35]	13,90 [7,15; 20,60]	0,905
LF (мм рт. ст. <sup>2</sup> )	5,30 [3,15; 8,70]	4,10 [1,85; 8,15]	0,218
HF (мм рт. ст. <sup>2</sup> )	1,10 [0,70; 2,50]	2,60 [1,00; 6,40]	0,001
Вариабельность ритма дыхания			
TP (л/мин <sup>2</sup> )	722,90 [480,45; 993,45]	1647,10 [1020,70; 3323,25]	<,001
LF (л/мин <sup>2</sup> )	20,60 [7,20; 182,80]	57,50 [27,90; 112,10]	0,112
HF (л/мин <sup>2</sup> )	481,80 [350,90; 951,95]	1591,30 [988,10; 3197,25]	<,001
Примечание – ВДАД – variability диастолического артериального давления; ВСАД – variability систолического артериального давления; ВСП – variability сердечного ритма; СХУ – синдром хронической усталости; HF – мощность спектра в диапазоне высоких частот; LF – мощность спектра в диапазоне низких частот; TP – общая мощность спектра			

При проведении пробы 12Д сохранялись выявленные в покое различия в отношении основных компонентов спектра мощности ВСР между группами СХУ и здоровых лиц; однако в группе пациентов с ПКС увеличение мощности колебаний в диапазоне  $HF_{CP}$  привело к исчезновению отличий значений  $HF_{CP}$  и  $TP_{CP}$  от группы здоровых лиц. В то же время при проведении пробы 12Д между группами пациентов и здоровых лиц появились различия в отношении ВСАД и ВДАД: в частности, больные СХУ и ПКС характеризовались более высокими показателями ВСАД в диапазоне LF (Таблица 18). В группе СХУ также были получены более высокие показатели ВДАД в диапазоне HF. Между группами пациентов с СХУ и ПКС отличия отсутствовали.

Таблица 18 – Сравнение показателей вариабельности сердечного ритма, вариабельности систолического артериального давления, вариабельности диастолического артериального давления при выполнении пробы с фиксированной частотой дыхания 12 дыхательных циклов в минуту между группами исследования, Me [25;75]

	СХУ	ПКС	ЗД	p*	p** (СХУ/ ЗД)	p** (ПКС /ЗД)	p** (СХУ/ ПКС)
n	34	29	32				
<b>BCP</b>							
TP (мс <sup>2</sup> )	998,90 [573,93; 1729,15]	1506,80 [948,90; 2410,35]	1682,35 [1120,95; 3607,90]	0,002	0,001	0,128	0,128
LF (мс <sup>2</sup> )	226,55 [140,28; 399,68]	272,60 [198,90; 329,50]	402,7 [237,35; 908,75]	0,005	0,005	0,047	0,434
HF (мс <sup>2</sup> )	399,15 [162,38; 529,75]	564,50 [253,85; 1095,35]	920,45 [439,75; 2023,70]	0,001	<0,001	0,100	0,100
<b>BCAD</b>							
TP (мм рт. ст. <sup>2</sup> )	49,30 [24,85; 65,45]	42,40 [26,00; 97,60]	33,00 [18,85; 49,18]	0,223	–	–	–

Продолжение таблицы 18

	СХУ	ПКС	ЗД	p*	p** (СХУ/ ЗД)	p** (ПКС /ЗД)	p** (СХУ/ ПКС)
LF (мм рт. ст. <sup>2</sup> )	11,90 [5,93; 21,33]	9,60 [4,75; 23,10]	5,75 [3,70; 10,85]	0,018	0,027	0,046	0,817
HF (мм рт. ст. <sup>2</sup> )	14,74 [6,08; 32,05]	12,80 [6,40; 35,80]	13,80 [8,38; 22,50]	0,972	–	–	–
ВДАД							
TP (мм рт. ст. <sup>2</sup> )	12,35 [7,48; 22,78]	13,90 [7,15; 20,60]	9,35 [4,63; 14,55]	0,071	–	–	–
LF (мм рт. ст. <sup>2</sup> )	4,10 [2,13; 6,90]	4,10 [1,85; 8,15]	2,70 [1,73; 4,70]	0,158	–	–	–
HF (мм рт. ст. <sup>2</sup> )	3,35 [1,45; 5,83]	2,60 [1,00; 6,40]	1,45 [0,93; 3,15]	0,041	0,039	0,190	0,470
* – значимость различий при множественном сравнении (критерий Краскела-Уоллиса)							
** – значимость различий при попарном сравнении групп (критерий Данна с поправкой Холма)							
Примечание – ВДАД – вариабельность диастолического артериального давления; ВСАД – вариабельность систолического артериального давления; ВСР – вариабельность сердечного ритма; ЗД – практически здоровые лица; ПКС – постковидный синдром; СХУ – синдром хронической усталости; HF – мощность спектра в диапазоне высоких частот; LF – мощность спектра в диапазоне низких частот; TP – общая мощность спектра							

Как показали исследования, в группах пациентов (но не в группе здоровых лиц) между некоторыми параметрами ВСР, ВСАД, ВДАД при выполнении теста 12Д и клиническими характеристиками участников исследования существуют тесные корреляционные связи (Таблица 19). При сопоставлении корреляционных связей, выявленных в пробе 12Д, с выявленными ранее при анализе записей со спонтанной частотой дыхания можно отметить сохранение связей возраста (в случае ПКС) и ИМТ (в случае СХУ) с показателями вариабельности – однако при смещении парасимпатического компонента вариабельности в область HF, что происходит в пробе 12Д, ассоциация указанных параметров с LF<sub>CP</sub> исчезает, уступая место отрицательным ассоциациям с HF<sub>ДАД</sub> и HF<sub>САД</sub>, соответственно.

Таблица 19 – Статистически значимые корреляционные связи клинических характеристик с показателями вариабельности сердечного ритма и артериального давления при проведении пробы с фиксированной частотой дыхания 12 дыхательных циклов в минуту в группах исследования, представлены коэффициенты корреляции ( $r$ ), значимые на уровне  $p < 0,01$

	Возраст	ИМТ	HADS-D	HADS-A	ОА	ФА	ПАкт	СМ	ПсхА	ДЗ
ЗД										
–										
СХУ										
HF <sub>САД</sub>		-,442								
TP <sub>CP</sub>					-,444					
HF <sub>CP</sub>					-,522					
ПКС										
HF <sub>ДАД</sub>	-,497									
LF <sub>САД</sub>						,492				,520
Примечание – ДАД – диастолическое артериальное давление; ДЗ – длительность заболевания; ЗД – здоровые лица; ИМТ – индекс массы тела; ОА – общая астения; ПАкт – пониженная активность; ПКС – постковидный синдром; ПсхА – психическая астения; САД – систолическое артериальное давление; СМ – сниженная мотивация; CP – сердечный ритм; СХУ – синдром хронической усталости; ФА – физическая астения; HADS-A – подшкала тревожности Госпитальной шкалы тревоги и депрессии; HADS-D – подшкала депрессии Госпитальной шкалы тревоги и депрессии; HF – мощность спектра в диапазоне высоких частот; LF – мощность спектра в диапазоне низких частот; TP – общая мощность спектра										

В группах СХУ и ПКС была обнаружена связь показателей вариабельности с астеническим синдромом (общая астения и физическая астения), но не с депрессией/тревогой. Стоит отметить, что в группе СХУ такая отрицательная связь была обнаружена для показателя ВСР, характеризующего в данных условиях активность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (HF<sub>CP</sub>), а в группе ПКС – положительная связь для показателя, характеризующего в основном симпатическую вазомоторную активность (LF<sub>САД</sub>). Последний показатель в группе ПКС также коррелировал с длительностью заболевания.

В ходе пробы 6Д также происходило значительное изменение спектра колебаний СР и АД. Во всех группах обследованных лиц (Таблицы 20, 21 и 22) выявлено увеличение общей мощности спектра ВСР и спектральной плотности мощности в диапазоне  $LF_{СР}$ . В группах больных с СХУ и ПКС (но не в группе здоровых лиц) также отмечено увеличение мощности в диапазоне  $HF_{СР}$ . Во всех группах произошло достоверное увеличение общей мощности спектра и мощности в диапазоне LF для ВСАД и ВДАД. В группе ЗД дополнительно отмечено снижение мощности в диапазоне  $HF_{САД}$ . Изменение мощности спектра variability ритма дыхания во всех группах характеризовалось выраженным увеличением общей мощности спектра за счет диапазона LF (при этом мощность в диапазоне HF снижалась), что подтверждает смещение респираторной синусовой аритмии при частоте дыхания 0,1 Гц полностью в зону LF, и может объяснить снижение мощности в диапазоне  $HF_{САД}$  в группе здоровых лиц. В то же увеличение мощности в диапазоне  $HF_{СР}$  в группах СХУ и ПКС может быть связано с увеличением степени выраженности фрагментации сердечного ритма [106].

Таблица 20 – Динамика показателей variability сердечного ритма, variability систолического артериального давления, variability систолического артериального давления и variability ритма дыхания в пробе с фиксированной частотой дыхания 6 дыхательных циклов в минуту у практически здоровых лиц, Me [25;75]

	ЗД исходное состояние	ЗД во время пробы	p
n	32	32	
ВСР			
TP ( $mc^2$ )	2709,05 [1483,38; 4454,36]	7007,30 [4443,65; 14608,75]	<,001
LF ( $mc^2$ )	759,30 [477,33; 2480,68]	6022,40 [3333,65; 11796,05]	<,001
HF ( $mc^2$ )	703,70 [311,00; 1394,80]	442,90 [183,50; 1643,08]	0,203
ВСАД			
TP (мм рт. ст. <sup>2</sup> )	41,35 [22,15; 63,15]	62,90 [39,38; 96,05]	0,004
LF (мм рт. ст. <sup>2</sup> )	9,50 [6,30; 19,68]	39,25 [22,23; 69,70]	<,001
HF (мм рт. ст. <sup>2</sup> )	8,50 [4,48; 14,28]	3,15 [1,93; 6,23]	0,001



## Продолжение таблицы 20

	ЗД исходное состояние	ЗД во время пробы	p
ВДАД			
TP (мм рт. ст. <sup>2</sup> )	11,75 [7,60; 20,53]	15,30 [10,45; 27,23]	0,018
LF (мм рт. ст. <sup>2</sup> )	4,45 [2,25; 7,90]	9,40 [5,05; 20,80]	< ,001
HF (мм рт. ст. <sup>2</sup> )	1,45 [0,70; 2,68]	1,10 [0,70; 3,38]	0,262
Вариабельность ритма дыхания			
TP (л/мин <sup>2</sup> )	576,10 [418,93; 809,75]	701,45 [492,33; 1332,78]	0,018
LF (л/мин <sup>2</sup> )	39,45 [13,33; 105,73]	588,45 [370,00; 937,15]	< ,001
HF (л/мин <sup>2</sup> )	449,85 [309,00; 569,55]	116,55 [61,58; 183,60]	< ,001
Примечание – ВДАД – вариабельность диастолического артериального давления; ВСАД – вариабельность систолического артериального давления; ВСР – вариабельность сердечного ритма; ЗД – практически здоровые лица; HF – мощность спектра в диапазоне высоких частот; LF – мощность спектра в диапазоне низких частот; TP – общая мощность спектра			

Таблица 21 – Динамика показателей вариабельности сердечного ритма, вариабельности систолического артериального давления, вариабельности систолического артериального давления и вариабельности ритма дыхания в пробе с фиксированной частотой дыхания 6 дыхательных циклов в минуту в группе пациентов с синдромом хронической усталости, Me [25;75]

	СХУ исходное состояние	СХУ во время пробы	p
n	34	34	
ВСР			
TP (мс <sup>2</sup> )	852,45 [469,03; 1912,88]	5179,75 [1260,90; 8857,20]	< ,001
LF (мс <sup>2</sup> )	367,10 [137,45; 635,13]	4220,15 [921,70; 6590,25]	< ,001
HF (мс <sup>2</sup> )	152,90 [91,93; 284,78]	249,90 [98,28; 698,98]	0,006
ВСАД			
TP (мм рт. ст. <sup>2</sup> )	50,15 [23,38; 66,78]	77,20 [43,58; 136,63]	< ,001
LF (мм рт. ст. <sup>2</sup> )	13,95 [6,45; 21,85]	53,60 [22,05; 106,18]	< ,001
HF (мм рт. ст. <sup>2</sup> )	7,80 [4,38; 16,73]	5,35 [2,80; 10,85]	0,158
ВДАД			
TP (мм рт. ст. <sup>2</sup> )	12,95 [7,38; 25,28]	21,15 [11,45; 39,48]	0,021
LF (мм рт. ст. <sup>2</sup> )	5,15 [2,93; 7,98]	14,25 [5,23; 26,93]	< ,001
HF (мм рт. ст. <sup>2</sup> )	1,50 [0,90; 2,15]	1,70 [1,10; 2,53]	0,227
Вариабельность ритма дыхания			
TP (л/мин <sup>2</sup> )	703,00 [523,63; 1122,15]	1133,80 [688,13; 1664,75]	0,001
LF (л/мин <sup>2</sup> )	32,65 [11,20; 101,05]	947,55 [591,03; 1304,13]	< ,001
HF (л/мин <sup>2</sup> )	560,85 [421,90; 769,85]	157,40 [91,43; 249,58]	< ,001

## Продолжение таблицы 21

Примечание – ВДАД – вариабельность диастолического артериального давления; ВСАД – вариабельность систолического артериального давления; ВСР – вариабельность сердечного ритма; СХУ – синдром хронической усталости; HF – мощность спектра в диапазоне высоких частот; LF – мощность спектра в диапазоне низких частот; TP – общая мощность спектра

Таблица 22 – Динамика показателей вариабельности сердечного ритма, вариабельности систолического артериального давления, вариабельности систолического артериального давления и вариабельности ритма дыхания в пробе с фиксированной частотой дыхания 6 дыхательных циклов в минуту в группе пациентов с постковидным синдромом, Me [25;75]

	ПКС исходное состояние	ПКС во время пробы	p
n	29	29	
ВСР			
TP (мс <sup>2</sup> )	1358,10 [834,15; 2687,15]	5891,10 [2363,10; 11520,45]	<,001
LF (мс <sup>2</sup> )	429,20 [279,65; 867,70]	4824,30 [1528,40; 9957,70]	<,001
HF (мс <sup>2</sup> )	335,00 [102,45; 717,10]	536,10 [231,55; 1099,25]	0,009
ВСАД			
TP (мм рт. ст. <sup>2</sup> )	42,20 [26,85; 65,80]	84,40 [48,90; 157,35]	<,001
LF (мм рт. ст. <sup>2</sup> )	13,50 [8,80; 23,30]	57,70 [27,30; 122,60]	<,001
HF (мм рт. ст. <sup>2</sup> )	8,40 [3,60; 11,45]	5,20 [2,65; 8,95]	0,060
ВДАД			
TP (мм рт. ст. <sup>2</sup> )	12,80 [8,05; 25,35]	17,90 [12,70; 35,20]	0,010
LF (мм рт. ст. <sup>2</sup> )	5,30 [3,15; 8,70]	12,60 [6,35; 27,00]	<,001
HF (мм рт. ст. <sup>2</sup> )	1,10 [0,70; 2,50]	2,10 [1,40; 3,80]	0,183
Вариабельность ритма дыхания			
TP (л/мин <sup>2</sup> )	722,90 [480,45; 993,45]	1122,20 [724,45; 1865,40]	<,001
LF (л/мин <sup>2</sup> )	20,60 [7,20; 182,80]	933,80 [537,65; 1612,40]	<,001
HF (л/мин <sup>2</sup> )	481,80 [350,90; 951,95]	165,50 [97,20; 214,10]	<,001
Примечание – ВДАД – вариабельность диастолического артериального давления; ВСАД – вариабельность систолического артериального давления; ВСР – вариабельность сердечного ритма; СХУ – синдром хронической усталости; HF – мощность спектра в диапазоне высоких частот; LF – мощность спектра в диапазоне низких частот; TP – общая мощность спектра			

При проведении пробы бД между группами СХУ и здоровых лиц из различий, выявленных при дыхании со спонтанной частотой, сохранялось только различие

мощности спектра в диапазоне  $LF_{CP}$ . В то же время мощность в диапазоне  $HF_{CP}$  (на которую в условиях пробы более не оказывала влияния респираторная синусовая аритмия, т. е. парасимпатическая активность) в данной пробе не отличалась между пациентами с СХУ и здоровыми лицами. При сравнении групп ПКС и здоровых лиц отмечено исчезновение значимых различий в отношении всех параметров ВСР (Таблица 23). Группы пациентов с СХУ и ПКС не отличались между собой.

Таблица 23 – Сравнение показателей variability сердечного ритма, variability систолического артериального давления, variability систолического артериального давления при выполнении пробы с фиксированной частотой дыхания 6 дыхательных циклов в минуту между группами исследования, Me [25;75]

	СХУ	ПКС	Зд	p*	p** (СХУ /ЗД)	p** (ПКС/ ЗД)	p** (СХУ /ПКС)
n	34	29	32				
ВСР							
TP (мс <sup>2</sup> )	5179,75 [1260,90; 8857,20]	5891,10 [2363,10; 11520,45]	7007,30 [4443,65; 14608,75]	0,061	–	–	–
LF (мс <sup>2</sup> )	4220,15 [921,70; 6590,25]	4824,30 [1528,40; 9957,70]	6022,40 [3333,65; 11796,05]	0,034	0,031	0,267	0,329
HF (мс <sup>2</sup> )	249,90 [98,28; 698,98]	536,10 [231,55; 1099,25]	442,90 [183,50; 1643,08]	0,093	–	–	–
ВСАД							
TP (мм рт. ст. <sup>2</sup> )	77,20 [43,58; 136,63]	84,40 [48,90; 157,35]	62,90 [39,38; 96,05]	0,258	–	–	–
LF (мм рт. ст. <sup>2</sup> )	53,60 [22,05; 106,18]	57,70 [27,30; 122,60]	39,25 [22,23; 69,70]	0,166	–	–	–
HF (мм рт. ст. <sup>2</sup> )	5,35 [2,80; 10,85]	5,20 [2,65; 8,95]	3,15 [1,93; 6,23]	0,058	–	–	–
ВДАД							



Продолжение таблицы 24

	Возраст	ИМТ	HADS-D	HADS-A	ОА	ФА	ПАкт	СМ	ПсхА	Длит заб
СХУ										
TR <sub>САД</sub>	,441									
LF <sub>САД</sub>	,452					,443				
TR <sub>СР</sub>		-,452								
LF <sub>СР</sub>		-,486								
TR <sub>ДАД</sub>						,513				
LF <sub>ДАД</sub>						,601				
ПКС										
TR <sub>СР</sub>		-,523								
LF <sub>СР</sub>		-,547								
HF <sub>СР</sub>		-,584								
Примечание – ДАД – диастолическое артериальное давление; ЗД – здоровые лица; ИМТ – индекс массы тела; ОА – общая астения; ПАкт – пониженная активность; ПКС – постковидный синдром; ПсхА – психическая астения; САД – систолическое артериальное давление; СМ – сниженная мотивация; СР – сердечный ритм; СХУ – синдром хронической усталости; ФА – физическая астения; HADS-A – подшкала тревожности Госпитальной шкалы тревоги и депрессии; HADS-D – подшкала депрессии Госпитальной шкалы тревоги и депрессии; LF – мощность спектра в диапазоне низких частот; TR – общая мощность спектра										

Однако наиболее интересна связь выраженности физической астении в группе СХУ с показателями ВСАД и ВДАД в диапазоне LF (в группе ПКС отмечены аналогичные корреляционные связи, однако они не достигали статистической значимости, принятой в данном исследовании ( $p < 0.01$ ), а находилась в диапазоне значимости  $p 0,016-0,04$ ).

Противоположное направление изменений ВСР и ВСАД/ВДАД в пробе 6Д, а также полученный паттерн корреляционных взаимосвязей показателей variability и клинических характеристик позволили предположить вклад нарушенной барорефлекторной регуляции в генез астенического синдрома при СХУ. Вероятно, вклад данного механизма будет особенно значителен в старших возрастных группах.

### 3.4 Характеристика барорефлекторной регуляции

Исследование показателей барорефлекторной регуляции было проведено 34 пациентам с СХУ, 29 пациентам с ПКС и 32 практически здоровым лицам.

Анализ BRS методом последовательностей показал, что у больных с СХУ по сравнению с группой здоровых лиц данный показатель достоверно снижен как в случаях повышения, так и в случаях снижения АД, а у больных с ПКС – только в случаях снижения АД (Таблица 25). В то же время BEI статистически значимо не отличался между группами.

Таблица 25 – Сравнение показателей барорефлекторной регуляции при дыхании со спонтанной частотой и в пробах с фиксированной частотой дыхания (12 и 6 дыхательных циклов в минуту) методом последовательностей и спектральным методом между группами пациентов и практически здоровых лиц, Me [25;75]

	СХУ	ПКС	ЗД	p*	p** (СХУ/ ЗД)	p** (ПКС/ ЗД)	p** (СХУ/ ПКС)
n	34	29	32				
BRSup (мс/мм рт. ст.)	4,42 [2,88; 6,28]	5,91 [3,54; 7,92]	7,40 [4,90; 14,03]	0,001	<0,001	0,131	0,131
BRSdown (мс/мм рт. ст.)	4,85 [2,93; 7,42]	5,24 [3,97; 8,48]	9,15 [6,42; 12,01]	<0,001	<0,001	0,006	0,317
BRSmean (мс/мм рт. ст.)	4,60 [3,12; 6,40]	5,99 [3,88; 8,48]	8,45 [5,25; 13,40]	<0,001	<0,001	0,048	0,153
BEIup (%)	0,57 [0,43; 0,80]	0,64 [0,44; 0,78]	0,70 [0,56; 0,88]	0,047	0,059	0,127	0,693
BEIdown (%)	0,45 [0,37; 0,62]	0,44 [0,29; 0,77]	0,49 [0,36; 0,82]	0,685	–	–	–
BRS_LF (мс/мм рт. ст.)	5,77 [4,01; 6,82]	6,19 [3,91; 7,67]	9,75 [7,24; 12,58]	<0,001	<0,001	0,001	0,359
BRS_HF (мс/мм рт. ст.)	4,58 [2,97; 6,47]	6,07 [3,28; 8,26]	8,48 [5,46; 14,94]	<0,001	<0,001	0,035	0,129
BRS_LF12 (мс/мм рт. ст.)	4,34 [2,99; 6,80]	4,92 [3,93; 6,29]	8,49 [5,75; 10,78]	<0,001	<0,001	0,001	0,672
BRS_HF12 (мс/мм рт. ст.)	8,04 [3,91; 11,86]	8,23 [5,70; 21,31]	12,71 [7,46; 21,01]	0,026	0,021	0,314	0,314

Продолжение таблицы 25

	СХУ	ПКС	ЗД	p*	p** (СХУ/ ЗД)	p** (ПКС/ ЗД)	p** (СХУ/ ПКС)
BRS_LF6 (мс/мм рт. ст.)	7,97 [3,85; 13,44]	8,11 [4,61; 11,54]	13,08 [7,79; 19,82]	0,009	0,018	0,020	0,953
BRS_HF6 (мс/мм рт. ст.)	8,04 [3,91; 11,86]	8,23 [5,70; 21,31]	12,71 [7,46; 21,01]	0,026	0,021	0,314	0,314
<p>* – значимость различий при множественном сравнении (критерий Краскела-Уоллиса)</p> <p>** – значимость различий при попарном сравнении групп (критерий Данна с поправкой Холма)</p> <p>Примечание – ЗД – практически здоровые лица; ПКС – постковидный синдром; СХУ – синдром хронической усталости; BEI – индекс эффективности барорефлекса; BRS – чувствительность спонтанного артериального барорефлекса (для эпизодов срабатывания барорефлекса в ответ на повышение систолического артериального давления – up, снижение – down и суммарно – mean); HF – мощность спектра в диапазоне высоких частот; LF – мощность спектра в диапазоне низких частот</p>							

При оценке BRS спектральным методом с отдельным определением показателя в диапазонах высоких и низких частот (HF и LF) при дыхании со спонтанной частотой, а также в пробах с фиксированной частотой дыхания было установлено, что больные с СХУ имеют достоверно более низкие значения BRS чем здоровые лица во всех диапазонах частот как при спонтанном дыхании, так и в пробах 12Д и 6Д. Больные с ПКС при дыхании со спонтанной частотой также имели достоверно более низкие значения BRS чем здоровые лица в диапазонах LF и HF, однако при проведении проб с фиксированной частотой дыхания более низкие значения сохранялись только в диапазоне LF (Таблица 25).

Анализ динамики BRS при проведении проб с фиксированной частотой дыхания позволил установить, что при проведении пробы 12Д во всех группах происходило достоверное увеличение BRS в диапазоне HF, в то время как в диапазоне LF в группах здоровых лиц и ПКС она снижалась. При проведении пробы 6Д BRS достоверно увеличивалась как в диапазоне HF, так и в диапазоне LF во всех группах исследования (Таблицы 26, 27 и 28).

Таблица 26 – Динамика показателей чувствительности спонтанного артериального барорефлекса в пробах с фиксированной частотой дыхания (12 и 6 дыхательных циклов в минуту) у практически здоровых лиц, Ме [25;75]

	ЗД исходное состояние	ЗД во время проб	p
n	32	32	
12 дыхательных циклов в минуту			
BRS_LF (мс/мм рт. ст.)	9,75 [7,24; 12,58]	8,49 [5,75; 10,78]	0,035
BRS_HF (мс/мм рт. ст.)	8,48 [5,46; 14,94]	12,71 [7,46; 21,01]	0,047
6 дыхательных циклов в минуту			
BRS_LF (мс/мм рт. ст.)	9,75 [7,24; 12,58]	13,08 [7,79; 19,82]	0,002
BRS_HF (мс/мм рт. ст.)	8,48 [5,46; 14,94]	12,71 [7,46; 21,01]	0,047
Примечание – ЗД – практически здоровые лица; BRS – чувствительность спонтанного артериального барорефлекса; HF – мощность спектра в диапазоне высоких частот; LF – мощность спектра в диапазоне низких частот			

Таблица 27 – Динамика показателей чувствительности спонтанного артериального барорефлекса в пробах с фиксированной частотой дыхания (12 и 6 дыхательных циклов в минуту) в группе пациентов с синдромом хронической усталости, не связанным с COVID-19, Ме [25;75]

	СХУ исходное состояние	СХУ во время проб	p
n	34	34	
12 дыхательных циклов в минуту			
BRS_LF (мс/мм рт. ст.)	5,77 [4,01; 6,82]	4,34 [2,99; 6,80]	0,144
BRS_HF (мс/мм рт. ст.)	4,58 [2,97; 6,47]	8,04 [3,91; 11,86]	0,004
6 дыхательных циклов в минуту			
BRS_LF (мс/мм рт. ст.)	5,77 [4,01; 6,82]	7,97 [3,85; 13,44]	<,001
BRS_HF (мс/мм рт. ст.)	4,58 [2,97; 6,47]	8,04 [3,91; 11,86]	0,004
Примечание – СХУ – синдром хронической усталости; BRS – чувствительность спонтанного артериального барорефлекса; HF – мощность спектра в диапазоне высоких частот; LF – мощность спектра в диапазоне низких частот			



Таблица 28 – Динамика показателей чувствительности спонтанного артериального барорефлекса в пробах с фиксированной частотой дыхания (12 и 6 дыхательных циклов в минуту) в группе пациентов с постковидным синдромом, Me [25;75]

	ПКС исходное состояние	ПКС во время проб	p
n	29	29	
12 дыхательных циклов в минуту			
BRS_LF (мс/мм рт. ст.)	6,19 [3,91; 7,67]	4,92 [3,93; 6,29]	0,007
BRS_HF (мс/мм рт. ст.)	6,07 [3,28; 8,26]	8,23 [5,70; 21,31]	0,002
6 дыхательных циклов в минуту			
BRS_LF (мс/мм рт. ст.)	6,19 [3,91; 7,67]	8,11 [4,61; 11,54]	0,001
BRS_HF (мс/мм рт. ст.)	6,07 [3,28; 8,26]	8,23 [5,70; 21,31]	0,002
Примечание – ПКС – постковидный синдром; BRS – чувствительность спонтанного артериального барорефлекса; HF – мощность спектра в диапазоне высоких частот; LF – мощность спектра в диапазоне низких частот			

Исследование корреляционных связей показателей барорефлекторной регуляции с клиническими характеристиками участников исследования позволило выявить следующие значимые корреляции (Таблица 29).

Таблица 29 – Статистически значимые корреляционные связи клинических характеристик с показателями барорефлекторной регуляции в группах исследования, представлены коэффициенты корреляции (r), значимые на уровне  $p < 0,01$

	Возраст	ИМТ	HADS -D	HADS -A	ОА	ФА	ПАкт	СМ	ПсхА	Дли т заб
ЗД										
BRS_HF12	-,452									
BRS_LF6	-,633									
BRS_HF6	-,452									
BRS_LF+HF6	-,520									
СХУ										
BRSup					-,559					
BRSmean					-,546					
BRS_HF					-,576					

Продолжение таблицы 29

	Возраст	ИМТ	HADS -D	HADS -A	ОА	ФА	ПАкт	СМ	ПсхА	Дли т заб
BRS_LF+HF					-,531					
BRS_LF12					-,479					
BRS_HF12	-,444									
BRS_LF6	-,572									
BRS_HF6	-,444									
BRS_LF+HF6	-,533									
ПКС										
BRS_HF12		-,570								
BRS_LF+HF12		-,565								
BRS_HF6		-,570								
BRS_LF+HF6		-,557								
<p>Примечание – ЗД – практически здоровые лица; ИМТ – индекс массы тела; ОА – общая астения; Пакт – пониженная активность; ПКС – постковидный синдром; ПсхА – психическая астения; СМ – сниженная мотивация; СХУ – синдром хронической усталости; ФА – физическая астения; HADS-A – подшкала тревожности Госпитальной шкалы тревоги и депрессии; HADS-D – подшкала депрессии Госпитальной шкалы тревоги и депрессии; BRS – чувствительность спонтанного артериального барорефлекса (для эпизодов срабатывания барорефлекса в ответ на повышение систолического артериального давления – up, снижение – down и суммарно – mean); HF – мощность спектра в диапазоне высоких частот; LF – мощность спектра в диапазоне низких частот</p>										

В группе здоровых лиц в пробе 6Д выявлена отрицательная корреляционная связь BRS (как в высоко-, так и в низкочастотном диапазоне) с возрастом. Такая же связь отмечена для низкочастотного диапазона в пробе 12Д.

В группе больных с СХУ обращала на себя внимание отрицательная связь значения BRS при дыхании со спонтанной частотой с выраженностью общей астении, преимущественно за счет корреляции ее с BRS в эпизодах повышения АД (т. е. степени снижения частоты сердечных сокращений в ответ на повышение АД). Анализ BRS спектральным методом подтвердил данную связь и указал, что ведущее значение в ее генезе принадлежит BRS в диапазоне HF. В пробе 12Д отрицательная связь BRS с общей астенией перемещалась в диапазон LF, а значение BRS в диапазоне HF приобретало отрицательную связь с возрастом.

Отрицательная связь BRS с возрастом в пробе 6Д в группе СХУ соответствовала таковой в группе здоровых лиц.

В группе больных с ПКС отсутствовала корреляция значения BRS с клиническими характеристиками при дыхании со спонтанной частотой. В пробах 12Д и 6Д была выявлена отрицательная связь BRS с ИМТ, преимущественно за счет BRS в диапазоне HF.

### 3.5 Оценка реакции кортизола на пробуждение (англ. cortisol awakening response)

Оценка функции ГГНО на основании определения выраженности реакции кортизола на пробуждение (англ. cortisol awakening response) была проведена 30 пациентам с СХУ, 25 пациентам с ПКС и 28 практически здоровым лицам.

Изучение величины стандартизированных остатков и применение z-критерия с поправкой Бонферрони показало, что среди больных с СХУ статистически значимо чаще, чем среди здоровых лиц, наблюдалось отсутствие физиологического прироста уровня кортизола через 30 минут после пробуждения, составляющего  $\geq 50\%$  от базального значения (Таблица 30).

Таблица 30 – Таблица сопряженности для выявления связи между отсутствием физиологического повышения уровня кортизола слюны через 30 минут после пробуждения и наличием синдрома хронической усталости или постковидного синдрома

		Число лиц с приростом уровня кортизола <50%	Число лиц с приростом уровня кортизола $\geq 50\%$	Всего
ЗД*	Количество	8	20	28
	Ожидаемое количество	13,8	14,2	
	Скорректированный стандартизированный остаток	-2,7	2,7	

Продолжение таблицы 30

		Число лиц с приростом уровня кортизола <50%	Число лиц с приростом уровня кортизола ≥50%	Всего
СХУ**	Количество	21	9	30
	Ожидаемое количество	14,8	15,2	
	Скорректированный стандартизированный остаток	2,8	-2,8	
ПКС***	Количество	12	13	25
	Ожидаемое количество	12,3	12,7	
	Скорректированный стандартизированный остаток	-0,2	0,2	
Всего		41	42	83
<p>*р значение при применении z-критерия с коррекцией Бонферрони 0,041</p> <p>**р значение при применении z-критерия с коррекцией Бонферрони 0,028</p> <p>***р значение при применении z-критерия с коррекцией Бонферрони 1,000</p> <p>Примечание – ЗД – практически здоровые лица; ПКС – постковидный синдром; СХУ – синдром хронической усталости</p>				

По результатам исследования для группы пациентов с СХУ были характерны более высокие значения уровня кортизола слюны при пробуждении, более низкие значения степени прироста уровня кортизола слюны через 30 минут после пробуждения и площади под кривой уровня кортизола относительно его базального уровня (Таблица 31). В то же время больные с ПКС не имели статистически значимых отличий по всем показателям оценки реакции кортизола на пробуждение и суточной динамики кортизола слюны ни от группы здоровых лиц, ни от группы больных с СХУ.

Таблица 31 – Сравнение показателей реакции кортизола на пробуждение и суточной динамики кортизола слюны между группами пациентов и практически здоровых лиц, Me [25;75]

	СХУ	ПКС	ЗД	p*	p** (СХУ/ ЗД)	p** (ПКС/ ЗД)	p** (СХУ/ ПКС)
n	30	25	28				
Уровень кортизола слюны при пробуждении (нмоль/л)	10,81 [7,33; 13,56]	7,28 [5,59; 10,67]	6,60 [4,54; 11,76]	0,026	0,025	0,434	0,154
Уровень кортизола слюны через 30 минут после пробуждения (нмоль/л)	11,55 [7,30; 16,08]	13,00 [10,50; 19,35]	14,15 [9,53; 18,05]	0,254	–	–	–
Уровень кортизола слюны через 60 минут после пробуждения (нмоль/л)	8,10 [6,25; 11,20]	9,70 [7,85; 13,55]	9,30 [5,32; 15,55]	0,409	–	–	–
Уровень кортизола слюны в 22:00-23:00 (нмоль/л)	1,00 [1,00; 2,51]	1,00 [1,00;1,82 ]	1,00 [1,00; 1,00]	0,147	–	–	–
DCS, наклон кривой суточной динамики кортизола (нмоль/л*час)	0,64 [0,37; 0,82]	0,39 [0,25;0,68 ]	0,37 [0,23; 0,70]	0,135	–	–	–
AUCg, площадь под кривой уровня кортизола	624,38 [463,65; 869,89]	654,45 [556,28; 929,10]	685,50 [424,69; 903,68]	0,747	–	–	–
AUCi, площадь под кривой уровня кортизола относительно базальных значений	27,53 [-175,95; 170,36]	156,45 [-0,08; 435,60]	179,18 [91,61; 346,28]	0,013	0,017	0,623	0,059

Продолжение таблицы 31

	СХУ	ПКС	ЗД	p*	p** (СХУ/ ЗД)	p** (ПКС/ ЗД)	p** (СХУ/ ПКС)
СAR <sub>0-30</sub> , динамика уровня кортизола через 30 минут после пробуждения (%)	20,50 [-30,00; 75,50]	54,00 [10,00; 167,00]	73,00 [32,75; 163,25]	0,010	0,010	0,465	0,072
СAR <sub>30-60</sub> , динамика уровня кортизола на отрезке времени 30-60 минут после пробуждения (%)	-26,47 [-9,57; -42,21]	-28,17 [-18,88; -38,28]	-28,65 [-11,54; -45,89]	0,899	–	–	–
Оценка качества ночного сна в ночь перед проведением анализа (балл по ВАШ)	49,50 [30,00; 70,00]	50,00 [40,00; 70,00]	80,00 [73,00; 94,00]	<0,00 1	<0,001	<0,001	0,410
Продолжительность ночного сна в ночь перед проведением анализа (мин)	510 [436; 566]	450 [380; 506]	483 [435; 560]	0,053	–	–	–
Выраженность усталости в день проведения анализа (балл по ВАШ)	67,50 [48,75; 71,25]	60,00 [50,00; 80,00]	30,00 [20,00; 52,50]	<0,00 1	0,001	0,001	0,812
<p>* – значимость различий при множественном сравнении (критерий Краскела-Уоллиса)</p> <p>** – значимость различий при попарном сравнении групп (критерий Данна с поправкой Холма)</p> <p>Примечание – ВАШ – визуальная аналоговая шкала 0-100 баллов; ЗД – практически здоровые лица; ПКС – постковидный синдром; СХУ – синдром хронической усталости</p>							

Оценка качества ночного сна в ночь, предшествующую дню проведения анализа, а также выраженности усталости в день проведения анализа была ожидаемо ниже в группах СХУ и ПКС, по сравнению с группой здоровых лиц.

Для оценки наличия связи возраста, ИМТ, выраженности астенического синдрома, тревоги, депрессии, продолжительности и субъективной оценки качества ночного сна с показателями функции ГГНО был проведен корреляционный анализ в каждой из групп исследования (Таблица 32).

Таблица 32 – Статистически значимые корреляционные связи клинических характеристик с показателями функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси в группах исследования (r). В таблице приведены коэффициенты корреляции, значимые на уровне  $p < 0,01$

	ИМТ	Качество сна, балл по ВАШ	Продолжительность сна, мин
ЗД			
–			
СХУ			
Уровень кортизола слюны через 30 мин после пробуждения		.491	
Уровень кортизола слюны через 60 мин после пробуждения		.485	
AUC <sub>g</sub> , площадь под кривой уровня кортизола		.466	
AUC <sub>i</sub> , площадь под кривой уровня кортизола относительно базальных значений			-.490
CAR <sub>0-30</sub> , динамика уровня кортизола через 30 минут после пробуждения (%)			-.515
ПКС			
AUC <sub>i</sub> , площадь под кривой уровня кортизола относительно базальных значений	-.634		
CAR <sub>0-30</sub> , динамика уровня кортизола через 30 минут после пробуждения (%)	-.519		
* – значимость различий при множественном сравнении (критерий Краскела-Уоллиса)			
** – значимость различий при попарном сравнении групп (критерий Данна с поправкой Холма)			
Примечание – ВАШ – визуальная аналоговая шкала 0-100 баллов; ЗД – практически здоровые лица; ИМТ – индекс массы тела; ПКС – постковидный синдром; СХУ – синдром хронической усталости			

Во всех группах исследования отсутствовали связи между показателями функции ГГНО и возрастом, уровнем тревоги, депрессии, усталости (по всем доменам MFI-20), выраженности усталости в день выполнения анализа. В то же время в группе пациентов с СХУ отмечена положительная корреляция между уровнем кортизола (через 30 минут и через 60 минут после пробуждения) и качеством ночного сна непосредственно перед днем сбора анализа. Представляется важным отметить, что положительный эффект субъективно полноценного ночного сна на функцию ГГНО у больных СХУ нельзя связать с увеличением продолжительности сна – напротив, продолжительность ночного сна перед днем сбора слюны отрицательно коррелировала с выраженностью прироста уровня кортизола через 30 минут после пробуждения (и соответственно с площадью под кривой уровня кортизола относительно базальных значений).

Несмотря на то что в группе пациентов с ПКС не отмечено значимое снижение функции ГГНО, корреляционный анализ позволил выявить отрицательную корреляционную связь между выраженностью реакции кортизола на пробуждение и ИМТ в данной группе.

### **3.6 Изучение состояния эндотелиальной функции сосудов микроциркуляторного русла**

Оценка состояния эндотелиальной функции сосудов микроциркуляторного русла на основании результатов ЛДФ с проведением окклюзионной пробы была выполнена 35 пациентам с СХУ, 30 пациентам с ПКС и 30 практически здоровым лицам.

При анализе эндотелий-зависимой вазодилатации в обеих группах пациентов наблюдались более низкие значения перфузионного показателя постокклюзионной гиперемии  $M_{max}$ , чем в группе практически здоровых лиц, и в группе СХУ это отличие достигало статистической значимости. В группе больных с ПКС было отмечено снижение перфузионного показателя  $M_{min}$  по сравнению с группой



практически здоровых лиц. В то же время между группами пациентов и здоровых лиц отсутствовали достоверные отличия в отношении «временных» показателей реакции постокклюзионной гиперемии ( $T_m$ ,  $T_{1/2}$ ) и выраженности дискомфорта в руке при проведении окклюзионной пробы (Таблица 33).

Таблица 33 – Сравнение показателей окклюзионной пробы между группами пациентов и практически здоровых лиц, Me [25;75]

	СХУ	ПКС	ЗД	$p^*$	$p^{**}$ (СХУ/ ЗД)	$p^{**}$ (ПКС/ ЗД)	$p^{**}$ (СХУ/ ПКС)
n	35	30	30				
Мисх, пф. ед.	5,20 [4,20; 6,50]	5,15 [4,15; 5,90]	5,6 [4,88; 6,48]	0,178	–	–	–
Ммин, пф. ед.	2,80 [1,50; 3,30]	2,55 [1,80; 3,10]	3,05 [2,50; 3,9]	0,014	0,103	0,013	0,307
Ммакс, пф. ед.	12,28 [11,7; 14,00]	13,40 [11,1; 14,60]	14,45 [12,83; 15,68]	0,028	0,034	0,079	0,698
Мвосст, пф. ед.	5,60 [4,10; 6,60]	5,00 [4,00; 6,13]	5,80 [4,45; 6,83]	0,171	–	–	–
$T_m$ , с	14,85 [12,05; 17,60]	13,48 [10,81; 16,68]	15,20 [11,51; 22,64]	0,350	–	–	–
$V_m$ , пф. ед./с	0,69 [0,54; 0,95]	0,77 [0,57; 0,96]	0,69 [0,51; 1,03]	0,611	–	–	–
$T_{1/2}$ , с	13,70 [9,00; 21,20]	12,30 [7,18; 20,70]	14,75 [8,5; 24,00]	0,735	–	–	–
РКК, %	239,57 [204,64; 267,44]	233,56 [213,59; 276,05]	245,28 [210,99; 274,91]	0,732	–	–	–
AUC, пф. ед.*с	asc	100,29 [63,70; 143,78]	94,92 [61,10; 122,13]	100,38 [72,67; 153,58]	0,354	–	–
	l ми н	378,58 [318,28; 515,54]	405,99 [300,00; 487,37]	410,43 [325,07; 506,79]	0,850	–	–
Диском- форт по ВАШ, балл	60,00 [45,00; 75,00]	50,00 [23,75; 70,00]	40,00 [14,50; 70,00]	0,112	–	–	–

## Продолжение таблицы 33

* – значимость различий при множественном сравнении (критерий Краскела-Уоллиса)
** – значимость различий при попарном сравнении групп (критерий Данна с поправкой Холма)
Примечание – ВАШ – визуальная аналоговая шкала 0-100 баллов; ЗД – практически здоровые лица; Мвосст – среднее арифметическое значение перфузии после стабилизации (восстановления) кровотока; Мисх – исходное среднее арифметическое значение перфузии; Ммакс – максимальное среднее арифметическое значение перфузии; Ммин – минимальное среднее арифметическое значение перфузии; пф. ед. – перфузионные единицы; ПКС – постковидный синдром; РКК – резерв капиллярного кровотока; СХУ – синдром хронической усталости; AUC asc – площадь под кривой для восходящей части реактивной постокклюзионной гиперемии; AUC 1 мин – площадь под кривой для первой минуты реактивной постокклюзионной гиперемии; T1/2 – время полувосстановления перфузии; Tм – время до достижения максимальной перфузии; Vм – скорость достижения максимальной перфузии

Анализ взаимосвязей показателей, характеризующих результаты окклюзионной пробы, с показателями ВСР и ВАД позволил выявить следующие корреляционные связи в группах пациентов и контрольной группе (Таблица 34)

В группе здоровых лиц обращало на себя внимание наличие связей выраженности дискомфорта в руке при выполнении окклюзионной пробы с показателями ВАД при спонтанной частоте дыхания и при выполнении пробы 12Д.

Таблица 34 – Корреляционные связи между показателями окклюзионной пробы и показателями вариабельности сердечного ритма и артериального давления в группах пациентов и контрольной группе. В таблице приведены коэффициенты корреляции (r), значимые на уровне  $p < 0,01$

	РКК	М мин	T1/2	М исх	М восст	М макс	Tм	Vм	Дис- комфорт	AUC asc	AUC 1 мин
ЗД											
VLF <sub>CP</sub>	.505			-.619							
TP <sub>САД</sub>									.486		
HF <sub>САД</sub>									.651		

## Продолжение таблицы 34

	РКК	М мин	T1/2	М исх	М восст	М макс	T <sub>м</sub>	V <sub>м</sub>	Дис- комфорт	AUC asc	AUC 1 мин
TR <sub>САД_12</sub>									.495		
LF <sub>САД_12</sub>									.470		
HF <sub>САД_12</sub>									.532		
LF <sub>ДАД_6</sub>								.474			
HF <sub>ДАД_6</sub>							-.534	.495			
СХУ											
TR <sub>СР_12</sub>											-.444
TR <sub>СР_6</sub>						-.485					
LF <sub>СР_6</sub>						-.443					
HF <sub>СР_6</sub>				-.479	-.459	-.496					
ПКС											
LF <sub>САД</sub>										-.529	
TR <sub>ДАД</sub>										-.504	-.501
TR <sub>СР_12</sub>	.573										
LF <sub>СР_12</sub>			-.535								-.535
HF <sub>СР_12</sub>	.566										
TR <sub>САД_12</sub>										-.539	-.503
LF <sub>САД_12</sub>						-.530	-.532			-.629	-.645
LF <sub>ДАД_12</sub>											-.500
TR <sub>САД_6</sub>					-.479					-.597	-.608
LF <sub>САД_6</sub>										-.569	-.556
HF <sub>САД_6</sub>										-.599	-.563
<p>Примечание – ДАД – диастолическое артериальное давление; ЗД – практически здоровые лица; Мвосст – среднее арифметическое значение перфузии после стабилизации (восстановления) кровотока; Мисх – исходное среднее арифметическое значение перфузии; Ммакс – максимальное среднее арифметическое значение перфузии; Ммин – минимальное среднее арифметическое значение перфузии; пф. ед. – перфузионные единицы; ПКС – постковидный синдром; РКК – резерв капиллярного кровотока; САД – систолическое артериальное давление; СР – сердечный ритм; СХУ – синдром хронической усталости; AUC asc – площадь под кривой для восходящей части реактивной постокклюзионной гиперемии; AUC 1 мин – площадь под кривой для первой минуты реактивной постокклюзионной гиперемии; HF – мощность спектра в диапазоне высоких частот; LF – мощность спектра в диапазоне низких частот; T1/2 – время полувосстановления перфузии; T<sub>м</sub> – время до достижения максимальной перфузии; TR – общая мощность спектра; V<sub>м</sub> – скорость достижения максимальной перфузии; VLF – мощность спектра в диапазоне очень низких частот</p>											



## Продолжение таблицы 35

	РКК	М мин	T1/2	М исх	М восст	М макс	Tм	Vм	ДКомф	AUC asc	AUC 1 мин
ПКС											
BRSup	.573										
BRSdown	.503										
BRSmean	.585										
BEIup	.573	-.50 8									
BRS_LF+HF	.506										
BRS_LF12						.565					
<p>Примечание – ДКомф – выраженность дискомфорта в руке; ЗД – практически здоровые лица; Mвосст – среднее арифметическое значение перфузии после стабилизации (восстановления) кровотока; Mисх – исходное среднее арифметическое значение перфузии; Mмакс – максимальное среднее арифметическое значение перфузии; Mмин – минимальное среднее арифметическое значение перфузии; пф. ед. – перфузионные единицы; ПКС – постковидный синдром; РКК – резерв капиллярного кровотока; СХУ – синдром хронической усталости; AUC asc – площадь под кривой для восходящей части реактивной постокклюзионной гиперемии; AUC 1 мин – площадь под кривой для первой минуты реактивной постокклюзионной гиперемии; BEI – индекс эффективности барорефлекса; BRS – чувствительность спонтанного артериального барорефлекса (для эпизодов срабатывания барорефлекса в ответ на повышение систолического артериального давления – up, снижение – down и суммарно – mean); HF – мощность спектра в диапазоне высоких частот; LF – мощность спектра в диапазоне низких частот; T1/2 – время полувосстановления перфузии; Tм – время до достижения максимальной перфузии; Vм – скорость достижения максимальной перфузии</p>											

На следующем этапе корреляционного анализа были изучены связи показателей микроциркуляции с клиническими характеристиками лиц, принимавших участие в исследовании (Таблица 36)

Таблица 36 – Корреляционные связи между показателями окклюзионной пробы и клиническими характеристиками пациентов и здоровых лиц. В таблице приведены коэффициенты корреляции (r), значимые на уровне  $p < 0,01$

	РКК	М мин	T1/2	М исх	М восст	М макс	T <sub>м</sub>	V <sub>м</sub>	Дис- комфорт	AUC asc	AUC 1 мин
ЗД											
ИМТ							-.472			-.501	
HADS-D									.536		
ОА						-.475					-.463
ПАкт					-.510						
ПсхА											-.477
СХУ											
ИМТ							-.447	.447			
ОА			.443								
Длит. заб.							-.447	.442			
ПКС											
HADS-A	.495										
<p>Примечание – ЗД – практически здоровые лица; ИМТ – индекс массы тела; Мвосст – среднее арифметическое значение перфузии после стабилизации (восстановления) кровотока; Мисх – исходное среднее арифметическое значение перфузии; Ммакс – максимальное среднее арифметическое значение перфузии; Ммин – минимальное среднее арифметическое значение перфузии; пф. ед. – перфузионные единицы; ОА – общая астения; ПАкт – пониженная активность; ПКС – постковидный синдром; РКК – резерв капиллярного кровотока; СХУ – синдром хронической усталости; AUC asc – площадь под кривой для восходящей части реактивной постокклюзионной гиперемии; AUC 1 мин – площадь под кривой для первой минуты реактивной постокклюзионной гиперемии; HADS-A – подшкала тревожности Госпитальной шкалы тревоги и депрессии; HADS-D – подшкала депрессии Госпитальной шкалы тревоги и депрессии; T1/2 – время полувосстановления перфузии; T<sub>м</sub> – время до достижения максимальной перфузии; V<sub>м</sub> – скорость достижения максимальной перфузии</p>											

В отношении ИМТ в группах практически здоровых лиц и пациентов с СХУ была обнаружена отрицательная связь с временем до достижения максимальной перфузии (T<sub>м</sub>). Анализ частных корреляций позволил установить, что корреляционные связи между ИМТ и V<sub>м</sub>; длительностью заболевания и V<sub>м</sub> являются ложными, т. к. они не оставались значимыми после исключения влияния третьей переменной (T<sub>м</sub>).

В группе здоровых лиц (но не в группах пациентов) была выявлена положительная связь субъективной выраженности дискомфорта в руке при проведении пробы с баллом по подшкале «депрессия» опросника HADS, а также отрицательные связи между выраженностью астении и показателями, характеризующими перфузию тканей в постокклюзионный период.

В группе СХУ выраженность астении коррелировала только с показателем, отражающим скорость возвращения уровня перфузии к исходным значениям при развитии постокклюзионной гиперемии.

В группе ПКС была выявлена только одна значимая корреляционная связь – между РКК, отражающим исходно функционирующее число капилляров и повышающимся при исходных спастических явлениях в микроциркуляторном русле, и баллом по подшкале «тревожность» опросника HADS.

### **3.7 Анализ сывороточных профилей маркерных аутоантител**

Анализ сывороточных профилей маркерных ауто-АТ класса IgG определенной антигенной специфичности, отражающих взаимодействие иммунной системы с клетками разных органов и тканей, был проведен у 27 пациентов с СХУ, 19 пациентов с ПКС и 20 практически здоровых лиц. Все участники не переносили острые инфекционные заболевания на протяжении 3 месяцев, предшествовавших проведению исследования (с целью исключения влияния острого инфекционного процесса на профили маркерных ауто-АТ).

По данным проведенных лабораторных исследований методами ЭЛИ-Нейро-Тест-12 и ЭЛИ-Висцеро-Тест-24, уровень СИР, отражающий общую активность гуморального аутоиммунитета, был выше у пациентов с СХУ и ПКС по сравнению с контрольной группой здоровых лиц (Таблица 37). В то же время, согласно референтным значениям методики исследования, значения СИР (как показателя общего содержания в крови исследуемых естественных ауто-АТ) в подавляющем большинстве случаев во всех трех группах соответствовали снижению общей

активности гуморального звена иммунной системы (поликлональной иммуносупрессии). В группе здоровых лиц отсутствовали значения, соответствующие поликлональной активации иммунной системы, которая была выявлена у некоторых пациентов с СХУ и ПКС.

Таблица 37 – Медианы значения средней индивидуальной иммунореактивности в группах исследования и распределение обследованных лиц по результатам общей оценки иммунного статуса в зависимости от данного значения

	СХУ	ПКС	ЗД	p*	p** (СХУ /ЗД)	p** (ПКС /ЗД)	p** (СХУ/ ПКС)
n	27	19	20				
Норма	9 (33,3%)	6 (31,6%)	4 (20%)				
Иммуно-активация (СИР>-5%)	2 (7,4%)	2 (10,5%)	0				
Иммуно-супрессия (СИР<-25%)	16 (59,3%)	11 (57,9%)	16 (80%)				
СИР, %	-27,00 [-36,00;-12,00]	-29,00 [-35,00;-15,00]	-38,00 [-45,75;-28,50]	0,013	0,017	0,038	0,831
<p>* – значимость различий при множественном сравнении (критерий Краскела-Уоллиса)</p> <p>** – значимость различий при попарном сравнении групп (критерий Данна с поправкой Холма)</p> <p>Примечание – ЗД – практически здоровые лица; ПКС – постковидный синдром; СИР — средняя индивидуальная иммунореактивность; СХУ – синдром хронической усталости</p>							

При анализе наличия корреляционных связей между уровнем СИР и клиническими характеристиками обследованных лиц отдельно в каждой из трех групп была выявлена только одна связь, значимая на уровне  $p < 0.01$  – между уровнем СИР и баллом по подшкале «депрессия» опросника HADS в группе больных СХУ ( $r=0,508$ ;  $p=0,007$ ).

Выходящие за пределы физиологических норм сдвиги сывороточного содержания хотя бы одного из ауто-АТ, отражающие повреждение/изменение



функционального состояния клеток разных органов и тканей и реакцию иммунной системы на эти процессы, обнаружены у 17/20 (85%) здоровых лиц, 17/19 (89,4%) пациентов с ПКС и 23/27 (85,2%) пациентов с СХУ. Медианное число ауто-АТ, по которым наблюдались аномальные значения в ЭЛИ-Висцеро-Тест-24, составило 3,00 [1,25; 5,00] в группе здоровых лиц, 4,0 [1,00; 6,00] в группе ПКС и 2,0 [1,00; 5,00] в группе СХУ. Для нейротропных ауто-АТ (ЭЛИ-Нейро-Тест-12) выходящие за пределы физиологических норм сдвиги сывороточного содержания ауто-АТ были обнаружены у 13/20 (65%) здоровых лиц, 11/19 (57,9%) пациентов с ПКС и 16/27 (59,3%) пациентов с СХУ. Медианное число ауто-АТ с аномальными значениями в ЭЛИ-Нейро-Тест-12 составило 1,00 [0,00; 2,00] в группе здоровых лиц и в группе ПКС; 1,00 [0,00; 1,00] в группе СХУ, достоверных различий между группами не выявлено.

Сравнение групп ПКС и СХУ с группой здоровых лиц в отношении числа пациентов с наличием аномальных отклонений в содержании ауто-АТ к каждому из антигенов, входящих в панели антигенов ЭЛИ-Висцеро-Тест-24 и ЭЛИ-Нейро-Тест-12 позволило выявить, что у пациентов с ПКС достоверно чаще чем в группе здоровых лиц встречались выходящие за пределы физиологических норм отклонения в сывороточном содержании ауто-АТ к мозговому веществу надпочечников (AdrM-D/C),  $p=0,031$  и к тироглобулину (TG),  $p=0,047$ , а у пациентов с СХУ – отклонения в сывороточном содержании ауто-АТ к рецепторам ГАМК (в таблицах – GABA-R),  $p=0,029$ . В то же время отклонения в сывороточном содержании ауто-АТ к мембранному антигену тромбоцитов (TrM) и белку нейрофиламентов (NF-200) встречались достоверно реже ( $p=0,010$  и  $p=0,027$  соответственно) в группе больных СХУ, чем в группе здоровых лиц (Таблица 38). Между собой группы СХУ и ПКС отличались по распространенности отклонений в содержании ауто-АТ к рецепторам ГАМК (GABA-R),  $p=0,006$ , которые чаще регистрировались в группе СХУ, и к глиальному фибриллярному кислому белку (GFAP),  $p=0,008$ , которые чаще регистрировались в группе ПКС. При учете отдельно случаев повышения (но не снижения) содержания ауто-АТ относительно

физиологических значений, статистическая значимость сохранялась только в отношении отклонений в содержании ауто-АТ к рецепторам ГАМК в группе СХУ по сравнению со здоровыми лицами ( $p=0,029$ ) и по сравнению с ПКС ( $p=0,023$ ); и ауто-АТ к глиальному фибриллярному кислому белку между группами СХУ и ПКС ( $p=0,008$ ).

Таблица 38 – Число пациентов с наличием отклонений, выходящих за пределы нормальных значений, в содержании ауто-АТ к антигенам различных органов и тканей в группах пациентов и контрольной группе здоровых лиц по ЭЛИ-Нейро-Тест-12 и ЭЛИ-Висцero-Тест-24

	СХУ	ПКС	ЗД
n	27	19	20
dsDNA	6 (22,2%)	5 (26,3%)	5 (25,0%)
$\beta$ 2-GP	3 (11,1%)	3 (15,8%)	2 (10,0%)
Fc-IgG	2 (7,4%)	1 (5,3%)	3 (15,0%)
Collagen	5 (18,5%)	3 (15,8%)	5 (25,0%)
CoM-02	3 (11,1%)	4 (21,1%)	2 (10,0%)
$\beta$ -AR	4 (14,8%)	5 (26,3%)	4 (20,0%)
TrM-03	0*	1 (5,3%)	5 (25,0%)
ANCA	2 (7,4%)	4 (21,1%)	3 (15,0%)
KiM-S	2 (7,4%)	2 (10,5%)	2 (10,0%)
LuM-S	10 (37,0%)	8 (42,1%)	10 (50,0%)
GaM-02	6 (22,2%)	0	3 (15,0%)
ItM-07	5 (18,5%)	6 (31,6%)	4 (20,0%)
ScM	7 (25,9%)	2 (10,5%)	7 (35,0%)
HeS-08	4 (14,8%)	2 (10,5%)	1 (5,0%)
HMMP	1 (3,7%)	4 (21,1%)	2 (10,0%)
Insulin	3 (11,1%)	3 (15,8%)	1 (5,0%)
Ins-R	1 (3,7%)	2 (10,5%)	1 (5,0%)
TG	4 (14,8%)	4 (21,1%)*	0
TSH-R	2 (7,4%)	5 (26,3%)	2 (10,0%)
AdrM-D/C	5 (18,5%)	8 (42,1%)*	2 (10,0%)
Spr-06	7 (25,9%)	2 (10,5%)	5 (25,0%)
NF200	0*	1 (5,3%)	4 (20,0%)
GFAP	0	5 (26,3%)	3 (15,0%)
S100	1 (3,7%)	2 (10,5%)	2 (10,0%)
MBP	0	3 (15,8%)	3 (15,5%)
V-Ca-Chanel	1 (3,7%)	0	0

## Продолжение таблицы 38

	СХУ	ПКС	ЗД
N-Ach-R	0	0	0
Glu-R	1 (3,7%)	1 (5,3%)	3 (15,0%)
GABA-R	9 (33,0%)*	0	1 (5,0%)
Dopa-R	4 (14,8%)	2 (10,5%)	1 (5,0%)
5HT-R	2 (7,4%)	0	1 (3,6%)
μ-Opioid-R	2 (7,4%)	1 (5,3%)	1 (5,0%)
β-Endorphin	2 (7,4%)	2 (10,5%)	3 (15,0%)
* p<0.05 при сравнении с контрольной группой здоровых лиц			
Примечание – ЗД – практически здоровые лица; ПКС – постковидный синдром; СХУ – синдром хронической усталости. Расшифровка условных обозначений антигенов в панелях ЭЛИ-Висцеро-Тест-24 и ЭЛИ-Нейро-Тест-12 представлена в Таблице 4			

По результату анализа выраженности отклонений в уровнях содержания ауто-АТ от СИР пациента по отношению к каждому из антигенов, используемых в панелях ЭЛИ-Нейро-Тест-12 и ЭЛИ-Висцеро-Тест-24 было установлено, что для больных СХУ характерны более выраженные отклонения в содержании ауто-АТ к рецептору ГАМК чем для здоровых лиц (Таблица 39).

Таблица 39 – Выраженность отклонений в содержании естественных аутоантител разной антигенной специфичности от средней индивидуальной иммунореактивности сыворотки обследуемого лица (%). В таблице приведены медианные значения в группах пациентов и в контрольной группе, Ме [25;75]

	СХУ	ПКС	ЗД	p*	p** (СХУ /ЗД)	p** (ПКС /ЗД)	p** (СХУ/ ПКС)
n	27	19	20				
dsDNA	12,00 [7,00; 14,00]	10,00 [6,00; 14,00]	12,00 [5,25; 14,00]	0,610	–	–	–
β2-GP I	6,00 [3,00; 9,00]	7,00 [5,00; 11,00]	5,00 [3,25; 9,00]	0,345	–	–	–
Fc-IgG	4,00 [2,00; 6,00]	4,00 [2,00; 4,00]	5,50 [2,00; 12,75]	0,369	–	–	–
Collagen	6,00 [2,00; 10,00]	5,00 [2,00; 10,00]	7,00 [4,25; 12,00]	0,517	–	–	–

Продолжение таблицы 39

	CXY	ПКС	ЗД	p*	p** (CXY /ЗД)	p** (ПКС /ЗД)	p** (CXY/ ПКС)
CoM-02	4,00 [1,00; 7,00]	3,00 [1,00; 10,00]	5,50 [2,25; 7,75]	0,597	–	–	–
β1-AR	6,00 [3,00; 9,00]	10,00 [4,00; 12,00]	8,50 [6,26; 10,5]	0,113	–	–	–
TrM-03	5,00 [2,00; 6,00]	4,00 [1,00; 8,00]	5,50 [2,00; 13,5]	0,691	–	–	–
ANCA	3,00 [2,00; 6,00]	4,00 [2,00; 8,00]	5,50 [2,25; 9,75]	0,356	–	–	–
KiM-S	2,00 [0,00; 5,00]	3,00 [1,00; 6,00]	4,50 [2,00; 6,75]	0,136	–	–	–
LuM-S	7,00 [3,00; 19,00]	11,00 [3,00; 30,00]	11,50 [3,50; 21,75]	0,649	–	–	–
GaM-02	6,00 [2,00; 13,00]	4,00 [1,00; 8,00]	7,00 [3,00; 11,75]	0,149	–	–	–
ItM-07	5,00 [3,00; 9,00]	5,00 [2,00; 13,00]	6,50 [1,25; 10,75]	0,908	–	–	–
ScM	8,00 [3,00; 13,00]	6,00 [3,00; 11,00]	9,00 [5,00; 16,00]	0,223	–	–	–
HeS-08	5,00 [2,00; 6,00]	7,00 [2,00; 13,00]	4,50 [2,00; 7,00]	0,550	–	–	–
HMMP	4,00 [1,00; 6,00]	5,00 [2,00; 11,00]	5,00 [3,00; 7,50]	0,346	–	–	–
Insulin	6,00 [2,00; 8,00]	5,00 [2,00; 10,00]	5,50 [3,00; 8,00]	0,989	–	–	–
Ins-R	4,00 [2,00; 8,00]	4,00 [2,00; 9,00]	5,50 [2,00; 9,75]	0,839	–	–	–
TG	3,00 [2,00; 8,00]	6,00 [3,00; 13,00]	6,00 [2,00; 7,75]	0,285	–	–	–
TSH-R	5,00 [3,00; 8,00]	7,00 [4,00; 14,00]	6,00 [2,50; 9,00]	0,325	–	–	–
AdrM-D/C	7,00 [2,00; 12,00]	8,00 [2,00; 21,00]	8,00 [4,50; 10,75]	0,676	–	–	–
Spr-06	5,00 [3,00; 19,00]	4,00 [2,00; 9,00]	6,00 [3,00; 13,50]	0,318	–	–	–
NF200	3,00 [2,00; 7,00]	6,00 [3,00; 8,00]	8,00 [2,25; 11,75]	0,188	–	–	–
GFAP	4,00 [2,00; 7,00]	6,00 [2,00; 13,00]	5,00 [1,25; 10,75]	0,170	–	–	–

## Продолжение таблицы 39

	СХУ	ПКС	ЗД	p*	p** (СХУ /ЗД)	p** (ПКС /ЗД)	p** (СХУ/ ПКС)
S100	5,00 [1,00; 8,00]	2,00 [1,00; 7,00]	3,00 [2,00; 8,00]	0,580	–	–	–
MBP	2,00 [1,00; 3,00]	3,00 [1,00; 6,00]	2,00 [1,00; 7,50]	0,351	–	–	–
V-Ca-Chanel	6,00 [2,00; 8,00]	3,00 [2,00; 5,00]	4,00 [2,00; 6,75]	0,203	–	–	–
N-Ach-R	3,00 [1,00; 6,00]	2,00 [0,00; 5,00]	3,00 [1,25; 5,00]	0,345	–	–	–
Glu-R	4,00 [2,00; 7,00]	4,00 [2,00; 8,00]	6,00 [3,00; 12,50]	0,379	–	–	–
GABA-R	7,00 [3,00; 13,00]	5,00 [3,00; 7,00]	2,50 [1,00; 7,00]	0,017	0,021	0,499	0,104
Dopa-R	4,00 [3,00; 8,00]	4,00 [1,00; 7,00]	4,50 [2,00; 7,75]	0,635	–	–	–
5HT-R	4,00 [3,00; 7,00]	4,00 [1,00; 6,00]	4,00 [2,00; 7,00]	0,403	–	–	–
μ-Opioid-R	4,00 [1,00; 7,00]	2,00 [1,00; 6,00]	3,00 [1,25; 5,00]	0,748	–	–	–
β-Endorphin	5,00 [1,00; 10,00]	4,00 [1,00; 7,00]	3,50 [2,00; 8,75]	0,519	–	–	–
<p>* – значимость различий при множественном сравнении (критерий Краскела-Уоллиса)</p> <p>** – значимость различий при попарном сравнении групп (критерий Данна с поправкой Холма)</p> <p>Примечание – ЗД – практически здоровые лица; ПКС – постковидный синдром; СХУ – синдром хронической усталости. Расшифровка условных обозначений антигенов в панелях ЭЛИ-Висцери-Тест-24 и ЭЛИ-Нейро-Тест-12 представлена в Таблице 4</p>							

В отношении пяти ауто-АТ, для которых были выявлены достоверные отличия между группами исследования по числу лиц с выходящими за пределы физиологических значений сдвигами сывороточного содержания этих ауто-АТ (ауто-АТ к GABA-R, AdrM-D/C, TG, TrM и NF-200, см. Таблицу 38), был проведен анализ связи клинических характеристик обследованных лиц (возраст, ИМТ, уровень депрессии, уровень тревоги, уровень астении по пяти доменам опросника

MFI-20) в каждой из групп исследования с наличием или отсутствием аномальных сдвигов содержания данных ауто-АТ. Достоверные отличия между подгруппами имеющих и не имеющих аномальные отклонения в содержании ауто-АТ были выявлены только для пациентов с СХУ – у тех из них, кто имели аномальные значения содержания ауто-АТ к рецепторам ГАМК, были более выражены физическая астения и депрессия (Таблица 40).

Таблица 40 – Сравнение клинических характеристик пациентов в группе пациентов с синдромом хронической усталости, не связанным с COVID-19, при наличии (+) и отсутствии (-) выходящих за пределы физиологических норм сдвигов сывороточного содержания аутоантител к рецепторам гамма-аминомасляной кислоты

	Ауто-АТ к GABA-R (+)	Ауто-АТ к GABA-R (-)	p
Возраст, лет	35,00 [28,50; 46,50]	36,00 [30,00; 47,00]	0,900
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	18,78 [17,88; 25,51]	22,48 [19,75; 27,31]	0,145
ОА MFI-20, балл	20,00 [19,00; 20,00]	19,00 [17,00; 20,00]	0,095
ФА MFI-20, балл	20,00 [17,50; 20,00]	15,00 [14,50; 18,00]	0,011
ПАкт MFI-20, балл	20,00 [18,00; 20,00]	18,00 [16,00; 19,50]	0,075
СМ MFI-20, балл	14,00 [11,50; 14,50]	12,00 [9,50; 14,00]	0,458
ПсхА MFI-20, балл	14,00 [12,50; 17,00]	15,00 [12,00; 17,00]	0,874
HADS-D, балл	13,00 [11,50; 16,50]	9,50 [7,00; 15,00]	0,027
HADS-A, балл	10,00 [4,00; 10,50]	9,50 [6,00; 12,50]	0,403
<p>Примечание – ауто-АТ – аутоантитела; ИМТ – индекс массы тела; ОА – общая астения; ПАкт – пониженная активность; ПсхА – психическая астения; СМ – сниженная мотивация; ФА – физическая астения; GABA-R – рецепторы гамма-аминомасляной кислоты; HADS-A – подшкала тревожности Госпитальной шкалы тревоги и депрессии; HADS-D – подшкала депрессии Госпитальной шкалы тревоги и депрессии; MFI-20 – шкала оценки астении</p>			

### 3.8 Газовая хромато-масс-спектрометрия микробных маркеров в крови

Определение маркеров микроорганизмов в венозной крови с помощью газовой хромато-масс-спектрометрии по методике Осипова Г. А. было проведено у 27 пациентов с СХУ, 18 пациентов с ПКС и 20 практически здоровых лиц. В результате исследования были определены концентрации маркеров широкого спектра микроорганизмов, общая микробная нагрузка, уровень эндотоксина (ЛПС) и плазмалогена в плазме крови каждого участника исследования.

Полученные данные по содержанию в крови обследованных лиц маркеров различных представителей микрофлоры организма человека представлены в Таблице 41.

Таблица 41 – Медианные уровни содержания маркеров различных представителей микрофлоры организма человека в крови пациентов и здоровых лиц контрольной группы, Me [25;75]

	СХУ	ПКС	ЗД	p*	p** (СХУ /ЗД)	p** (ПКС /ЗД)	p** (СХУ / ПКС)
n	27	18	20				
Микроорганизмы с частотой выявления в популяции >50%							
Actinomyces spp.	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 0,00]	0,798	–	–	–
Actinomyces viscosus	475,00 [347,00; 576,00]	460,50 [365,50; 549,50]	457,00 [358,25; 615,50]	0,912	–	–	–
Alcaligenes spp.	28,00 [13,00; 43,00]	25,50 [8,75; 44,25]	0,00 [0,00; 24,75]	0,015	0,015	0,056	0,679
Bifidobacterium spp.	3597,00 [2773,00; 4430,00]	3980,00 [2873,75; 4954,50]	3879,50 [2203,75; 4367,00]	0,420	–	–	–
Blautia coccoides	0,00 [0,00; 21,00]	0,00 [0,00; 9,00]	0,00 [0,00; 11,75]	0,443	–	–	–

## Продолжение таблицы 41

	СХУ	ПКС	ЗД	p*	p** (СХУ /ЗД)	p** (ПКС /ЗД)	p** (СХУ / ПКС)
<i>Clostridium perfringens</i>	9,00 [5,00; 16,00]	4,50 [3,00; 10,75]	8,00 [2,00; 12,75]	0,161	–	–	–
<i>Clostridium propionicum</i>	82,00 [66,00; 151,00]	84,50 [14,25; 113,25]	43,50 [0,00; 90,25]	0,079	–	–	–
<i>Clostridium ramosum</i>	2127,00 [1717,00; 3787,00]	2555,00 [2144,00; 3068,25]	2715,50 [1643,25; 3599,00]	0,832	–	–	–
<i>Clostridium tetani</i>	293,00 [175,00; 511,00]	322,00 [169,25; 535,75]	301,50 [186,75; 512,75]	0,993	–	–	–
<i>Corynebacterium spp.</i>	37,00 [2,00; 75,00]	92,50 [25,50; 116,50]	65,50 [43,50; 103,25]	0,042	0,100	0,800	0,140
<i>Eggerthella lenta</i>	268,00 [216,00; 312,00]	348,00 [245,00; 409,75]	311,50 [258,25; 417,50]	0,032	0,090	0,820	0,110
<i>Eubacterium spp.</i>	4980,00 [3913,00; 5994,00]	5077,00 [4494,75; 7006,25]	4678,50 [3664,50; 6047,25]	0,544	–	–	–
<i>Fusobacterium spp./Haemophilus spp.</i>	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 0,00]	0,940	–	–	–
<i>Lactobacillus spp.</i>	2427,00 [2093,00; 3147,00]	3047,50 [2122,50; 3706,00]	3383,00 [2561,25; 4001,75]	0,085	–	–	–
<i>Nocardia spp.</i>	407,00 [299,00; 602,00]	350,50 [247,25; 546,50]	406,00 [256,50; 724,75]	0,783	–	–	–
<i>Nocardia asteroides</i>	236,00 [184,00; 350,00]	275,00 [224,50; 452,75]	263,00 [196,00; 348,25]	0,481	–	–	–
<i>Prevotella spp.</i>	25,00 [17,00; 32,00]	23,00 [18,25; 33,00]	21,50 [15,00; 26,75]	0,392	–	–	–
<i>Propionibacterium acnes</i>	5,00 [0,00; 37,00]	24,50 [6,00; 50,75]	17,00 [0,00; 44,25]	0,253	–	–	–



## Продолжение таблицы 41

	СХУ	ПКС	ЗД	p*	p** (СХУ /ЗД)	p** (ПКС /ЗД)	p** (СХУ / ПКС)
Propionibacterium freudenreichii	1728,00 [1087,00; 2069,00]	2323,00 [1452,25; 3057,50]	1914,00 [1427,75; 2323,25]	0,037	0,517	0,517	0,065
Propionibacterium jensenii	40,00 [6,00; 81,00]	66,50 [37,25; 115,75]	62,00 [0,00; 91,75]	0,406	–	–	–
Pseudonocardia spp.	0,00 [0,00;0,00]	0,00 [0,00;0,00]	0,00 [0,00;0,00]	0,652	–	–	–
Rhodococcus spp.	33,00 [22,00; 48,00]	38,50 [24,00; 54,25]	44,50 [33,25; 61,25]	0,144	–	–	–
Ruminicoccus spp.	585,00 [410,00; 856,00]	434,00 [368,50; 703,50]	547,50 [337,25; 809,00]	0,472	–	–	–
Staphylococcus aureus	324,00 [254,00; 362,00]	257,50 [220,75; 313,00]	265,00 [170,50;381, 50]	0,169	–	–	–
Staphylococcus epidermidis	1,00 [0,00; 13,00]	6,50 [0,00; 16,75]	7,50 [0,00;23,50]	0,401	–	–	–
Streptococcus spp.	0,00 [0,00;0,00]	0,00 [0,00;0,00]	0,00 [0,00;0,00]	0,624	–	–	–
Streptococcus mutans	219,00 [153,00; 249,00]	180,50 [121,50; 228,75]	128,00 [100,50;169, 25]	0,002	0,001	0,047	0,271
Streptomyces spp.	168,00 [89,00; 216,00]	176,00 [125,00; 219,25]	153,00 [98,25; 220,25]	0,721	–	–	–
Veillonella spp.	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 0,00]	1,000	–	–	–
Микроорганизмы с частотой выявления в популяции <50%							
Bacillus cereus	0,00 [0,00;0,00]	0,00 [0,00;0,00]	0,00 [0,00;0,00]	0,239	–	–	–
Bacteroides fragilis	0,00 [0,00;0,00]	0,00 [0,00;0,00]	0,00 [0,00;0,00]	1,000	–	–	–
Campylobacter mucosalis	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00;0,00]	0,00 [0,00;0,00]	1,000	–	–	–
Clostridium difficile	0,00 [0,00; 12,00]	0,00 [0,00; 8,50]	7,50 [0,00; 118,25]	0,161	–	–	–

## Продолжение таблицы 41

	СХУ	ПКС	ЗД	p*	p** (СХУ /ЗД)	p** (ПКС /ЗД)	p** (СХУ / ПКС)
<i>Clostridium hystolyticum</i> /Str. pneumonia	0,00 [0,00; 15,00]	0,00 [0,00; 11,75]	0,00 [0,00;0,00]	0,487	–	–	–
<i>Enterococcus</i> spp.	81,00 [41,00; 148,00]	72,00 [26,50; 115,50]	28,50 [9,50;84,25]	0,011	0,010	0,216	0,236
<i>Flavobacterium</i> spp.	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00;0,00]	0,00 [0,00;0,00]	1,000	–	–	–
<i>Helicobacter pylori</i>	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00;0,00]	0,00 [0,00;0,00]	1,000	–	–	–
<i>Kingella</i> spp.	19,00 [0,00; 39,00]	14,00 [0,00; 35,00]	6,00 [0,00; 20,75]	0,208	–	–	–
<i>Acinetobacter</i> spp.	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00;0,00]	0,00 [0,00;0,00]	0,301	–	–	–
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> 17642	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 0,00]	1,000	–	–	–
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> 18623	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 6,75]	0,165	–	–	–
<i>Porphyromonas</i> spp.	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00;0,00]	0,00 [0,00;0,00]	1,000	–	–	–
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00;0,00]	0,024	0,056	1,000	0,056
сем. Enterobacteriaceae (E.coli и др.)	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00;0,00]	0,00 [0,00;0,00]	1,000	–	–	–
В норме не встречаются							
<i>Bacillus megaterium</i>	0,00 [0,00;0,00]	0,00 [0,00;0,00]	0,00 [0,00;0,00]	1,000	–	–	–
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00;0,00]	0,00 [0,00;0,00]	1,000	–	–	–
<i>Streptomyces farmamarensis</i>	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00;0,00]	0,00 [0,00;0,00]	1,000	–	–	–
<i>Mycobacterium</i> spp.	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00;0,00]	0,00 [0,00;0,00]	0,325	–	–	–
<i>Chlamidia trachomatis</i>	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00;0,00]	0,00 [0,00;0,00]	1,000	–	–	–
Общая микробная нагрузка	21282,00 [18532,00; 23760,00]	22348,00 [18813,25; 25956,50]	20734,50 [18230,50; 24177,75]	0,693	–	–	–



Продолжение таблицы 42

	Возраст	ИМТ	HADS-D	HADS-A	ОА	ФА	ПАкт	СМ	ПсхА
СХУ									
Str. mutans					,553				
ПКС									
Alcaligenes spp.		,603				-,632	-,653		
Примечание – ЗД – практически здоровые лица; ИМТ – индекс массы тела; ОА – общая астения; Пакт – пониженная активность; ПКС – постковидный синдром; ПсхА – психическая астения; СМ – сниженная мотивация; СХУ – синдром хронической усталости; ФА – физическая астения; HADS-A – подшкала тревожности Госпитальной шкалы тревоги и депрессии; HADS-D – подшкала депрессии Госпитальной шкалы тревоги и депрессии									

В то время как в группе здоровых лиц корреляционные связи, значимые на уровне  $p < 0,01$ , выявлены не были, в группе пациентов с СХУ обнаружена положительная связь между уровнем физической астении и уровнем маркеров *Streptococcus mutans*; в группе пациентов с ПКС – положительная связь между ИМТ и уровнем маркеров *Alcaligenes spp.* и отрицательные связи между астенией (подшкалы физическая астения и сниженная активность опросника MFI-20) и уровнем маркеров *Alcaligenes spp.* Однако связь с ИМТ оказалась ложной, т.к. перестала быть значимой после исключения методом частной корреляции влияния связи между уровнем маркеров *Alcaligenes spp.* и физической астенией.

Представляется важным отметить, что во всех трех группах исследования отмечена значимая корреляция (менее сильная в группе здоровых лиц) между уровнем эндотоксина и уровнем маркеров *Alcaligenes spp.* ( $r=0,836$ ,  $p < 0,001$ ;  $r=0,845$ ,  $p < 0,001$ ;  $r=0,486$ ,  $p=0,030$  для групп СХУ, ПКС и ЗД соответственно),

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Объектом нашего исследования стали пациенты молодого и среднего возраста, соответствующие клиническому определению случая ПКС, разработанному ВОЗ в 2021 году, и пациенты молодого и среднего возраста, соответствующие диагностическим критериям СХУ, у которых появление симптомов не было связано с COVID-19. Выбор данных возрастных групп обусловлен тем, что пациенты пожилого и старческого возраста часто страдают хроническими неинфекционными заболеваниями, которые, даже при отсутствии симптомов, отражаются на функционировании регуляторных систем организма (нервной, эндокринной и иммунной) и состоянии эндотелия сосудов микроциркуляторного русла, и потому ограничивали бы интерпретацию выявленных отклонений в группах пациентов, ставя под сомнение их идентификацию как связанных именно с ПКС и СХУ, а не с сопутствующей патологией.

С целью повышения надежности отбора больных в группу СХУ, в нее были включены только пациенты, соответствующие всем трем наборам диагностических критериев СХУ, которые были рекомендованы EUROMENE для применения в исследовательской и клинической практике (CDC 1994, CCC 2003 и IOM/NAM 2015). Важным условием включения больных в группу СХУ в нашем исследовании, примененным с целью обеспечения корректного сопоставления групп пациентов с СХУ и астеническим вариантом ПКС, было отсутствие связи появления симптомов заболевания в группе СХУ с COVID-19. В частности, у 87% пациентов в группе СХУ симптомы заболевания появились до регистрации случаев инфекции COVID-19 на территории России (т. е. до марта 2020 года); остальные 13% пациентов, у которых симптомы появились во время пандемии, не отмечали связи их появления с перенесенной COVID-19.

Демографическая характеристика лиц, включенных к группу СХУ (медиана возраста 37,00 [30,75; 45,25] лет, соотношение женщины/мужчины 3,9:1), соответствовала данным зарубежных эпидемиологических исследований, согласно

которым распространенность и заболеваемость СХУ достигают максимальных значений в возрастной группе 30-50 лет [313, 315] (второй пик заболеваемости, менее значимый, был отмечен в педиатрической практике – 10-19 лет) [313], соотношение женщины/мужчины составляет от 2,5 до 5:1 [163, 313, 315]. Группы здоровых лиц и пациентов с ПКС не отличались от группы СХУ по указанным характеристикам, что позволяло сопоставлять между группами результаты, полученные в ходе проведенных исследований. Медиана ИМТ во всех группах соответствовала нормальным значениям, что позволило исключить влияние на эндотелиальную функцию такого важного фактора риска ее нарушения как ожирение.

Для дальнейшей интерпретации результатов важно отметить, что медиана продолжительности заболевания была значимо больше в группе СХУ, чем в группе ПКС (7,00 [4,01; 13,00] и 1,46 [0,94; 1,76] лет соответственно).

В соответствии с представлением о патологической усталости, усиливающейся после незначительных физических/когнитивных нагрузок как о ключевом симптоме СХУ (т. н. постнагрузочное истощение), пациенты с СХУ в нашем исследовании имели очень высокие баллы по всем доменам шкалы оценки астении MFI-20. Примечательно, что в то время как медиана баллов по всем доменам шкалы MFI-20 в группе здоровых лиц соответствовала отсутствию астенического синдрома (<12 баллов), противоположная ситуация наблюдалась в группе СХУ и ПКС ( $\geq 12$  баллов по всем доменам), что говорит о возможности применения данной шкалы в качестве скрининга на СХУ и ПКС. Структура астенического синдрома по шкале MFI-20 была сходна в обеих группах пациентов и соответствовала литературным данным по СХУ – то есть характеризовалась наиболее выраженными изменениями по подшкалам общая астения и физическая астения, средний балл по каждой из которых у таких пациентов составляет 16-17; более высокой медианой баллов по домену физическая астения, чем по домену психическая астения; наиболее низкой медианой баллов по домену сниженная мотивация [196]. Полученные данные говорят в пользу преимущественно

соматогенной астении у больных с СХУ и ПКС и отсутствия первичных апатии и абулии, характерных для психической патологии.

Также против предположения об аффективных психических расстройствах как о причинах формирования астенического синдрома говорит явное несоответствие между крайне высокой степенью выраженности последнего (баллы по шкале MFI-20) и баллами по подшкалам депрессии и тревоги HADS, которые в обеих группах пациентов соответствовали мягким, субклиническим тревоге/депрессии, характерным в качестве вторичных явлений для любых значительно влияющих на качество жизни хронических заболеваний [13, 16]. Под субклинической депрессией понимают состояние, при котором пациент при наличии некоторых симптомов депрессивного синдрома не соответствует критериям других, более тяжелых расстройств депрессивного спектра, и которое не требует фармакологической терапии [169]. В мета-анализах 2007 и 2021 годов была продемонстрирована эффективность психотерапевтического подхода при субклинической депрессии у взрослых и подростков при сравнении с фармакологическим лечением, что с клинической позиции также подтверждает отсутствие выраженной эндогенной психической патологии при субсиндромальных нарушениях [52, 233].

Были выявлены отличия паттернов корреляционных связей количественных клинико-демографических характеристик между группами пациентов и здоровых лиц и одновременно сходство данных паттернов между группами СХУ и ПКС, что подтверждает точку зрения о клиническом сходстве данных состояний, которой придерживаются многие исследователи и клиницисты, имевшие опыт работы с СХУ до пандемии COVID-19 [107, 180, 329]. Отсутствие корреляционных связей между выраженностью депрессии/тревоги и всеми доменами астении, и наличие положительной связи между выраженностью депрессии и тревоги в группах СХУ и ПКС (противоположная картина наблюдалась в контрольной группе здоровых лиц), говорят в пользу независимости психопатологической симптоматики и астенического синдрома в группах СХУ и ПКС, что отличает этих больных, например, от пациентов с депрессивным расстройством [131, 212]. Интересно

отметить, что возраст и ИМТ не коррелировали с выраженностью тревоги/депрессии/астении ни в одной из групп; это, вероятно, обусловлено тем, что медиана ИМТ во всех группах соответствовала нормальной массе тела, а одним из критериев включения в исследование был возраст  $\leq 60$  лет.

Первой задачей нашего исследования было уточнение, какая доля пациентов с ПКС, предъявляющих жалобы на хроническую усталость, соответствует диагностическим критериям СХУ, применяемым в мировой клинической и исследовательской практике для выявления и верификации случаев СХУ. Данный вопрос имеет большое практическое значение, т.к. в отличие от ПКС, СХУ давно известен клиницистам по всему миру, включен в МКБ с 1969 года, активно изучается с 90-х годов XX века, что привело к созданию в 2021 году международных консенсусных рекомендаций, отражающих современные представления о подходах к терапии данного заболевания, основанных на клиническом опыте экспертов [128, 216]. Таким образом, своевременное выявление случаев СХУ среди пациентов с ПКС должно способствовать обоснованному назначению медикаментозной и немедикаментозной терапии в этой группе пациентов.

Как было указано в обзоре литературы, за всю историю изучения СХУ в мире было разработано более 20 наборов диагностических критериев и стандартных определений случая данного заболевания. Для диагностики СХУ в группе ПКС мы применяли, как и в группе СХУ, не связанного с COVID-19, три набора диагностических критериев, рекомендованных европейскими экспертами в международных консенсусных рекомендациях 2021 года (CDC 1994, CCC 2003 и ЮМ/НАМ 2015). По нашему опыту, критерии Фукуда являются единственными знакомыми на сегодняшний день отечественным клиницистам. В то же время консенсусные рекомендации 2021 года указывают на ряд недостатков критериев CDC 1994, предлагают их модификацию и советуют применять для клинической практики только с целью скрининга с последующим подтверждением диагноза по какому-либо из двух других наборов критериев, указанных выше [128, 216].



Подчеркивается, что критерии IOM/NAM 2015 отличаются наибольшей простотой и рекомендуется для использования врачами первичного звена [128]. В тоже время есть данные о том, что специфичность критериев IOM/NAM 2015 ниже, чем критериев ССС 2003, что может приводить к гипердиагностике СХУ [77]. Принимая во внимание все изложенные выше факты, мы классифицировали как соответствующие критериям СХУ только те случаи, которые соответствовали всем трем наборам диагностических критериев. При таком подходе распространенность СХУ в группе пациентов с астеническим вариантом ПКС составила 45,7%. Сопоставление между собой трех наборов диагностических критериев подтвердило известное для СХУ в допандемийный период соотношение их специфичности [212] – максимальное значение распространенности СХУ было получено при использовании критериев CDC 1994 (65,2%), минимальное – критериев ССС 2003 (45,7%), промежуточное значение – критериев IOM/NAM 2015 (54,3%). Таким образом, ввиду простоты и удобства использования, представляется оптимальным применение критериев IOM/NAM 2015 на уровне первичного звена врачебной медицинской помощи для выявления случаев, подозрительных на СХУ, с подтверждением диагноза по критериям ССС 2003 в сложных случаях. Оценка распространенности СХУ среди пациентов с ПКС, насколько нам известно, впервые проводилась в российской популяции. Однако полученное нами значение оказалось сопоставимым с данными зарубежных авторов. В частности, Mancini и соавт. [320] при использовании критериев CDC 1994 получили соответствие им у 19/41 (46%) пациентов с необъяснимой одышкой >3 месяцев после COVID-19. В исследовании Kedog и соавт. [54] 19/42 (45,2%) пациентов с астеническим вариантом ПКС соответствовали критериям ССС 2003, Legler и соавт. [193] приводят для указанных критериев значение 55/106 (51,9%). По данным Bonilla и соавт. [218] 45/105 (43%) пациентов с ПКС и продолжительностью симптомов более 6 месяцев соответствовали критериям IOM/NAM 2015; Jason и соавт. [173] при использовании данных критериев получили значение 272/465 (58%). Только в одном исследовании проводилось сопоставление разных наборов диагностических

критериев СХУ [269], причем авторы также отдельно анализировали группы ПКС с легкими, умеренными и тяжелыми симптомами (всего 299 пациентов). Примечательно, что в группе пациентов с легкими симптомами ни один человек не соответствовал критериям IOM/NAM 2015 или CCC 2003. В группе с умеренно выраженными симптомами распространенность соответствия данным критериям составила 62,6% и 30,6% соответственно, а в группе с тяжелыми симптомами – 89% и 74,3%. Таким образом, анализ литературы, показавший близкие к полученным нами значения распространенности СХУ среди пациентов с ПКС, свидетельствует о хорошей согласованности наших представлений о ПКС и СХУ с представлениями врачей и исследователей из других стран, несмотря на широко распространенное мнение о крайней неспецифичности, «размытости» клинической картины указанных состояний.

Второй задачей, поставленной в нашем исследовании, было уточнение наличия и характеристика дисфункции вегетативной нервной системы (дизавтономии) при астеническом варианте ПКС и при СХУ, не связанном с COVID-19 [276].

Анализ показателей ВСР позволил выявить, что у больных с СХУ и ПКС, по сравнению со здоровыми лицами, наблюдается достоверное снижение общей мощности спектра ВСР за счет снижения мощности спектра колебаний во всех трех диапазонах (VLF, LF, HF). Наиболее значительное снижение в диапазоне HF в группах СХУ и ПКС говорит о недостаточности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Необходимо подчеркнуть, что параллельное снижение абсолютных значений мощностей в диапазонах LF, HF и VLF не позволяет объяснить выявленные изменения относительной недостаточностью парасимпатического звена регуляции на фоне абсолютной симпатикотонии. Напротив, выявленный паттерн соответствует снижению активности всех контуров регуляции СР, и, являясь, таким образом, паттерном генерализованной регуляторной недостаточности, отражает дисфункцию коммуникативно-регуляторного интегрирующего аппарата организма (по крайней мере вегетативной нервной системы, как одной из трех входящих в его состав

интегрирующих систем – нервной, эндокринной и иммунной). Считается, что данный паттерн ВСР также отражает истощение функциональных резервов организма [22]. В соответствии с этими представлениями и концепцией снижения функциональных резервов и адаптационных возможностей организма как ведущей причины возникновения и развития заболеваний [14], имеются данные о прогностическом значении снижения ВСР в отношении сердечно-сосудистой и общей смертности среди населения в целом, а также в отношении исходов при инсульте, онкологических заболеваниях, критических состояниях и после хирургических вмешательств, проводящихся под общей анестезией [132, 146, 147, 148, 304].

Интерпретация данных литературы относительно выявления указанного паттерна ВСР при СХУ несколько затруднена, т. к. в значительной части работ, посвященных оценке ВСР при СХУ, представлены только относительные (нормализованные) значения мощностей спектра в диапазонах LF и HF или, в случае указания абсолютных значений, отсутствуют данные об общей мощности спектра (TP) и мощности в диапазоне VLF. В одном из четырех исследований, в которых были представлены абсолютные значения TP, LF и HF, у пациентов с СХУ были получены результаты, идентичные с полученными нами: абсолютное снижение TP, LF, HF в группе СХУ по сравнению со здоровыми лицами, однако сами значения TP, LF, HF в группе больных были в 1,5-3 раза выше, чем в нашем исследовании [283]. Во второй работе значения TP, LF и HF у пациентов также были выше, чем в нашем исследовании, а значимые отличия от группы здоровых лиц были получены только для TP [58]. Значения TP, LF, HF и VLF у пациентов с СХУ, близкие к полученным нами, были отмечены в третьем исследовании, однако авторы не выявили значимой разницы показателей с контрольной группой, значения показателей в которой были существенно ниже, чем в группе здоровых лиц в нашем исследовании [57]. Четвертое исследование отличалось условиями проведения: запись показателей ВСР происходила не в течение 5 минут в состоянии бодрствования, а в течение 8-часового ночного сна. Авторы показали

также снижение LF, VLF, TP в группе СХУ, однако значение HF (соответствующее активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы) в период ночного сна не отличалось между больными СХУ и здоровыми лицами [151]. Еще в четырех исследованиях были представлены только абсолютные значения мощности спектра в диапазонах LF и HF. В двух из них оба показателя были значимо ниже, чем в контрольной группе, и близки к полученным нами значениям [262, 306]. В третьем исследовании показатели были существенно выше полученных нами и не отличались от контрольной группы [63]. В четвертом исследовании в группе СХУ значение HF соответствовало полученному нами и было ниже, чем группе здоровых лиц, а значение LF – выше полученного нами и не отличалось от контрольной группы [197]. Одной из причин отличий может являться продолжительность заболевания. Полная картина (снижение мощности по всем диапазонам частот) может формироваться постепенно – в нашем исследовании выраженность снижения TP и LF коррелировала с продолжительностью заболевания. Также важно отметить, что во всех указанных исследованиях критерием включения для пациентов было соответствие только одному набору диагностических критериев СХУ (CDC-1994), который, согласно рекомендациям EUROMENE, может использоваться только в качестве скрининга, т.к. не обозначает в качестве обязательного критерия наличие постнагрузочного истощения (post-exertional malaise, PEM), являющегося одним из ключевых симптомов СХУ, отличающим его от других состояний со схожей клинической картиной [128]. В нашей работе с целью повышения репрезентативности выборки применялись одновременно три набора диагностических критериев, обозначенных в рекомендациях EUROMENE. Применение в будущем данного подхода при исследовании ВСР, как и практика обязательного включения в отчет абсолютных значений общей мощности спектра и мощности спектра по всем диапазонам (HF, LF, VLF), позволят подтвердить значение паттерна генерализованной регуляторной недостаточности как индикатора дезорганизации регуляторной функции вегетативной нервной системы при СХУ.

Полученные нами результаты в отношении отличий параметров ВСР при ПКС от здоровых лиц в целом соответствуют результатам, полученными другими исследователями. По данным Aranyo и соавт. [162] как пациенты с ПКС и синусовой тахикардией со средней частотой сердечных сокращений в течение суток  $>90$  уд/мин, так и пациенты, перенесшие COVID-19 и не испытывающие каких-либо симптомов ПКС, при оценке показателей ВСР в течение 24 часов через 3 месяца после острого эпизода COVID-19 демонстрируют снижение мощности спектра по всем диапазонам (HF, VLF, LF) по сравнению с лицами, не инфицированными ранее SARS-CoV-2. Jiang и соавт. [64] обследовали пациентов также через непродолжительный срок после перенесенного эпизода COVID-19 (4 месяца), контрольной группой служили лица, перенесшие COVID-19 в те же сроки, как и больные с ПКС, но не испытывающие на момент обследования никаких симптомов, и все участники исследования были женского пола. Авторы проводили анализ ВСР в течение 5 минут (так же как и в нашем исследовании), и показали значимое снижение мощности спектра ВСР по всем диапазонам (HF, VLF, LF) в группе пациенток по сравнению с контрольной группой. Mooren и соавт. [74] проводили исследование ВСР в течение 24 часов в группе пациентов с ПКС с большей продолжительностью симптомов (среднее значение 8,4 месяца) и, оценивая мощность спектра по двум диапазонам из трех (LF и HF), получили значимое снижение по сравнению с контрольной группой лиц, не инфицированных SARS-CoV-2 (исторический контроль, 2016 год). Раздельный анализ записи в дневное и ночное время показал, что у пациентов с ПКС не происходит, в отличие от здоровых лиц, физиологического увеличения активности парасимпатической нервной системы (мощности колебаний в диапазоне HF) в ночное время. Acanfora и соавт. [161] также указывают на снижение общей мощности спектра ВСР в течение 24 часов и мощностей в диапазонах VLF и HF (однако не LF) у пациентов с ПКС по сравнению с контрольной группой, однако не приводят данные о длительности ПКС у пациентов и не указывают, были ли контрольной группой поправившиеся после COVID-19 пациенты или неинфицированные лица. Снижение мощности

спектра в диапазоне HF, характеризующем (при условии дыхания с частотой не менее 10 дыхательных циклов/минуту) активность парасимпатического отдела нервной системы, являлось наиболее воспроизводимым результатом. В частности, в исследовании Junior и соавт. [86] у пациентов с ПКС (средняя продолжительность симптомов 3,6 месяца) снижение мощности спектра колебаний было выявлено только в диапазоне HF, но не в диапазонах VLF и LF при анализе VCP в течение 24 часов. Аналогичный результат получили Asarcikli и соавт. [145], в чьем исследовании продолжительность симптомов у пациентов с ПКС составляла 3-4 месяца, а контрольная группа была сформирована из не инфицированных SARS-CoV-2 лиц (исторический контроль) без сердечно-сосудистых заболеваний, которым было выполнено суточное мониторирование ЭКГ в связи с жалобами на сердцебиение. Однако, принимая во внимание наличие жалоб на сердцебиение, нельзя исключить нарушение функции вегетативной нервной системы у лиц контрольной группы в данном исследовании.

Отличительной особенностью нашей работы является обследование пациентов с ПКС в отдаленный период (медиана продолжительности симптомов 17,52 месяцев). Сохранение паттерна снижения как общей мощности спектра VCP, так и составных ее компонентов (максимально выраженное в диапазоне HF), который описан в указанных выше работах у пациентов с ПКС в ранний период, свидетельствует о стойком характере дисавтономии (дисфункции вегетативной нервной системы) при ПКС, и ставит под вопрос доброкачественность и преходящий характер нарушений здоровья у таких пациентов.

Классические работы основателя кардиоритмографического направления в физиологии и патологии адаптации – Р. М. Баевского придают динамике VCP при адаптационных и преднозологических процессах роль универсального показателя, отражающего нейроэндокринные аспекты компенсаторно-приспособительных реакций на любые чрезвычайные или патогенные воздействия [1]. Между тем с современных позиций стоит признать, что категории активации, напряжения и перенапряжения касаются и третьей составляющей коммуникативно-

регуляторного интегрирующего аппарата организма – иммунной системы. При инфекции и воспалении, в том числе и при COVID-19, равно как и при иных инфекционных провокаторах хронической усталости, уместно говорить о гиперстимуляции и перенапряжении иммунной системы, которому способствуют гиперцитокинемия, гипераутоакемия и другие патогенетические звенья инфекционного процесса. Вопрос о перенапряжении иммунной системы как основе преднозологических состояний, по аналогии с концепцией Р. М. Баевского, основанной на изучении стадийности реакций сердечно-сосудистой системы при стрессорной адаптации и дезадаптации, уже поставлен в литературе [34]. Именно как преднозологическое состояние перенапряжения коммуникативно-регуляторного триединого аппарата организма на основе гиперстимуляции иммунной системы трактуется, в частности, аутоиммунный-аутовоспалительный синдром, индуцированный адьювантами (АСИА). Как ПКС, так и СХУ в недавней обобщающей работе Ruiz-Pablos и соавт. [271] характеризуют именно как результат трансформации преморбидного АСИА в сторону индукции дистресс-ассоциированной патологии.

В нашем исследовании связь между показателями ВСР и возрастом была выявлена только в группе ПКС, между показателями ВСР и уровнем физической активности (по опроснику IPAQ) – ни в одной группе. Полученные результаты не согласуются с данными литературы о наличии значимых отрицательных корреляционных связей показателей ВСР с возрастом и уровнем физической активности в т. ч. при обследовании здоровых лиц [256]. Возможно это связано с тем, что медиана возраста во всех трех группах нашего исследования соответствовала четвертой декаде жизни, в то время как наиболее выраженное снижение параметров ВСР происходит на первой-второй декаде [62], а наличие корреляционной связи между субъективным уровнем физической активности (опросник) и параметрами ВСР было ранее установлено Rennie и соавт. [120] в группе мужчин, но не в группе женщин (которые составляли 78,7% среди участников нашего исследования). Таким образом, для оценки уровня физической

активности и сопоставления его с параметрами ВСР в будущем могут быть рекомендованы объективные методы (в частности, акселерометрия), в особенности при включении в исследование пациентов женского пола.

Наличие отрицательной связи между показателями ВСР и ИМТ было выявлено только в группе СХУ. Согласно литературе, в настоящее время имеются противоречивые данные о связи параметров ВСР и ИМТ при обследовании здоровых лиц [166]. Более выраженные различия можно ожидать при сравнении лиц с нормальным ИМТ и ожирением [166], однако в нашем исследовании медиана ИМТ во всех группах соответствовала нормальным значениям.

Выраженность снижения общей мощности спектра ВСР и мощности спектра в диапазоне LF в нашем исследовании коррелировала с длительностью заболевания в группе СХУ, что позволяет предположить прогрессирующий характер регуляторной дисфункции со стороны вегетативной нервной системы при данном заболевании. По данным Моорен и соавт. [74], значимая положительная связь между степенью снижения мощности спектра ВСР в диапазонах LF и HF и длительностью заболевания также характерна для ПКС.

При анализе показателей ВСР при спонтанном дыхании мы не выявили значимых связей между ними и выраженностью ключевого синдрома СХУ и ПКС – астенического, а также с выраженностью тревоги и депрессии. При обзоре литературы нам не удалось обнаружить работы, в которых проводилась оценка наличия корреляционных связей между симптомами пациентов с ПКС и показателями ВСР (LF, HF, VLF, TP). В исследовании Escorihuela и соавт. [263] выраженность снижения HF и LF у пациенток с СХУ коррелировала с выраженностью усталости (по всем доменам опросника FIS-40), тревоги и депрессии (по опроснику HADS), симптомов вегетативной дисфункции (опросник COMPASS-31), снижением качества сна (Питтсбургский опросник), причем сила связи была больше для диапазона HF. В то же время при анализе группы пациентов мужского пола с СХУ этими же авторами было установлено отсутствие отличий показателей ВСР в этой группе от здоровых лиц, и отсутствие значимых



корреляцией в группе пациентов между HF, LF и выраженностью тревоги, депрессии, снижением качества сна, различными доменами усталости (за исключением домена физической усталости) и вегетативными симптомами (за исключением симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта) [63]. Boissoneault и соавт. [89] показали, что выраженность усталости у пациенток с СХУ коррелирует с выраженностью снижения мощности спектра во всех диапазонах (VLF, LF, HF); пациенты мужского пола не включались в исследование. Мы предположили, что отсутствие значимых корреляционных связей в нашем исследовании связано со смешанным составом групп, включавших как мужчин, так и женщин.

Краткосрочная ВАД при спонтанном дыхании в нашем исследовании не отличалась между группами больных и здоровых лиц. Краткосрочная ВАД, обусловленная наличием волн Траубе-Геринга и волн Майера, является значительно менее изученным феноменом, чем ВСР, в т.ч. в связи с малой доступностью оборудования, позволяющего измерять АД при каждом ударе сердца («beat to beat»). Данные по ВАД при СХУ являются противоречивыми: Duprez и соавт. [189] выявили снижение ВСАД и ВДАД (общая мощность спектра, диапазоны LF и HF) у пациентов с СХУ в положении лежа по сравнению с контрольной группой, которые исчезали в ортостазе. Frith и соавт. [160] показали повышение ВДАД (TP, LF и HF) у больных СХУ в положении лежа, а также недостаточное увеличение ВСАД при проведении ортостатической пробы при сравнении с контрольной группой. Согласно Wyller и соавт. [331], у больных СХУ подросткового возраста имелось снижение ВСАД в диапазоне HF, при проведении пробы с отрицательным давлением на нижнюю часть тела (lower body negative pressure testing), являющейся аналогом ортостатической пробы, отличия между группой СХУ и здоровых лиц отсутствовали. Исследование кратковременной ВАД при ПКС ранее не проводилось.

Принимая во внимание факт зависимости распределения мощности спектров ВСР и ВАД по диапазонам от частоты дыхания, мы предположили, что более

точное отображение активности отделов вегетативной нервной системы и обнаружение корреляционных связей показателей ВСП, отражающих активность этих отделов, с симптомами пациентов может быть достигнуто при проведении пробы с фиксированной частотой дыхания 12 дыхательных движений в минуту.

Обоснование данного предположения заключается в следующем. Концепция прямой ассоциации частотных доменов спектров ВСП и ВАД (LF и HF) с симпатическим и парасимпатическим отделами вегетативной нервной системы, соответственно, на сегодняшний день подвергается пересмотру. В качестве альтернативного подхода предложена т. н. двухосцилляторная модель регуляции СР со стороны вегетативной нервной системы, согласно которой паттерны ВСП и ВАД рассматриваются с точки зрения вклада двух основных механизмов, создающих ВСП и ВАД в диапазоне, доступном для анализа при выполнении коротких по длительности записей ЭКГ [140]. Этими механизмами являются респираторная синусовая аритмия (англ. respiratory sinus arrhythmia, RSA) и синусовая аритмия, связанная с активностью медленноволнового (0,1 Гц) осциллятора в сосудодвигательном центре ствола головного мозга и активностью барорецепторов дуги аорты и каротидного синуса (англ. Mayer wave sinus arrhythmia, MWSA) [140]. Так как респираторная синусовая аритмия обусловлена в основном колебаниями тонуса блуждающего нерва во время дыхательного цикла, то частота колебаний данного осциллятора при спокойном дыхании составляет 0,2-0,3 Гц. При снижении частоты дыхания  $<0,15$  Гц отражение респираторной синусовой аритмии переходит в LF диапазон спектра мощности ВСП, и ассоциация между HF диапазоном и активностью парасимпатической нервной системы утрачивается. Таким образом, для адекватной оценки парасимпатического звена вегетативной нервной системы необходимо, чтобы испытуемый во время исследования дышал с частотой дыхания  $>0,15$  Гц (оптимально 0,2 Гц, т. е. 12 дыхательных циклов в минуту) [296]. В таком случае диапазон HF будет отражать респираторную синусовую аритмию (т. е. активность/тонус блуждающего нерва как показатель состояния парасимпатического отдела вегетативной нервной

системы), а диапазон LF – активность автономного осциллятора в сосудодвигательном центре и барорецепторного механизма как основных источников колебаний сердечного ритма и АД в данном диапазоне частот (волны Майера) [65].

Обнаруженное отсутствие снижения мощности спектра ВАД в диапазоне LF при снижении мощности спектра ВСР в данном диапазоне у больных с СХУ и ПКС в ходе пробы 12Д, отличающее их от здоровых лиц, у которых динамика ВАД была схожа с динамикой ВСР (снижение мощности LF, увеличение мощности HF), указывает на повышенную вазомоторную симпатическую активность, обусловленную активностью осциллятора медленноволновых колебаний в нейрональной сети ствола мозга, посылающего импульсы к симпатическим преганглионарным нейронам тораколюмбального отдела спинного мозга, а также позволяет предположить нарушение барорефлекторной функции в группах СХУ и ПКС. Повышенную вазомоторную симпатическую активность у этих пациентов подтверждает появление значимых различий от группы здоровых лиц в отношении ВСАД (повышение мощности спектра колебаний в диапазоне LF).

Проведение пробы 12Д позволило уточнить механизмы, лежащие в основе связей показателей вариабельности с возрастом (в случае ПКС) и ИМТ (в случае СХУ), выявленных при спонтанном дыхании. В частности, отрицательные ассоциации  $HF_{\text{ДАД}}$  и  $HF_{\text{САД}}$  с данными характеристиками свидетельствуют о связи увеличения возраста (в случае ПКС) и массы тела (в случае СХУ) со сниженной выраженностью колебаний ударного объема сердца во время дыхательного цикла, что может быть в свою очередь обусловлено, например, сниженной глубиной дыхательных движений и соответственно – колебаний венозного возврата к сердцу.

Наконец, наибольший интерес представляет появившаяся при проведении пробы 12Д связь показателей вариабельности СР и АД с астеническим синдромом (общая астения и физическая астения) в группах СХУ и ПКС. В группе СХУ такая отрицательная связь была обнаружена для показателя ВСР, характеризующего при проведении пробы 12Д активность парасимпатического отдела вегетативной

нервной системы ( $HF_{CP}$ ), а в группе ПКС имела место положительная связь выраженности астенического синдрома с показателем, в условиях теста 12Д характеризующим в основном симпатическую вазомоторную активность ( $LF_{CAD}$ ). Последний показатель в группе ПКС также коррелировал с длительностью заболевания, что позволяет предположить роль повышенной симпатической вазомоторной активности как патогенетического фактора длительного сохранения симптомов после перенесенной COVID-19. Также стоит отметить, что показатели ВСР коррелировали не с депрессией/тревогой, а изолировано с астеническим синдромом (для которого также не было выявлено наличие связей с депрессией/тревогой) у пациентов с ПКС и СХУ. Это позволяет предположить, что именно нарушение со стороны регуляторной функции вегетативной нервной системы (причем имеющее свои особенности при ПКС и СХУ), а не депрессия/тревога вносят значимый вклад в развитие основного симптома таких пациентов – хронической усталости. Связь астении, тревоги/депрессии и ВСР/ВАД при СХУ и ПКС не становилась ранее предметом внимательного изучения. Однако данный вопрос может иметь большое значение, в т. ч. и для дифференциальной диагностики.

Паттерн ВСР при тревожных расстройствах, по данным литературы, отличается от выявленного нами при ПКС и СХУ повышенным значением мощности спектра в диапазоне LF [66]

В то же время паттерн ВСР, характерный для пациентов ПКС и СХУ в нашем исследовании при спонтанном дыхании в покое, по данным мета-анализов 2019 и 2023 годов, также характерен и для большого депрессивного расстройства [51, 150]. Однако данные исследований последних лет указывают на важное отличие, которое может быть выявлено при исследовании ВСР в ходе проведения нагрузочной пробы: в то время как для пациентов с депрессивным расстройством, как и для здоровых лиц, характерно увеличение исходно низкой мощности спектра в диапазоне HF после нагрузки [275], у пациентов с СХУ после нагрузки этот прирост отсутствует и может определяться даже снижение мощности спектра ВСР

в этом диапазоне, характеризующем активность [264]. Можно предположить, что данная особенность отражает феномен постнагрузочного истощения (выраженного усугубления симптомов, в первую очередь усталости, после физической и/или умственной нагрузки, не адекватного её уровню, и сохраняющегося в течение >24 часов). Этот феномен является одной из ключевых характеристик СХУ и не характерен для пациентов с большим депрессивным расстройством.

Принимая во внимание выявленные признаки недостаточности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы у пациентов с ПКС и СХУ, с целью определения, носят ли данные изменения обратимый, функциональный характер, была проведена проба бД. В случае дыхания с частотой 6 дыхательных циклов в минуту (0,1 Гц) отражение респираторной синусовой аритмии переходит в LF диапазон, и два основных механизма, обуславливающих формирование ВСР/ВАД (респираторная синусовая аритмия и активность медленноволнового осциллятора в сосудодвигательном центре ствола головного мозга) входят в резонанс. Таким образом, ВСР и ВАД приобретают характер синусоид с частотой 0,1 Гц и максимальным размахом амплитуды. Дыхание с частотой 4,5-6,5 дыхательных циклов в минуту, при котором достигаются максимальные значения размаха амплитуды ВСР и ВАД, носит название резонансного дыхания или дыхания с резонансной частотой. При дыхании с резонансной частотой наблюдается максимальная активность парасимпатической нервной системы, которая проявляется в виде резкого увеличения общей мощности спектра колебаний (за счет увеличения мощности в диапазоне LF, включающем частоту 0,1 Гц) [6, 273].

В нашем исследовании как у здоровых лиц, так и у пациентов с СХУ и ПКС произошло достоверное увеличение общей мощности спектра и мощности в диапазоне LF ВСР, ВСАД и ВДАД. В группе СХУ дисфункция вегетативной нервной системы, по-видимому, носит более стойкий характер, поскольку активация парасимпатической нервной системы при дыхании с резонансной частотой в данной группе не привела к нормализации показателей ВСР. В группе

ПКС это увеличение было более выражено, в результате чего различия между группами ПКС и ЗД в отношении всех параметров ВСР перестали достигать уровня значимости, что может быть интерпретировано как нормализация функции вегетативной нервной системы в группе ПКС при дыхании с резонансной частотой.

По данным литературы, техника резонансного дыхания обладает терапевтическим воздействием, в частности ее положительные эффекты были продемонстрированы при тревожных и депрессивных расстройствах, артериальной гипертензии и фибромиалгии [53, 84].

В то же время в ходе данной пробы становится очевидно, что мощность колебаний сердечного ритма в диапазоне HF обусловлена не только респираторной синусовой аритмией (как отражением функции парасимпатического звена вегетативной нервной системы). При смещении респираторной синусовой аритмии в зону LF (в случае дыхания с частотой 6 дыхательных циклов в минуту и меньше) мощность колебаний в зоне HF не оказывается равной нулю. Основной вклад в эту остаточную мощность вносит т.н. феномен фрагментации сердечного ритма (heart rhythm fragmentation) [106], формирование которого предположительно связывают с нарушением электрофизиологических свойств кардиомиоцитов синоатриального узла [144].

Корреляционный анализ показателей ВСР, ВАД и клинических характеристик обследованных лиц позволил выявить положительную связь выраженности физической астении в группе СХУ с показателями ВСАД и ВДАД (но не ВСР) в диапазоне LF. Для интерпретации данной связи необходимо отметить выявленную в группах СХУ и ЗД положительную корреляционную связь между возрастом и мощностью ВСАД в диапазоне LF (однако возраст пациентов не имел связи с выраженностью физической астении в группе СХУ). Так как связь возраста с мощностью ВСАД в диапазоне LF не выявлялась в пробе 12Д, позволяющей в некоторой степени разграничить влияние симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы, наиболее вероятно, что она отражает не вклад активации симпатического отдела вегетативной нервной системы, а важную

роль второго механизма формирования ВАД в диапазоне LF – афферентации от барорецепторов магистральных артерий как фактора, демпфирующего спонтанные колебания АД [23]. Известно, что хирургическая инактивация рецепторов каротидного синуса и барорецепторов дуги аорты приводит к существенному увеличению колебаний АД [23]. С целью проверки гипотезы о связи возраста и снижения барорефлекторной регуляции (как одной из причин, обуславливающих увеличение спонтанных колебаний АД) с астенией нами было проведена оценка состояния барорефлекторной регуляции во всех группах исследования.

Снижение барорефлекторной функции было выявлено в обеих группах пациентов, однако паттерны BRS позволили предположить некоторые различия между пациентами с ПКС и СХУ. Паттерн изолированного проявления барорефлекторной дисфункции в эпизодах снижения (но не повышения) АД, выявленный нами у пациентов с ПКС, был также обнаружен при ПКС зарубежными авторами [76]. Ими была предпринята попытка объяснить данный паттерн как проявление повышенного тонуса парасимпатического звена вегетативной нервной системы – компенсаторного по отношению к повышенному периферическому сосудистому сопротивлению у пациентов с ПКС, в качестве признаков которого исследователи указывали повышенное диастолическое АД и сниженное пульсовое давление в покое в данной группе пациентов. Однако в нашем исследовании при изучении ВСР не было получено данных за парасимпатикотонию у пациентов с ПКС. С нашей точки зрения, было бы правильнее говорить об относительной сохранности фоновой активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы при ПКС (в частности, по сравнению с СХУ, где наблюдается его явная недостаточность).

При СХУ были получены статистически значимо более низкие значения BRS как при спонтанном повышении, так и при спонтанном снижении АД, что говорит в пользу большей степени нарушения барорецепторного механизма регуляции гемодинамики в этой группе. ВЕI не был снижен по сравнению со здоровыми

лицами в обеих группах пациентов, что свидетельствует о потенциальной сохранности осуществляющих этот механизм структур (в отличие, например, от хирургической денервации каротидного синуса), говоря, скорее, об их функциональной неполноценности при СХУ и ПКС.

Достоверное увеличение BRS во всех группах исследования, и даже частичная нормализация барорефлекторной функции у пациентов с ПКС (но не у пациентов с СХУ) при проведении дыхательных проб подтверждает предположение о меньшей степени повреждения барорецепторного механизма регуляции гемодинамики в группе ПКС и свидетельствует в пользу потенциального терапевтического эффекта дыхания с резонансной частотой на механизмы регуляции гемодинамики. В мета-анализе 2024 года, посвященном эффектам резонансного дыхания на состояние сердечно-сосудистой системы, был подтвержден острый эффект применения данной методики, в частности активация парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, приводящая к снижению САД и частоты сердечных сокращений непосредственно после 5-минутной сессии дыхания [274].

Корреляционный анализ позволил подтвердить положительную связь между возрастом и нарушением барорефлекторной регуляции при проведении дыхательных проб как у здоровых лиц, так и у пациентов с СХУ. В группе СХУ также была выявлена связь сниженной барорефлекторной функции с выраженностью астенического синдрома. Так как сам по себе возраст не коррелировал с выраженностью астенического синдрома по какому-либо из доменов MFI-20 в данной группе, полученные результаты свидетельствуют в пользу вероятной патофизиологической связи между снижением барорефлекторной чувствительности и формированием астенического синдрома при СХУ. Результаты корреляционного анализа также подкрепляют предположение о недостаточности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы как о наиболее значимой черте дисфункции вегетативной нервной системы при СХУ: выраженность астенического синдрома коррелировала с выраженностью барорефлекторной дисфункции (по показателю BRS) в эпизодах



повышения (но не снижения) АД – то есть с неспособностью снизить частоту сердечных сокращений в рамках реализации кратковременной регуляции АД.

Таким образом, барорефлекторная дисфункция может являться закономерным возрастным изменением, характерным и для здоровых лиц, большей чувствительностью в выявлении которой обладает оценка ВСР и ВАД при проведении проб с фиксированной частотой дыхания. В то же время в группе больных СХУ в преждевременном развитии барорефлекторной дисфункции, вероятно, принимает участие нарушение регуляторной функции вегетативной нервной системы с преимущественной недостаточностью ее парасимпатического звена; у таких пациентов барорефлекторная дисфункция (наряду со сниженной ВСР в пробе 12Д и повышенной ВАД в пробе 6Д) может рассматриваться как объективное отражение субъективных жалоб на постоянную усталость и патологическую утомляемость, коррелирующее с их выраженностью.

В группе больных с ПКС барорефлекторная дисфункция утрачивала связь с возрастом, то есть становилась одинаково характерна для разных возрастных групп, что может косвенно свидетельствовать об отрицательном влиянии COVID-19 на барорефлекторную функцию в группе лиц молодого и среднего возраста, принимавших участие в исследовании. Также стоит отметить в группе ПКС появление отрицательных корреляционных связей между BRS и ИМТ, позволяющее предполагать, что высокие значения ИМТ при ПКС являются одним из предикторов развития барорефлекторной дисфункции. Механизмы, лежащие в основе взаимосвязи барорефлекторной чувствительности с ИМТ в настоящее время не ясны, тем не менее предполагается, что повышенная масса тела сопровождается развитием инсулинорезистентности и симпатической гиперактивации, что в итоге приводит к снижению BRS [112]. В группе ПКС барорефлекторная дисфункция не коррелировала с выраженностью астенического синдрома, что может быть связано с ее меньшей значимостью чем при СХУ и более выраженным вкладом в формирование астенического синдрома других механизмов.

Оценке наличия снижения функциональной активности ГГНО как проявления дисфункции эндокринной системы и ее потенциального вклада в развитие астенического синдрома при СХУ и ПКС была посвящена следующая задача исследования.

С этой целью был использован метод изучения т. н. реакции кортизола на пробуждение (англ. cortisol awakening response), широко применяемый в зарубежных исследованиях нейроэндокринной регуляции при разных заболеваниях [68]. Он позволяет исследовать интегративную целостность всех звеньев ГГНО, аналогично тестам, применяемым для диагностики центрального гипокортицизма (тест с инсулином, тест с метирапоном и стимуляционная проба с кортиколиберином). Согласно полученным нами данным, у больных СХУ по сравнению со здоровыми лицами статистически значимо чаще наблюдалось отсутствие физиологической реакции кортизола на пробуждение, определяемого как прирост уровня кортизола слюны  $\geq 50\%$  от базального значения через 30 минут после пробуждения (у 70% против 28,6% обследованных лиц в указанных группах). В соответствии с этим площадь под кривой уровня кортизола относительно базальных значений за первые 60 минут после пробуждения ( $AUC_i$ ) в группе СХУ также была снижена. Однако площадь под кривой уровня кортизола относительно нуля за первые 60 минут после пробуждения ( $AUC_g$ ) оставалась в норме, что говорит о неизменном общем количестве кортизола, вырабатываемом надпочечниками в течение первого часа после пробуждения и нарушении именно динамики его секреции. Полученный результат соответствует данным Nater и соавт. [60] (сохраненная  $AUC_g$  и сниженная  $AUC_i$  у больных СХУ по сравнению со здоровыми лицами). В двух других исследованиях отмечено снижение  $AUC_g$  у пациентов по сравнению с контрольной группой [272, 307]. Еще в одном исследовании снижение  $AUC_g$  было выявлено только в группе больных СХУ, перенесших тяжелую детскую психологическую травму, но не у лиц без негативного детского опыта [119]. В то же время в других трех исследованиях больные с СХУ не отличались по показателям реакции кортизола на пробуждение

от здоровых лиц [104, 105, 156]. В литературе встречается объяснение этого несоответствия между данными разных авторов за счет различий в применяемых критериях диагностики СХУ, частоте коморбидных тревожных и депрессивных расстройств, выраженности нарушений сна, уровне физической активности, лекарственной терапии – все указанные факторы способны влиять на активность ГГНО. В то же время необходимо отметить, что в тех исследованиях, где не было выявлено снижение реакции кортизола на пробуждение, были обнаружены другие признаки снижения активности ГГНО: Gaab и соавт. [156] выявили повышенное подавление секреции кортизола в дексаметазоновой пробе у больных СХУ – в соответствии с предположением о возможном повышении чувствительности глюкокортикоидных рецепторов (обуславливающих механизм отрицательной обратной связи в ГГНО) к эндогенным кортикостероидам как одном из механизмов развития гипокортицизма при СХУ. Rimes и соавт. [105] показали, что площадь под кривой уровня кортизола в течение суток, отражающая суммарный выброс кортизола в течение дня, у больных с СХУ снижена по сравнению с контрольной группой. Аналогичный результат был получен Herane и соавт. [104].

Дисфункция ГГНО при СХУ по типу гипокортицизма, как указано в главе 1, получила за тридцатилетний период изучения заболевания достаточное количество подтверждений в работах многих авторов с применением разных методов оценки, что связано с исследованием ими разных аспектов дисфункции регуляторной оси. Эти данные подытожили в недавнем обзоре Ruiz-Pablos и соавт. [271], трактуя СХУ как гипокортицизм в исходе АСИА, вызванный иммунопатологическим поражением ГГНО. В то же время при сравнении исследований, проведенных с использованием одного и того же метода, в большинстве случаев можно наблюдать появление противоречивых результатов. В частности, оценка реакции кортизола на пробуждение, проведенная в нашей работе, возможно не является наиболее оптимальным методом для выявления дисфункции ГГНО при СХУ, т.к. несмотря на то, что метод позволил выявить статистически значимые отличия между группами СХУ и здоровых лиц, распространенность отсутствия физиологического

прироста секреции кортизола при пробуждении в группе здоровых лиц достаточно высока (около 30% по данным нашего исследования и литературы [293]), и ее клиническое значение остается неопределенным. Примерно в такой же доле случаев реакция кортизола на пробуждение у пациентов с СХУ в нашем исследовании была сохранена. Также не было выявлено связи между выраженностью усталости и показателями реакции кортизола на пробуждение внутри групп.

Одной из особенностей нашего исследования являлось то, что обследованные лица были проинструктированы выполнить сбор проб в свой выходной день, когда они могут спать столько, сколько захотят, тогда как во всех других представленных в литературе работах по оценке реакции кортизола на пробуждение при СХУ взятие материала проводилось в рабочий день или участники исследования должны были проснуться в определенное время по будильнику. Выбор выходного дня был связан с тем, что по нашему клиническому опыту и данным литературы около 50% пациентов с СХУ не работают, т. к. были вынуждены уволиться в связи с утратой возможности выполнять требования работодателя из-за болезни [216]. В то же время известно, что реакция кортизола на пробуждение в рабочий день в норме у человека более выражена, чем в выходной [68]. Данный факт может привести к ложному различию между группами СХУ и здоровых лиц при оценке уровня кортизола в рабочий день – ведь для многих больных СХУ и он будет вынужденно «нерабочим». Возможно с тем, что в нашем исследовании сбор анализа проводился в выходной день (т. е. все участники были поставлены в равные условия) связано повышенное значение уровня кортизола слюны непосредственно при пробуждении в группе больных СХУ по сравнению со здоровыми лицами, не описанное ранее другими авторами в связи с тем, что в их работах здоровые лица имели более низкий уровень кортизола, чем больные СХУ т.к. для здоровых лиц день сбора анализа был рабочим днем, а для больных СХУ – выходным.

Несмотря на то, что продолжительность сна в нашем исследовании не отличалась между группами, в группе СХУ была выявлена значимая отрицательная

связь между продолжительностью сна и выраженностью реакции кортизола на пробуждение. В этой группе отмечена связь уровня кортизола и с качеством сна: уровни кортизола через 30 и 60 минут после пробуждения коррелировали с субъективной оценкой пациентами качества ночного сна (которое было значимо ниже у больных с СХУ и ПКС по сравнению с контрольной группой). Наши результаты соответствуют литературным данным о том, что выраженность реакции кортизола на пробуждение тем больше выражена, чем меньше продолжительность ночного сна непосредственно перед сбором анализа [182, 292].

Таким образом, при попытках коррекции дисфункции ГГНО при СХУ особенное внимание должно быть уделено сну – и именно его качеству, в то время как простая рекомендация увеличить продолжительность сна может привести, наоборот, к дальнейшему снижению реакции кортизола на пробуждение.

В отличие от больных с СХУ, у пациентов с ПКС не было выявлено снижение реакции кортизола на пробуждение, все ее показатели не отличались от группы здоровых лиц. Полученные результаты позволяют предположить, что в развитии дисфункции ГГНО большое значение играет продолжительность заболевания, которая в группе ПКС была значимо меньше, чем в группе СХУ. Корреляционный анализ позволил выявить отрицательную связь между выраженностью реакции кортизола на пробуждение и ИМТ в группе ПКС. Данная связь позволяет предположить, что повышенный ИМТ может являться фактором риска развития не только самого ПКС, чему имеются подтверждения в литературных источниках [297], но и дисфункции ГГНО у таких больных. Проведенный нами биоинформатический анализ антигенной мимикрии белков коронавируса человека (в т.ч. SARS-CoV2) и антигенов, имеющих отношение к функционированию ГГНО, показал наличие общих пентапептидов между рецептором АКТГ и белками SARS-CoV2, что позволяет предположить провокацию патологического аутоиммунитета как одного из механизмов дисфункции ГГНО после перенесенной вирусной инфекции [96].

Интересно, что применяя другой метод (определение кумулятивного уровня кортизола в волосах) Vroegindeweij и соавт. [194] в недавнем исследовании у подростков и молодых взрослых с СХУ, ПКС, а также пост-вирусной утомляемостью, спровоцированной лихорадкой Q и ювенильным идиопатическим артритом тоже обнаружили его снижение в сравнении со здоровыми лицами только при СХУ (и последствиях лихорадки Q), но не при ПКС. Уровень кортизола в волосах отрицательно коррелировал с выраженностью утомляемости и нарушений сна.

Оценка функционального состояния сосудов микроциркуляторного русла позволила выявить некоторые особенности нарушений микроциркуляции как при СХУ, не связанном с COVID-19, так и при ПКС. Эндотелиальная дисфункция характеризуется снижением эндотелий-зависимой вазодилатации, которая может быть выявлена при проведении теста с артериальной окклюзией плечевой артерии и измерением характеристик постокклюзионной гиперемии на уровне микроциркуляторного русла в коже предплечья. Таким образом, полученное нами снижение максимального значения перфузии в постокклюзионный период в группах СХУ и ПКС по сравнению со здоровыми лицами при проведении данного теста, вероятно, отражает динамику развития эндотелиальной дисфункции у таких пациентов, принимая во внимание однонаправленный характер изменений в группах СХУ и ПКС, но достижение значимых различий по сравнению со здоровыми лицами лишь в группе СХУ, где продолжительность заболевания у пациентов была значительно больше. Отсутствие по нашим данным отличий в отношении площади под кривой реакции постокклюзионной гиперемии, которая также отражает эндотелий-зависимую вазодилатацию, вероятно связано с разнонаправленными изменениями «временных» показателей теста ( $T_m$ ,  $T_{1/2}$ ) у пациентов внутри группы СХУ по сравнению со здоровыми лицами.

Полученные нами результаты согласуются с результатами других авторов. Первая работа по оценке реакции постокклюзионной гиперемии при СХУ была опубликована в 2012 году: авторами были выявлены признаки эндотелиальной

дисфункции на уровне микроциркуляторного русла в группе больных СХУ в виде снижения площади под кривой реакции по сравнению с контрольной группой [184].

В 2021 году результаты этого исследования были воспроизведены в двух когортах пациентов с СХУ, у которых также было выявлено снижение выраженности реакции постокклюзионной гиперемии при оценке методом ЛДФ по сравнению со здоровыми лицами [124, 262].

Оценка реакции постокклюзионной гиперемии у пациентов с ПКС на момент написания данной главы была представлена в двух работах: в исследовании Charfeddine и соавт. [285] 49,7% пациентов с ПКС соответствовали критериям наличия эндотелиальной дисфункции по комбинированному показателю оценки выраженности постокклюзионной гиперемии методами ЛДФ и термографии кожи. К сожалению, в данном исследовании отсутствовала контрольная группа здоровых лиц. В исследовании Jamieson и соавт. [201] не было выявлено значимой разницы между выраженностью реакции постокклюзионной гиперемии между группами ПКС и здоровых лиц, однако авторы использовали другой метод оценки реакции – ближнюю инфракрасную спектроскопию (NIRS).

В тоже время при ПКС, по нашим данным, нарушения микроциркуляции могут иметь некоторые особенности. В группе ПКС (но не в группе СХУ) было выявлено более низкое значение  $M_{min}$  (показатель перфузии во время окклюзии), что может отражать склонность к веноулярному депонированию крови в данной группе пациентов. Известно, что другим значимым компонентом, определяющим ненулевое значение сигнала во время окклюзии, является броуновское движение макромолекул интерстициальной жидкости, которое линейно зависит от температуры тканей [178]. Однако его влияние в условиях нашего исследования, вероятно, менее значимо, т.к. по нашим данным на протяжении 3 минут окклюзии показатель перфузии сохранялся на одном уровне, в то время как температура тканей во время окклюзии, как было показано при помощи термографии

(Charfeddine и соавт. [285]) линейно снижается с момента окклюзии по крайней мере в течение 6 минут.

Выраженность эндотелиальной дисфункции при ПКС в нашем исследовании имела четкую связь с повышенной ВАД и показателем ВСР, отражающим активность симпатического отдела вегетативной нервной системы ( $LF_{CP_{12}}$ ). Также только в группе ПКС была выявлена корреляционная связь между показателями, характеризующими состояние эндотелиальной функции и показателями, характеризующими состояние барорефлекторного механизма регуляции АД. Полученные результаты полностью согласуются с известными механизмами формирования повышенной вариабельности АД, где ведущую роль играют нарушения в функционировании барорефлекторного аппарата, которые, в свою очередь, опосредованы повышением жесткости сосудистой стенки, эффектами ангиотензина II и симпатической части вегетативной нервной системы, дисфункцией эндотелия, дефицитом оксида азота [23]. С учётом современных представлений о повышении ВАД как отражении сосудистого старения, можно предполагать, что перенесенная COVID-19 у части пациентов молодого и среднего возраста, отмечающих совокупность длительно сохраняющихся симптомов (>3 месяцев), известных как ПКС, ускоряет процессы сосудистого старения [23]. В основе связи уровня тревожности и показателя резерва капиллярного кровотока в группе ПКС может лежать связь тревожности и базального уровня вазомоторной симпатической активности, обуславливающей исходно сниженное число функционирующих капилляров (и соответственно более высокие значения РКК, который отражает диапазон возможностей изменения кровенаполнения в микроциркуляторном русле, т. е. исходное число функционирующих капилляров).

В группе больных СХУ корреляционный анализ указал на связь эндотелиальной дисфункции с ВСР во время проведения пробы с частотой дыхания 6 дыхательных движений в минуту. Более высокие значения  $HF_{CP}$  в этой пробе соответствовали более низким показателям перфузии (как в исходном состоянии, так и в период постокклюзионной гиперемии), что может указывать на связь нарушений



микроциркуляции с фрагментацией сердечного ритма, выраженность которой, как было выявлено при проведении пробы бД, повышена в группе больных СХУ, что проявлялось увеличением мощности колебаний сердечного ритма в диапазоне HF. Нарушение регуляции АД имеет следствием более выраженные его колебания, что в свою очередь вызывает прекапиллярную вазоконстрикцию как изначально защитный механизм, который, однако, приводит к снижению перфузии тканей [253]. В то же время корреляционный анализ в данной группе пациентов свидетельствовал о независимости развития барорефлекторной и эндотелиальной дисфункции, в отличие от ПКС.

В отношении здоровых лиц обращало на себя внимание наличие связей выраженности дискомфорта в руке во время артериальной окклюзии с показателями вариабельности АД. Полученные данные позволяют предполагать, что субъективная оценка выраженности дискомфорта при проведении окклюзионной пробы может являться простым и доступным ориентировочным маркером эндотелиальной дисфункции или риска ее формирования у практически здоровых лиц.

В то же время паспортный возраст как пациентов, так и здоровых лиц в нашем исследовании не имел значимых корреляционных связей ни с одним из показателей микроциркуляции.

Интересно, что выраженность дискомфорта также коррелировала в группе здоровых лиц (но не в группах пациентов) с баллом по подшкале депрессии опросника HADS, несмотря на то, что по результатам данного опросника депрессия в этой группе исследования отсутствовала. По данным литературы, для пациентов с большим депрессивным расстройством характерна повышенная чувствительность к болевым стимулам при проведении тензоалгометрии, однако дальнейший анализ показал, что она была полностью обусловлена сопутствующими соматическими факторами, такими как нарушение сна и снижение физической активности [241]. В настоящем исследовании у больных с ПКС и СХУ, несмотря на значимо более высокие баллы по подшкале депрессии HADS по сравнению со здоровыми лицами,

повышенная чувствительность к болевым стимулам не была выявлена, что говорит против предположения о связи симптомов пациентов с депрессивным расстройством. Отсутствие связи выраженности дискомфорта при проведении теста с выраженностью депрессии в этих группах косвенно подтверждает вклад иных факторов в индивидуальную чувствительность к боли и склонность к развитию хронических болевых синдромов, которые широко распространены среди пациентов с СХУ и ПКС.

В группе практически здоровых лиц также обнаружено несколько значимых корреляционных связей, указывающих на зависимость, существующую между эндотелий-зависимой вазодилатацией, характеризующей состояние эндотелия, и баллом по подшкалам астении. В то же время в группах СХУ и ПКС, где, по данным исследования, астенический синдром имелся у всех пациентов, и эндотелий-зависимая вазодилатация также была снижена по сравнению с группой здоровых лиц, связь между указанными показателями утрачивалась. Полученный результат позволяет предположить, что эндотелиальная дисфункция может являться одним из ранних механизмов патогенеза СХУ, и иметь связь с жалобами на периодическую утомляемость у клинически здоровых лиц, на стадии донологических проявлений, не достигающих выраженности СХУ; в то время как по мере включения других механизмов патогенеза, несмотря на персистенцию и увеличение выраженности эндотелиальной дисфункции у таких пациентов, связь ее с выраженностью симптомов становится менее очевидной. В то же время возможно, что у пациентов с СХУ с более выраженными симптомами прогрессирование эндотелиальной дисфункции приводит к снижению реактивности сосудов микроциркуляторного русла и удлинению реакции постокклюзионной гиперемии – что могло бы объяснить наличие связи между выраженностью общей астении и показателя  $T1/2$  в данной группе.

На фоне повышенного интереса исследователей к потенциальной связи нарушений микроциркуляции при COVID-19 и ПКС с активацией иммунной системы и аутоиммунными реакциями, наличие аналогичной связи предполагается

и при СХУ [135]. Так, D. Berg и соавт. еще в 1999 году сближали СХУ и антифосфолипидный синдром, указывая на сходные паттерны нарушения реологических свойств крови и гемостаза при этих заболеваниях [92].

Оценка активации иммунной системы в нашем исследовании была проведена на основе определения СИР, отражающей среднее содержание естественных ауто-АТ разной специфичности в крови. Снижение СИР во всех трех группах по сравнению с референтными значениями может быть связано с изменением нормальных значений иммунореактивности в популяции с момента установления референтных значений при разработке методики (2009 год). В то же время при сопоставлении результатов между группами исследования были получены данные в пользу повышенной активности (ауто-)иммунных процессов у пациентов с СХУ и ПКС по сравнению со здоровыми лицами. Между собой группы пациентов не отличались. Говоря о связи между дисфункцией нервной и иммунной систем при изучаемых состояниях, необходимо отметить значимую корреляционную связь между значением СИР и выраженностью депрессии в группе СХУ. Известно, что депрессивный синдром характерен для многих аутоиммунных и хронических воспалительных заболеваний, где в его генезе важную роль отводят провоспалительным цитокинам [185]. Выявленная корреляционная связь может свидетельствовать в пользу вклада аутоиммунных реакций (возможно, против антигенов центральной нервной системы) в формирование депрессивного синдрома у больных СХУ или в пользу органического поражения нервной системы на клеточном/тканевом уровне (отражением чего служит продукция естественных ауто-АТ) как механизма формирования депрессии при данном состоянии.

Нами предпринята попытка выявить специфические для ПКС и СХУ нарушения регуляторной функции иммунной системы, проявляющиеся изменениями в индивидуальных профилях иммунной реактивности (т. е. выраженными изменениями в содержании естественных ауто-АТ определенной специфичности). Такие изменения в профилях иммунной реактивности несколько неожиданно были выявлены у большинства лиц контрольной группы (у 85% по ЭЛИ-Висцеро-Тест-

24 и 65% по ЭЛИ-Нейро-Тест-12), что было сопоставимо со значениями в группах ПКС и СХУ. Таким образом, изолированные отклонения в данных тестах без учета клинической картины не должны служить поводом для заключения о наличии патологии.

В тоже время удалось выявить несколько аутоантигенов, к которым аномальные уровни содержания ауто-АТ встречались значимо чаще при ПКС (тироглобулин и мембранный антиген клеток мозгового вещества надпочечников), или же при СХУ (рецепторы ГАМК), чем в контрольной группе. Наши данные частично подкрепляются данными литературы: по данным Rojas и соавт. [72] аномально высокие (по отношению к среднему уровню у лиц в допандемийной контрольной группе) уровни ауто-АТ к тироглобулину при ПКС встречались в 14%. В другом исследовании у лиц, перенесших COVID-19, вне зависимости от сохранения симптомов наблюдались более высокие значения уровня АТ к тироглобулину по сравнению с допандемийной контрольной группой здоровых лиц [165]. Щитовидная железа закономерно поражается при острым COVID-19, при котором служит объектом лимфоцитарной инфильтрации, а подострый лимфоцитарный тиреоидит, гранулематозный гигантоклеточный тиреоидит Де Кервена и хронический аутоиммунный тиреоидит Хасимото нередко обостряются после перенесенного COVID-19 или же им провоцируются [48, 70]. Согласно доступным данным литературы, изучение аутоиммунных реакций к мозговому веществу надпочечников при ПКС ранее не проводилось. Учитывая полученные в наших ритмографических исследованиях и исследованиях микроциркуляции данные о возможной роли повышенной симпатической вазомоторной активности как патогенетического фактора длительного сохранения симптомов после перенесенной COVID-19 (см. выше), усиление аутоиммунитета к этому важному звену симптоадреналовой регуляции при ПКС можно трактовать как компенсаторное воздействие иммунной системы на нейроэндокринное звено коммуникативно-регуляторного интегрирующего аппарата, направленное на сдерживание симпатических влияний. В пользу такой трактовки свидетельствуют и

собранные в недавней статье Cadegiani [85] многочисленные данные о том, что как при COVID-19, так и при применении м-РНКовых вакцин против SARS-CoV-2 происходит экспрессия м-РНК и спайк-белка коронавируса в хромоаффинных клетках мозгового вещества надпочечников и, более того, эта экспрессия усиливает активность ферментов, продуцирующих норадреналин, а некоторые симптомы ПКС и соответствующих поствакцинных осложнений перекрываются с картиной гиперкатехоламинемии.

В отношении ауто-АТ к рецепторам ГАМК необходимо отметить, что высокие титры этих ауто-АТ ассоциированы с отдельной формой аутоиммунного энцефалита, а также с нейропсихиатрической системной красной волчанкой [157, 270]. Однако в нашем исследовании уровни ауто-АТ к рецепторам ГАМК у больных с СХУ были невысокими, что свидетельствует в пользу представления о вторичной продукции этих ауто-АТ в ответ на повреждение нервной ткани или изменения в экспрессии рецептора ГАМК (в противоположность первичной аутоагрессии против рецептора, приводящей к его блокированию, как основного патогенетического механизма при аутоиммунном энцефалите). Таким образом, при СХУ изменение уровней ауто-АТ к рецепторам ГАМК являются скорее проявлением регуляторного, а не патогенного аутоиммунитета [73, 159]. В литературе также описаны случаи выявления ауто-АТ к рецепторам ГАМК при биполярном аффективном расстройстве в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом (титр не указан) [248], при шизофрении (у 5 из 57 пациентов (8,6%), у двоих из них – в высоком титре) [111], при депрессии (у 4 из 106 пациентов (3,8%), все в низком титре) [234].

Оценка наличия и уровня ауто-АТ к рецептору ГАМК в сыворотке крови пациентов с СХУ ранее проводилась только в одном исследовании: Даниленко и соавт. [109] использовали тот же самый метод для определения естественных ауто-АТ, который применялся нами в данном исследовании (панели ЭЛИ-Висцеро-Тест-24 и ЭЛИ-Нейро-Тест-12 для полуколичественного определения сывороточного содержания ауто-АТ методом иммуноферментного анализа). Авторы получили

достоверное повышение уровня значительного числа естественных ауто-АТ разной специфичности в группе больных СХУ предположительно поствирусного генеза (ассоциированного с инфекциями, вызванными вирусами герпеса 1, 2, 4, 5, 6 типов): в ЭЛИ-Нейро-Тест-12 это были ауто-АТ к большинству представленных аутоантигенов (NF200, GFAP, S100, MBP, V-Ca-Chanel, N-Ach-R, Glu-R, GABA-R, DOPA-R, 5HT-R), в ЭЛИ-Висцеро-Тест-24 – ауто-АТ к нескольким неорганоспецифичным аутоантигенам (dsDNA,  $\beta$ 2-GP, Collagen), и только к одному органоспецифичному аутоантигену – AdrM-D/C. Сопоставляя эти данные с полученными нами, необходимо указать, что группа СХУ в исследовании Даниленко и соавт., для которой были получены представленные выше результаты, отличалась от нашей тем, что все пациенты в ней имели СХУ поствирусного генеза и клинически выраженную депрессию (балл по соответствующей подшкале HADS  $\geq 11$ ), тогда как в наше исследование были включены пациенты с разными предполагаемыми генезом СХУ, и 11/26 (42,3%) пациентов имели HADS < 11. Однако даже принимая во внимание различия между выборками пациентов, можно отметить отсутствие противоречий в полученных результатах – пациенты с поствирусным СХУ в исследовании Даниленко и соавт. имели повышенные уровни ауто-АТ к рецептору ГАМК (как и пациенты с СХУ в нашем исследовании), а также к мембранному антигену клеток мозгового вещества надпочечников (как пациенты с ПКС в нашем исследовании). Примечательно, что это был единственный органоспецифичный аутоантиген, уровень антител к которому был повышен в группе поствирусного СХУ, хотя исследование Даниленко и соавт. было проведено до пандемии COVID-19, что может косвенно свидетельствовать о связи между разными вирусными инфекциями, поствирусным астеническим синдромом и дисавтономией как одним из его патогенетических механизмов. Более того, сезонные низкопатогенные коронавирусы человека циркулировали в популяции и до пандемии и, строго говоря, нельзя полностью исключить их роли в провокации аутоиммунитета и вирус-ассоциированного СХУ, поскольку и они располагают антигенами, мимикрирующими с человеческими [250]. Возвращаясь к ауто-АТ к

рецептору ГАМК, стоит упомянуть, что в экспериментальных работах было продемонстрировано два механизма патогенных эффектов этих ауто-АТ от пациентов с аутоиммунным энцефалитом: 1) снижение концентрации соответствующих рецепторов на постсинаптической мембране, обусловленное их связыванием ауто-АТ и интернализацией; 2) непосредственная блокада рецепторной передачи сигнала без снижения концентрации рецепторов на мембране [123]. В результате обоих механизмов происходит снижение эффективности ГАМК-ергической передачи (основного механизма центрального торможения) и как следствие – развитие клинической картины, характеризующейся в частности склонностью к судорожному синдрому.

В литературе представлены сведения о нарушениях со стороны ГАМК-ергической передачи у пациентов с СХУ. При проведении МР-спектроскопии было установлено, что уровень ГАМК в передней поясной коре у пациентов с СХУ повышен [225]. Авторами было сделано предположение, что выявленные нейрохимические нарушения могут быть связаны с дисфункцией глиальных клеток при СХУ, а именно с реактивным астроглиозом: несмотря на то, что ГАМК-ергическая передача наиболее известна для тормозных интернейронов, астроциты также имеют рецепторы к ГАМК, модулирующие выделение ими других нейромедиаторов. С другой стороны – т. н. реактивные астроциты сами синтезируют и выделяют ГАМК, служа в ряде случаев важным источником повышения ее уровня в разных отделах головного мозга, что в животных моделях болезни Альцгеймера, печеночной энцефалопатии, последствий ишемического инсульта было ассоциировано с процессами нейровоспаления, гипометаболическим состоянием нейронов, нарушениями нейропластичности и когнитивной дисфункцией [71]. Немаловажно и то, что именно центральные ГАМК-ергические механизмы играют важную роль в физиологическом выходе из стресса и предупреждении дистресс-ассоциированной патологии [20].

В свете предположения о связи нарушений ГАМК-ергической передачи при СХУ с реактивным астроглиозом, представляется важным отметить полученное

нами значимое повышение уровня ауто-АТ к глиальному фибриллярному белку (GFAP) – главному маркеру активации астроцитов [277] – в группе больных с ПКС по сравнению с группой больных с СХУ. Данный результат представляется закономерным, т. к. в группе ПКС астенический синдром у всех пациентов имел поствирусный генез (в отличие от группы СХУ, в которой пациенты описывали разные потенциальные триггерные факторы развития заболевания) и продолжительность заболевания в группе ПКС была значимо меньше чем в группе СХУ (1,46 против 7 лет), а реактивный астроглиоз нередко связан с инфекциями, вызванными нейротропными вирусами [277]. Ранее Даниленко и соавт. [43] показали, что обострение симптомов СХУ связано с увеличением частоты встречаемости аномальных уровней ауто-АТ к GFAP по сравнению со здоровыми донорами (причем могут регистрироваться отклонения уровня ауто-АТ от нормы в обе стороны).

Аутопсийные исследования материала от пациентов, погибших от COVID-19, выявили признаки реактивного астроглиоза у погибших лиц (в частности – повышенный уровень GFAP в белом веществе головного мозга) и позволили говорить о том, что астроциты являются основной мишенью прямого воздействия вируса SARS-CoV-2 на клетки головного мозга [281]. По результатам прижизненного обследования, как в крови и ликворе у госпитализированных пациентов с умеренным и тяжелым течением заболевания (вне зависимости от наличия неврологической симптоматики во время острого периода COVID-19), так и в крови у пациентов с легким течением COVID-19 через неделю после получения отрицательного результата ПЦР-теста – уровни GFAP были повышены по сравнению со здоровыми лицами [100, 226].

Уровень GFAP в остром периоде COVID-19 коррелирует с тяжестью заболевания [100, 226]. Данные в отношении GFAP и антител к нему согласуются с принципом иммунологического клиренса, сформулированным франко-российским иммунологом Пьером Грабаром и отечественным иммунохимиком И. Е. Ковалевым [18, 139]. В соответствии с основным положением этой концепции,



уровни продукции естественных ауто-АТ регулируются по принципу обратных связей количеством/доступностью молекул соответствующих аутоантигенов. При развитии острых или хронических заболеваний наблюдаются гибель специализированных клеток по механизмам апоптоза или некробиоза или аномалии в экспрессии, секреции и/или утилизации определенных антигенов. Стойкое повышение внеклеточного содержания любого эндогенного антигена будет неизбежно сопровождаться количественными сдвигами в содержании ауто-АТ соответствующей специфичности.

Получены противоречивые результаты в отношении ассоциации повышенного уровня GFAP в биологических жидкостях с неврологической симптоматикой – в то время как в большинстве работ такая связь не выявлена [230], Spanos и соавт. [122] показали, что повышенный уровень GFAP в крови пациентов в остром периоде COVID-19 ассоциирован с наличием неврологической симптоматики при обследовании через год после выздоровления. В отношении динамики уровней GFAP в биологических жидкостях в отдаленном периоде результаты многочисленных исследований также остаются в основном противоречивыми. Большинство авторов показали нормализацию уровня GFAP в крови пациентов через 3-6 месяцев, однако в двух исследованиях уровень GFAP оставался повышенным относительно здоровых лиц (хотя и снижался в динамике) как у пациентов с ПКС через 11 месяцев после острой инфекции [152], так и в группе пациентов, перенесших COVID-19 в легкой форме через 7 месяцев вне зависимости от наличия у них симптомов в отдаленном периоде [226]. По данным Bark и соавт. [88], пациенты проходившие лечение COVID-19 в реанимационном отделении при наличии через 3-6 месяцев после выписки умеренного когнитивного снижения (MoCA < 26 баллов) имели более высокие уровни GFAP в крови, чем пациенты с нормальным результатом тестирования, однако пациенты с астеническим синдромом (определенным как > 26 баллов по данным шкалы MFI-20) имели более низкие уровни GFAP в крови чем пациенты без него.

Важно отметить, что концентрация GFAP в крови нарастает в течение часа после повреждения головного мозга, достигает пика в течение 20-24 часов, и затем снижается в течение 72 часов (период полуэлиминации 24-48 часов) [226]. Таким образом, повышенные уровни GFAP в крови должны говорить о сохраняющемся реактивном астроглиозе на момент обследования. Можно предположить, что уровень антител к GFAP, сохраняясь более длительный период времени, способен дать информацию о выраженности и продолжительности предшествовавших повреждения/активации астроцитов.

В тоже время сделано предположение, что сами ауто-АТ при ПКС могут оказывать повреждающее действие на нервную ткань, и, как следствие, вызывать реактивный астроглиоз: Chen и соавт. [311] показали, что введение мышам IgG от пациентов с ПКС и повышенными сывороточными уровнями легких цепей нейрофиламентов и GFAP (как маркеров астроглиоза) вызывает у животных развитие повышенной механической и температурной чувствительности через 3-15 дней.

Важно отметить, что в нашем исследовании отклонения в содержании ауто-АТ к GFAP были выявлены у 26,3% пациентов с ПКС, у 15% здоровых лиц и отсутствовали в группе СХУ, в связи с чем значимыми были отличия только между группами ПКС и СХУ. Также в группе СХУ значимо чаще чем в группе ПКС встречались аномальные уровни ауто-АТ к рецептору ГАМК. Возможно, выявленные изменения в системе естественных ауто-АТ, рассматриваемых как «зеркало» функционально-метаболического состояния организма [246], отражают последовательность событий при СХУ поствирусного генеза: активация астроцитов в ответ на повреждающие факторы приводит к повышению экспрессии GFAP, что вызывает увеличение продукции анти-GFAP антител; увеличение продукции ГАМК реактивными астроцитами (вызывая увеличение продукции ауто-АТ к рецепторам ГАМК) может приводить к чрезмерному усилению тонического торможения (под которым понимается снижение фоновой активности нейронов в результате воздействия ГАМК на extrasинаптические рецепторы

нейронов), что, в свою очередь, как известно, ограничивает нейропластичность и ассоциировано, например, с худшим функциональным восстановлением после инсульта и прогрессированием нарушений памяти при болезни Альцгеймера [265, 310].

В нашем исследовании при анализе подгрупп пациентов с СХУ и аномальным уровнем ауто-АТ к рецепторам ГАМК и с нормальным их уровнем было выявлено, что в первой подгруппе пациенты имели значимо более выраженную физическую астению и депрессию, что дополнительно свидетельствует в пользу вовлечения в патогенез СХУ ГАМК-ергической системы и наличия тесной связи между двумя регуляторными системами организма человека – нервной и иммунной.

Таким образом, полученные нами данные указывают на существование некоторых различий в генезе таких схожих по клинической картине состояний как СХУ и ПКС: в то время как при СХУ имеются косвенные признаки ключевой роли нарушения ГАМК-ергической нейромедиаторной системы (что характерно также для астенического синдрома при рассеянном склерозе [61]), при ПКС более значимый вклад, вероятно, вносит активация или дисфункция симпатoadреналовой системы (что отражается в повышении числа аномальных значений уровня ауто-АТ к мембранному антигену мозгового вещества надпочечников), и, возможно, продолжающаяся активация астроцитов (астроглиоз). Однако в свете полученных результатов по уровню ауто-АТ к GFAP у пациентов с ПКС, СХУ и у здоровых лиц, а также с учетом неспецифичности процесса реактивного астроглиоза необходимы дальнейшие исследования для определения специфичности и чувствительности GFAP и ауто-АТ к GFAP в диагностике СХУ и ПКС.

Говоря о регуляторной функции иммунной системы, невозможно было обойти вопрос о состоянии микробиома при СХУ и ПКС. Микробиота различных локусов организма человека выполняет иммуногенную роль: стимулирует местный иммунитет и развитие лимфоидного аппарата слизистых оболочек (т. н. MALT-системы, включающей миндалины, червеобразный отросток слепой кишки, пейеровы бляшки и солитарные лимфоидные фолликулы слизистых), с

циркуляцией иммунных клеток через который в свою очередь связано влияние микробиоты на системный иммунитет. Наибольшее число микроорганизмов и их видовое разнообразие у человека приходится на желудочно-кишечный тракт. Принципиально микробиоценоз кишечника может быть разделен на пристеночную и просветную микрофлору. Первая – более концентрированная, чем вторая, и отличается от нее по родовому и видовому составу [29]. Фекальная микрофлора, которая чаще всего выступает объектом исследования в клинической практике, отражает в основном состояние просветного микробиоценоза. В то же время представляется, что более тесную связь с иммунной системой имеет именно пристеночная микрофлора. Осиповым и соавт. [17, 237] была разработана методика оценки пристеночной микрофлоры кишечника на основе оценки микробных маркеров (компонентов клеточной стенки бактерий) в крови, куда они попадают в процессе естественного размножения и отмирания микробных клеток с последующим фагоцитозом (что уже подразумевает участие иммунной системы). Выбор данного метода для оценки состояния микробиоты в нашем исследовании был обусловлен тем, что основным объектом нашего внимания была не микробиота сама по себе, а ее потенциальные связи с иммунной и нервной системами при СХУ и ПКС.

Повышение маркеров факультативных анаэробных кокков в крови, в частности *Streptococcus mutans* (хорошо известного как представителя микрофлоры ротовой полости, играющего основную роль в развитии кариеса), характерное в нашем исследовании для обеих групп пациентов (СХУ и ПКС) по сравнению со здоровыми лицами, по данным литературы является микробиологическим критерием избыточного заселения бактериями тонкого кишечника и развития хронической дуоденальной недостаточности [3, 21]. Астенический синдром широко распространен при данных состояниях и связан как с мальабсорбцией и развитием дефицита железа, витаминов Д и В12, так и с хронической эндогенной интоксикацией [3]. Таким образом, представляется целесообразным в клинической

практике прицельное обследование пациентов с СХУ и ПКС на синдром избыточного бактериального роста.

С другой стороны, повышение маркеров *Streptococcus mutans* в крови может быть связано с его инвазией в системный кровоток из ротовой полости, которая происходит как при прогрессировании кариеса с повреждением пульпы, так и при периодонтите через микроповреждения тканей пародонта [103]. Установлено, что при транслокации в кровеносное русло штаммы *Streptococcus mutans*, экспрессирующие коллаген-связывающий белок *сmн*, обладают способностью к инвазии эндотелиальных клеток и внутриклеточному персистенции в них, что ассоциировано в т. ч. с развитием эндокардита и атеросклероза, а также с поражением мелких сосудов головного мозга с развитием церебральных микрокровоизлияний как частой причины когнитивных нарушений [236, 284]. Наконец, доказана антигенная мимикрия основного фактора патогенности *Streptococcus mutans* (фактора адгезии антигена I/II) с пептидами организма человека, ассоциированными с сердечно-сосудистыми заболеваниями [195]. Таким образом, тщательная гигиена ротовой полости, лечение не только кариеса, но и гингивита и периодонтита, особенно у носителей штаммов *Streptococcus mutans*, экспрессирующих коллаген-связывающий белок *сmн*, может потенциально предотвратить дополнительное повреждение эндотелия у пациентов с СХУ и ПКС, для которых, как было показано выше, характерны признаки эндотелиальной дисфункции.

Необходимо отметить, что ранее метод газовой хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров не применялся при обследовании лиц с СХУ и ПКС. В единственном исследовании, проведенном у пациентов с COVID-19 в остром периоде, были выявлены значительные разнонаправленные изменения по сравнению с контрольной группой в отношении многих видов микроорганизмов. Повышение уровня маркеров *Streptococcus mutans*, выявленное нами при ПКС, подтверждалось и в этой группе пациентов [25].

Подробное рассмотрение возможных механизмов патогенного воздействия *Streptococcus mutans* на организм пациентов с СХУ и ПКС и их самочувствие, проведенное выше, обусловлено полученной в нашем исследовании для *Streptococcus mutans* (но не для других микроорганизмов) корреляционной связью между уровнем микробных маркеров *Streptococcus mutans* в крови пациентов страдающих СХУ и выраженностью астенического синдрома в данной группе.

Необходимо также остановиться более подробно на повышении уровня маркеров *Alcaligenes spp.* у пациентов с СХУ по сравнению со здоровыми лицами (которое также отмечалось при ПКС, но в этой группе не достигало статистической значимости). Значение выявленных изменений определяется в первую очередь уникальной ролью данного рода микроорганизмов в иммунной системе слизистых оболочек: *Alcaligenes spp.* являются основными колонизаторами ассоциированной с кишечником лимфоидной ткани (GALT), включающей пейеровы бляшки и лимфоидные фолликулы [167]. Однако существуют основания относить данные микроорганизмы к видам-космополитам, тесно связанным с лимфоидными компартментами ассоциированной со слизистыми лимфоидной ткани разных отделов желудочно-кишечного тракта. В частности, при обследовании здоровых детей количество бактерий рода *Alcaligenes spp.* в мазке с поверхностей проживания микробиоты в полости рта в два раза превышало аналогичный показатель в слюне [26].

Известно, что ЛПС этих бактерий стимулирует дендритные клетки, с которыми *Alcaligenes spp.* находятся в тесном контакте в пейеровых бляшках. Однако ЛПС *Alcaligenes spp.* делает это мягче, чем ЛПС патогенных бактерий (за счет относительно слабой агонистической активности по отношению к Toll-подобному рецептору 4 типа), таким образом обеспечивая активацию антиген-презентирующих клеток и усиливая антиген-специфичный иммунный ответ без избыточной воспалительной реакции, характерной для ЛПС патогенных бактерий [309]. Повышенный уровень маркеров *Alcaligenes spp.* при СХУ по сравнению со здоровыми лицами может отражать патогенетическую роль при СХУ иммунной

системы, ассоциированной со слизистыми (MALT-системы) и активации иммунного ответа в ответ на экзогенную стимуляцию, например, со стороны вирусов или представителей условно патогенной микрофлоры, таких как *Streptococcus mutans* и *Enterococcus spp.*, уровень маркеров которых в нашем исследовании был при СХУ также повышен. На начальных стадиях заболевания такая активация иммунного ответа может иметь преимущественно саногенный характер – возможно поэтому выраженность астенического синдрома при ПКС отрицательно коррелировала с повышенным уровнем маркеров *Alcaligenes spp.*. Однако если процесс принимает затяжной характер, начинает проявляться отрицательное влияние хронически избыточного системного действия провоспалительных аутоакоидов (известного также под сложившимся, хотя и не вполне корректным с точки зрения общей патофизиологии названием «системного вялотекущего воспаления низкой интенсивности» (англ. low grade inflammation)) на функции нервной системы. Этим можно объяснить положительную связь между уровнем общей активности иммунной системы (которую отражает значение СИР, см. раздел 3.7) и выраженностью депрессии в группе больных СХУ. Также следует отметить, что в соответствии с данным предположением уровень ЛПС (эндотоксина грамотрицательных бактерий) в крови больных с СХУ в нашем исследовании был выше по сравнению со здоровыми лицами (результат на границе статистической значимости,  $p=0,05$ ). Таким образом, и здесь мог найти свое проявление конфликт местной защитной программы (воспаление), выходящей за пределы местной реализации, и системных нейроэндокринных защитных программ как основа развития дезадаптации и патологии [44].

Следует в заключение отметить, что подобные проявления рассогласования в действии иммунного и нейроэндокринного звеньев коммуникативно-регуляторного интегрирующего аппарата организма, были нами обнаружены различными методами как при СХУ, так и при ПКС.

## ВЫВОДЫ

1. 45,7% пациентов с астеническим вариантом ПКС соответствовали одновременно всем трем наиболее широко применяемым наборам клинических диагностических критериев СХУ, что подчеркивает важность информационно-просветительской работы среди врачей с целью повышения осведомленности о СХУ, современных подходах к его диагностике и терапии.
2. Как для пациентов с астеническим вариантом ПКС, так и для пациентов с СХУ характерно снижение ВСП, повышение ВАД и снижение барорефлекторной чувствительности, коррелирующие с выраженностью астенического синдрома, что свидетельствует о наличии схожего паттерна дисавтономии при ПКС и СХУ.
3. Для нарушений микроциркуляции у больных с астеническим вариантом ПКС характерен специфический признак – снижение значения показателя перфузии в период артериальной окклюзии по сравнению с контрольной группой здоровых лиц, что может являться признаком микроциркуляторного стаза, тогда как нарушения микроциркуляции у больных с СХУ соответствуют классической картине эндотелиальной дисфункции в виде снижения максимального значения показателя перфузии во время реактивной гиперемии в постокклюзионный период.
4. Снижение выраженности реакции кортизола на пробуждение было выявлено в группе СХУ (но не в группе астенического варианта ПКС), что отражает роль дисфункции ГГНО при СХУ, которая, по-видимому, не является значимым фактором патогенеза астенического синдрома при ПКС.
5. Признаки поликлональной активации иммунной системы характерны для обеих групп пациентов, однако анализ профилей естественных ауто-АТ, отражающий уровень экспрессии соответствующих аутоантигенов и регуляторную функцию иммунной системы, позволил выявить некоторые специфические особенности иммунореактивности при ПКС и СХУ, в частности повышенную иммунореактивность к рецепторам ГАМК при СХУ и к мозговому веществу надпочечников, тироглобулину и глиальному фибриллярному кислому белку при



ПКС. Выявленные изменения в профилях естественных ауто-АТ могут указывать на дисфункцию ГАМК-ергической передачи при СХУ и на реактивный астроглиоз в сочетании с дисфункцией симпатoadреналовой системы и возможным повышением риска развития аутоиммунной патологии щитовидной железы при ПКС.

6. В обеих группах пациентов наблюдалось повышение в крови уровня маркеров *Streptococcus mutans* (коррелирующее с выраженностью астении в группе СХУ), что, по данным литературы, является микробиологическим признаком нарушения состава микробиоты в тонкой кишке, приводящего к мальабсорбции и хронической эндогенной интоксикации, а также может быть следствием инвазии данного микроорганизма из ротовой полости в системный кровоток, что ассоциировано с развитием эндотелиальной дисфункции. Кроме того, у пациентов с СХУ отмечалось повышение уровня в крови маркеров *Alcaligenes spp.*, которые являются основными колонизаторами кишечечно-ассоциированной лимфоидной ткани, что может свидетельствовать о дисфункции иммунной системы на мукозальном уровне при СХУ и отражать хроническую активацию иммунного ответа при данном состоянии в ответ на экзогенную стимуляцию, например, со стороны вирусов или представителей условно-патогенной микрофлоры, таких как *Streptococcus mutans*.

7. Сопоставление некоторых показателей функции регуляторных систем организма (нервной, эндокринной и иммунной) и нарушений микроциркуляции при астеническом варианте ПКС и СХУ, не связанном с COVID-19, позволило выявить как схожие значимые отличия от контрольной группы здоровых лиц в обеих группах пациентов, что указывает на определенное сходство в патогенезе данных состояний, так и некоторые особенности, специфические для каждого из них.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Целесообразно проводить прицельный скрининг на СХУ в группе пациентов с ПКС на основании применения диагностических критериев ИОМ/НАМ 2015 на уровне врачей первичного звена; в сложных случаях для подтверждения положительного результата скрининга может быть рекомендовано применение критериев ССС 2003, обладающих большей специфичностью при диагностике СХУ.
2. Необходимо проводить работу по повышению осведомленности среди врачей (в первую очередь врачей общей практики и терапевтов) о СХУ, современных представлениях о диагностике и подходах к терапии данного состояния, отраженных в международных консенсусных рекомендациях 2021 года – в связи с достаточно высокой распространённостью СХУ, значимый вклад в увеличение которой внесли случаи, связанные с перенесенной COVID-19.
3. Пациентам с СХУ и ПКС следует проводить определение ВСР (и при возможности ВАД) методом спектрального анализа в покое и при частоте дыхания 12 дыхательных движений в минуту, что позволит выявить дизавтономию (как патогенетический механизм и объективный биомаркер СХУ и ПКС) и отдельно оценить вклад дисфункции симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы. Обнаружение дизавтономии должно служить поводом для прицельного выявления у таких пациентов ее наиболее распространённого клинического проявления при СХУ и ПКС – синдрома постуральной ортостатической тахикардии (путем проведения ортостатической пробы). При выявлении дизавтономии она может являться одной из терапевтических мишеней: в частности, например пациентам может быть предложен метод биологической обратной связи (БОС-терапия) на основе ВСР, доступный, благодаря современным фитнес-трекерам, для самостоятельного применения пациентами в домашних условиях. В рамках БОС-терапии можно рекомендовать техники медленного ритмичного диафрагмального дыхания с

частотой 6 дыхательных циклов в минуту с целью повышения парасимпатической активности. Также в отношении коррекции характерного для СХУ и ПКС паттерна дисавтономии (снижения активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, и в ряде случаев при ПКС повышения активности симпатического отдела) может быть рекомендовано продолжение изучения ряда методик, показавший хороший клинический эффект в наблюдательных исследованиях (неинвазивная стимуляция блуждающего нерва, применение ингибиторов холинэстеразы (пиридостигмина), агонистов ацетилхолиновых рецепторов (никотина в виде трансдермальных терапевтических систем) при сниженной парасимпатической активности; блокада звездчатого ганглия при повышенной симпатической активности) [118, 134].

4. У пациентов с СХУ и ПКС рекомендуется проводить функциональную оценку состояния микроциркуляции, ввиду высокой распространенности ее нарушений. С этой целью может применяться метод ЛДФ с оценкой эндотелий-зависимой вазодилатации при проведении окклюзионной пробы; в будущем перспективно изучение возможностей других методов оценки микроциркуляции (пальцевой плетизмографии, оптической тканевой оксиметрии, витальной компьютерной капилляроскопии и др). Принимая во внимание выявленные нами паттерны нарушений микроциркуляции при СХУ и ПКС, одним из направлений патогенетической терапии при данных состояниях должна быть коррекция эндотелиальной дисфункции и реологических свойств крови, с целью чего изучаются уже продемонстрировавшие положительный эффект гипербарическая оксигенация, технологии экстракорпоральной гемокоррекции, препараты пентоксифиллин, сулодексид, пиридостигмин [134].

5. Лабораторная оценка реакции кортизола на пробуждение может использоваться в качестве скрининга на дисфункцию ГГНО при СХУ, выявление которой может служить ориентиром для отбора пациентов в клинические исследования патогенетической терапии по данному направлению (физиологические дозы гидрокортизона в качестве заместительной терапии [59]). В

то же время высокая распространенность сниженной реакции кортизола на пробуждение у здоровых лиц (30%) диктует необходимость дальнейшего поиска оптимального метода оценки состояния ГГНО при СХУ (например, определение дигидроэпиандростерона и кортизола в слюне по нескольким точкам на протяжении всего дня).

6. Оценка спектра естественных ауто-АТ на сегодняшний день не может быть рекомендована на индивидуальном уровне в клинической практике в связи с высокой распространенностью разнообразных отклонений от нормы среди здоровых лиц и неопределенности клинического значения выявленных изменений. В то же время статистически значимые отличия, выявленные нами в группах пациентов по сравнению со здоровыми лицами, позволяют рекомендовать при разработке патогенетической терапии СХУ рассматривать варианты терапии с потенциальным воздействием на ГАМК-ергическую передачу, а при ПКС – на процесс астроглиоза и активность симпатoadреналовой системы. Также рекомендуется проводить дальнейшее изучение естественного аутоиммунитета при обязательном включении в исследование контрольной группы здоровых лиц с целью подтверждения воспроизводимости выявленных отклонений со стороны естественного аутоиммунитета при ПКС и СХУ.

7. Полученные нами данные по изменениям со стороны уровней микробных маркеров крови при СХУ и ПКС позволяют рекомендовать проведение прицельной диагностики и терапии синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке, а также тщательной гигиены ротовой полости, лечения не только кариеса, но также периодонтита и парадонтита в данных группах с целью снижения хронической эндогенной интоксикации.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

12Д	- проба с фиксированной частотой дыхания 12 дыхательных циклов в минуту
6Д	- проба с фиксированной частотой дыхания 6 дыхательных циклов в минуту
АД	- артериальное давление
АКТГ	- адренокортикотропный гормон
АСИА	- аутоиммунный-аутовоспалительный синдром, индуцированный адьювантами
ауто-АТ	- аутоантитела
ВАД	- вариабельность артериального давления
ВАШ	- визуальная аналоговая шкала
ВДАД	- вариабельность диастолического артериального давления
ВОЗ	- Всемирная организация здравоохранения
ВСАД	- вариабельность систолического артериального давления
ВСР	- вариабельность сердечного ритма
ГАМК	- гамма-аминомасляная кислота
ГГНО	- гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось
ГЭБ	- гематоэнцефалический барьер
ДЗ	- длительность заболевания
ЗД	- группа практически здоровых лиц
ИМТ	- индекс массы тела
ЛДФ	- лазерная доплеровская флоуметрия
ЛПС	- липополисахарид
Мвосст	- среднее арифметическое значение перфузии после

	стабилизации (восстановления) кровотока
МКБ	- Международная классификация болезней
Мисх	- исходное среднее арифметическое значение перфузии
Ммакс	- максимальное среднее арифметическое значение перфузии
Ммин	- минимальное среднее арифметическое значение перфузии
МЭ	- миалгический энцефаломиелит
ОА	- общая астения
ОРВИ	- острая респираторная вирусная инфекция
ПАкт	- пониженная активность
ПКС	- постковидный синдром
ПсхА	- психическая астения
Пф. ед.	- перфузионные единицы
РКК	- резерв капиллярного кровотока
СИР	- средняя относительная индивидуальная иммунореактивность
СМ	- снижение мотивации
СХУ	- синдром хронической усталости
ФА	- физическая астения
ФЗА	- физическая активность
ЦНС	- центральная нервная система
ЭКГ	- электрокардиограмма
AUC	- площадь под кривой
AUC asc	- площадь под кривой для восходящей части реактивной постокклюзионной гиперемии
AUC 1 мин	- площадь под кривой для первой минуты реактивной постокклюзионной гиперемии

AUC <sub>g</sub>	- общая площадь под кривой уровня кортизола
AUC <sub>i</sub>	- площадь под кривой уровня кортизола относительно базальных значений
BEI	- индекс эффективности барорефлекса
BRS	- чувствительность спонтанного артериального барорефлекса
CAR	- реакция кортизола на пробуждение
CCC 2003	- Критерии Канадского консенсуса 2003 года
CDC	- Центры по контролю и профилактике заболеваний США
CDC 1994	- Критерии Фукуда 1994 года
COVID-19	- новая коронавирусная инфекция
DCS	- наклон кривой суточной динамики кортизола
DSQ-SF	- краткая форма опросника Университета Де Поля
EUROMENE	- Европейская группа экспертов по миалгическому энцефаломиелииту/синдрому хронической усталости
GFAP	- глиальный фибриллярный кислый белок
HADS	- Госпитальная шкала тревоги и депрессии
HF	- мощность спектра в диапазоне высоких частот
HLA	- человеческие лейкоцитарные антигены
IOM/NAM 2015	- Критерии института медицины США 2015 года
IPAQ	- международный опросник физической активности (краткая форма)
LF	- мощность спектра в диапазоне низких частот
Me	- медиана
MET	- метаболический эквивалент
MFI-20	- шкала оценки астении

РАМР	- патоген-ассоциированные микробные фрагменты
T1/2	- время полувосстановления перфузии
T <sub>м</sub>	- время до достижения максимальной перфузии
TR	- общая мощность спектра
VLF	- мощность спектра в диапазоне очень низких частот
V <sub>м</sub>	- скорость достижения максимальной перфузии



**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Баевский, Р. М. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения / Р. М. Баевский, Г. Г. Иванов // Ультразвуковая И Функциональная Диагностика. – 2001. – Вариабельность сердечного ритма. – № 3. – С. 108-127.
2. Васенина, Е. Е. Стресс, астения и когнитивные расстройства / Е. Е. Васенина, О. А. Ганькина, О. С. Левин // Журнал Неврологии И Психиатрии Им. С.с. Корсакова. – 2022. – Т. 122. – № 5. – С. 23-29.
3. Вахрушев, Я. М. Состояние энтеральной пристеночной микробиоты при хронической дуоденальной недостаточности / Я. М. Вахрушев, М. С. Бусыгина // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – Т. 0. – № 12. – С. 21-27.
4. Власов, Т. Д. Эндотелиальная дисфункция: от частного к общему. Возврат к «старой парадигме»? / Т. Д. Власов, И. И. Нестерович, Д. А. Шиманьски // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2019. – Т. 18. – Эндотелиальная дисфункция. – № 2. – С. 19-27.
5. Гиндикин, В. Я. Соматогенные и соматоформные психические расстройства (клиника, дифференциальная диагностика, лечение): Справочник / В. Я. Гиндикин. – Москва : Триада-Х, 2000. – 255 с.
6. Глубокое медленное дыхание и сон / М. М. Сазонова, Д. Е. Шумов, Р. В. Суворов, В. Б. Дорохов // Эффективная фармакотерапия. – 2022. – Т. 18. – № 36. – С. 12-18.
7. Гуляев, П. В. Выявление постковидного синдрома у пациентов, перенёсших новую коронавирусную инфекцию / П. В. Гуляев, С. В. Реснянская, И. В. Островская // Современные Проблемы Здравоохранения И Медицинской Статистики. – 2022. – № S2. – С. 107-128.
8. Даниленко, О. В. Синдром хронической усталости как аутоиммунная гипоталамопатия и человеческий потенциал: клинические и патофизиологические аспекты / О. В. Даниленко, Л. П. Чурилов // Здоровье - основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2009. – Т. 4. – Синдром Хронической Усталости Как Аутоиммунная Гипоталамопатия И Человеческий Потенциал. – № 1. – С. 203-212.
9. Дисбаланс иммунного ответа у пациентов с миалгическим энцефаломиелитом/синдромом хронической усталости / Н. А. Дидковский, Д. П. Огурцов, С. А. Крынский [и др.] // Российский Аллергологический Журнал. – 2017. – Т. 14. – № S1. – С. 83-85.
10. Зайчик, А. Ш. Основы общей патологии. Ч.1. Основы общей патофизиологии. / А. Ш. Зайчик, Л. П. Чурилов. – Санкт-Петербург : Элби-СПб, 1999. – 624 с.
11. Идрисова, Г. Б. Постковидный синдром: функциональное состояние и медицинская активность пациентов, перенесших COVID-19 / Г. Б. Идрисова, А. Ш. Галикеева, А. Ш. Валиев. – Текст :

электронный // Социальные Аспекты Здоровья Населения. – 2022. – Т. 68. – № 6. – URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=50369893> (дата обращения: 12.07.2024).

12. Иммуноэндокринные взаимодействия при острых и хронических заболеваниях как проявление типового конфликта системной и местной регуляции / Ю. И. Строев, О. М. Каминова, И. Ю. Сердюк [и др.]. – 2012. – Т. 15. – № 3. – С. 230-232.
13. Исследование психометрических свойств «Госпитальной шкалы тревоги и депрессии» (HADS), рекомендованной для врачей общесоматической практики, на выборке пациентов с нарушением двигательных функций / А. А. Кукшина, А. В. Котельникова, М. А. Рассулова, В. С. Дайлидович // Клиническая и специальная психология. – 2023. – Т. 12. – № 2. – С. 1-24.
14. Казначеев, В. П. Донозологическая диагностика в практике массовых обследований населения. - Л.: Медицина, 1980. - 208 с. / В. П. Казначеев, Р. М. Баевский, А. П. Берсенева. – Ленинград : Медицина, 1980. – 208 с.
15. Клинико-иммунологическая характеристика синдрома хронической усталости / А. А. Селиванов, В. С. Смирнов, Л. А. Селиванова, Л. И. Малыгина // Медицинская иммунология. – 1999. – Т. 1. – № 3-4. – С. 84.
16. Клинико-эпидемиологическая программа изучения психосоциальных факторов риска в кардиологической практике у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (КОМЕТА): первые результаты российского многоцентрового исследования / Н. В. Погосова, С. А. Бойцов, Р. Г. Оганов [и др.] // Кардиология. – 2018. – Т. 58. – Клинико-эпидемиологическая программа изучения психосоциальных факторов риска в кардиологической практике у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (КОМЕТА). – № 9. – С. 47-58.
17. Клиническое значение исследования микроорганизмов слизистой оболочки кишечника культурально-биохимическим и хромато-масс-спектрометрическим методами / Г. А. Осипов, А. И. Парфенов, Н. В. Верховцева [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2003. – Т. 4. – С. 59-67.
18. Ковалев, И. Е. Биохимические основы иммунитета к низкомолекулярным химическим соединениям. / И. Е. Ковалев, О. Ю. Полевая. – Москва : Наука, 1985. – 303 с.
19. Крупаткин, А. И. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови : руководство для врачей / А. И. Крупаткин, В. В. Сидоров. – Москва : Медицина Шико, 2005. – 254 с.
20. Лабори, А. Регуляция обменных процессов. Пер. с франц. / А. Лабори. – Москва : Медицина, 1970. – 384 с.
21. Литяева, Л. А. Особенности кишечной микробиоты у детей с синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке / Л. А. Литяева, О. В. Ковалёва, О. Г. Жиленкова // Детские инфекции. – 2018. – Т. 17. – № 1. – С. 22-27.

22. Марченко, В. Н. Механизмы нейровегетативной регуляции кардиореспираторной системы у больных бронхиальной астмой и пути коррекции выявленных нарушений : дис. ... д-ра мед. наук 14.00.43 / В. Н. Марченко. – Санкт-Петербург, 2004. – 367 с.
23. Механизмы формирования variability артериального давления и возможности антигипертензивных препаратов в ее коррекции / А. И. Кочетков, О. Д. Остроумова, Е. В. Борисова, Г. Ф. Пиксина // Кардиология. – 2019. – Т. 59. – № 11. – С. 56-65.
24. Миалгический энцефаломиелит/синдром хронической усталости: уровень репликации лимфотропных герпетических вирусов / Н. А. Дидковский, Д. П. Огурцов, С. А. Крынский [и др.] // Российский Аллергологический Журнал. – 2017. – Т. 14. – № S1. – С. 37-38.
25. Микробиота тонкой кишки у больных с COVID-19 / Ю. С. Карпеева, К. А. Кликунова, А. Г. Платонова, Е. В. Балуюкова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2023. – Т. 207. – № 11. – С. 80-85.
26. Микробный социум экологической ниши: ротовая полость здоровых детей / А. Л. Бурмистрова, Ю. Ю. Филиппова, Д. Ю. Нохрин, А. В. Тимофеева // Инфекция и иммунитет. – 2018. – Т. 8. – № 1. – С. 54-60.
27. Нейро-иммунные нарушения при поствирусном синдроме хронической усталости / Н. Б. Серебряная, Т. А. Филатенкова, С. Н. Шанин [и др.] // Проблемы Медицинской Микологии. – 2022. – Т. 24. – № 2. – С. 129.
28. Никитина, А. Ю. Синдром хронической усталости на фоне пандемии COVID-19 / А. Ю. Никитина, О. С. Левин // Журнал Неврологии И Психиатрии Им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т. 121. – № 10-2. – С. 92-98.
29. Осипов, Г. А. Методика масс-спектрометрии микробных маркеров как способ оценки пристеночной кишечной микробиоты при заболеваниях органов пищеварения. Учебно-методическое пособие. / Г. А. Осипов, В. П. Новикова. – Санкт-Петербург : Комитет по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга, 2013. – 96 с.
30. Особенности течения постковидного периода у детей с гипермобильным синдромом / Ф. М. Мамедова, Л. А. Гидаева, Т. Г. Таги-заде, У. К. Гаджиева // Российский педиатрический журнал. – 2022. – Т. 3. – № 1. – С. 188.
31. Особенности течения постковидного синдрома у детей с дисплазией соединительной ткани / А. В. Налетов, А. В. Дубовик, Е. В. Пшеничная [и др.] // Дни ревматологии в Санкт-Петербурге - 2021 : Всероссийский конгресс с международным участием,. – Санкт-Петербург : Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2021. – С. 134-135.
32. Полетаев, А. Б. Новые подходы к раннему выявлению патологических изменений в организме человека. Технология ЭЛИ-Висцero-Тест (молекулярная диспансеризация). Методические рекомендации

- для врачей. / А. Б. Полетаев. – 8. – Москва : Медицинский исследовательский центр «Иммункулус», 2019. – 84 с.
33. Полетаев, А. Б. Физиологическая иммунология (естественные аутоантитела и проблемы наномедицины) / А. Б. Полетаев. – Москва : Миклош, 2010. – 217 с.
34. «После» не значит - «вследствие»? ASIA-синдром в течение годового наблюдения пациенток с операциями на молочных железах. от Иегуды Шенфельда - к Роману Баевскому / В. Г. Золотых, А. Н. Гвоздецкий, А. Я. Ким [и др.] // Российские Биомедицинские Исследования. – 2021. – Т. 6. – «После» Не Значит - «Вследствие»? – № 2. – С. 3-14.
35. Путилина, М. В. Астенические расстройства как проявление синдрома хронической усталости / М. В. Путилина // Журнал Неврологии И Психиатрии Им. С.с. Корсакова. – 2021. – Т. 121. – № 8. – С. 125-130.
36. Роль аутокидов в патогенезе эндокринных нарушений при недифференцированной системной дисплазии соединительной ткани / А. В. Калашникова, О. М. Каминова, М. Нода [и др.] // Вестник Санкт-Петербургского Университета. Медицина. – 2009. – № 4. – С. 5-16.
37. Роль конституциональных факторов в клинической патофизиологии синдрома хронической усталости / О. В. Даниленко, И. М. Калинина, Ю. И. Строев, Л. П. Чурилов // Клиническая Патофизиология. – 2011. – № 1-3. – С. 29-33.
38. Синдром хронической усталости и иммунной дисфункции / А. А. Новик, В. Н. Цыган, Н. Х. Дулатова, [и др.]. – Санкт-Петербург : Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, 2001. – 104 с.
39. Соколова, Л. П. Астенический синдром в общетерапевтической практике / Л. П. Соколова, Е. В. Старых // Журнал Неврологии И Психиатрии Им. С.с. Корсакова. – 2022. – Т. 122. – № 4. – С. 44-51.
40. Способ моделирования синдрома хронической усталости в эксперименте / М. А. Самогруева, Д. Л. Теплый, Т. К. Сережникова, Н. Р. Кулешевская // Биомедицина. – 2011. – № 2. – С. 78-83.
41. Фесенко, Ю. А. Неврозы и стресс / Ю. А. Фесенко, Л. П. Чурилов. – Санкт-Петербург : Фолиант, 2018. – 350 с.
42. Фомичева, Е. Е. Нарушение функций ГТАКС в экспериментальной модели синдрома хронической усталости / Е. Е. Фомичева, Т. А. Филатенкова // Психофармакология и биологическая наркология. – 2008. – Т. 8. – № 1-2-2. – С. 2380-2381.
43. Чурилов, Л. П. Иммунореактивность при синдроме хронической усталости во время ремиссии, обострения и при вирусоносительстве / Л. П. Чурилов, О. В. Даниленко // Клиническая Патофизиология. – 2019. – Т. 25. – № 2. – С. 32-42.

44. Чурилов, Л. П. О системном подходе в общей патологии: необходимость и принципы патоинформатики / Л. П. Чурилов // Вестник Санкт-Петербургского Университета. Медицина. – 2009. – О Системном Подходе В Общей Патологии. – № 3. – С. 5-23.
45. Чутко, Л. С. Астенические расстройства : монография / Л. С. Чутко, М. В. Путилина. – Москва : МЕДпресс-информ, 2023. – 167 с.
46. Чучалин, А. Г. Синдром постлевирусной астении (лекция) / А. Г. Чучалин, Д. Г. Солдатов // Терапевтический Архив. – 1989. – Т. 61. – С. 112-116.
47. Шакирова, И. Н. Астения - междисциплинарная проблема / И. Н. Шакирова, Г. М. Дюкова // Трудный Пациент. – 2012. – Т. 10. – № 5. – С. 14-16.
48. Щитовидная железа и Covid-19 / Ю. И. Строев, В. А. Цинзерлинг, Л. П. Чурилов, Д. С. Яковлев // Здоровье - Основа Человеческого Потенциала: Проблемы И Пути Их Решения. – 2021. – Т. 16. – № 1. – С. 378-388.
49. 2011 Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values / B. E. Ainsworth, W. L. Haskell, S. D. Herrmann [et al.] // Medicine and Science in Sports and Exercise. – 2011. – Vol. 43. – 2011 Compendium of Physical Activities. – № 8. – P. 1575-1581.
50. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus / J. B. Soriano, S. Murthy, J. C. Marshall [et al.] // The Lancet. Infectious Diseases. – 2022. – Vol. 22. – № 4. – P. e102-e107.
51. A meta-analysis of heart rate variability in major depression / C. Koch, M. Wilhelm, S. Salzmann [et al.] // Psychological Medicine. – 2019. – Vol. 49. – № 12. – P. 1948-1957.
52. A meta-analytic review: psychological treatment of subthreshold depression in children and adolescents / P. Cuijpers, B. S. Pineda, M. Y. Ng [et al.] // Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. – 2021. – Vol. 60. – A Meta-analytic Review. – № 9. – P. 1072-1084.
53. A pilot study of the efficacy of heart rate variability (HRV) biofeedback in patients with fibromyalgia / A. L. Hassett, D. C. Radvanski, E. G. Vaschillo [et al.] // Applied Psychophysiology and Biofeedback. – 2007. – Vol. 32. – № 1. – P. 1-10.
54. A prospective observational study of post-COVID-19 chronic fatigue syndrome following the first pandemic wave in Germany and biomarkers associated with symptom severity / C. Kedor, H. Freitag, L. Meyer-Arndt [et al.] // Nature Communications. – 2022. – Vol. 13. – № 1. – P. 5104.
55. A systematic review of cytokines in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis/systemic exertion intolerance disease (CFS/ME/SEID) / M. Corbitt, N. Eaton-Fitch, D. Staines [et al.] // BMC neurology. – 2019. – Vol. 19. – № 1. – P. 207.
56. A systematic review of mitochondrial abnormalities in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome/systemic exertion intolerance disease / S. Holden, R. Maksoud, N. Eaton-Fitch [et al.] // Journal of Translational Medicine. – 2020. – Vol. 18. – P. 290.

57. Abnormalities in pH handling by peripheral muscle and potential regulation by the autonomic nervous system in chronic fatigue syndrome / D. E. J. Jones, K. G. Hollingsworth, R. Taylor [et al.] // *Journal of Internal Medicine*. – 2010. – Vol. 267. – № 4. – P. 394-401.
58. Acupuncture and moxibustion have different effects on fatigue by regulating the autonomic nervous system: a pilot controlled clinical trial / Q. Shu, H. Wang, D. Litscher [et al.] // *Scientific Reports*. – 2016. – Vol. 6. – Acupuncture and moxibustion have different effects on fatigue by regulating the autonomic nervous system. – P. 37846.
59. Advancing research and treatment: an overview of clinical trials in myalgic encephalomyelitis/ chronic fatigue syndrome (ME/CFS) and future perspectives / K. A. Seton, J. A. Espejo-Oltra, K. Giménez-Orenga [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2024. – Vol. 13. – Advancing Research and Treatment. – № 2. – P. 325.
60. Alterations in diurnal salivary cortisol rhythm in a population-based sample of cases with chronic fatigue syndrome / U. M. Nater, L. S. Youngblood, J. F. Jones [et al.] // *Psychosomatic Medicine*. – 2008. – Vol. 70. – № 3. – P. 298-305.
61. Altered in vivo brain GABA and glutamate levels are associated with multiple sclerosis central fatigue / J. Arm, G. Oeltzschner, O. Al-Iedani [et al.] // *European Journal of Radiology*. – 2021. – Vol. 137. – P. 109610.
62. Altini, M. What is behind changes in resting heart rate and heart rate variability? A large-scale analysis of longitudinal measurements acquired in free-living / M. Altini, D. Plews // *Sensors (Basel, Switzerland)*. – 2021. – Vol. 21. – What Is behind Changes in Resting Heart Rate and Heart Rate Variability? – № 23. – P. 7932.
63. Analysis of gender differences in HRV of patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome using mobile-health technology / L. Capdevila, J. Castro-Marrero, J. Alegre [et al.] // *Sensors (Basel, Switzerland)*. – 2021. – Vol. 21. – № 11. – P. 3746.
64. Analysis of the correlation between heart rate variability and palpitation symptoms in female patients with long COVID / Y. Jiang, Y. Cheng, J. Xiao [et al.]. – Text : electronic // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2023. – Vol. 10. – URL: <https://www.frontiersin.org/journals/cardiovascular-medicine/articles/10.3389/fcvm.2023.1273156/full> (date accessed: 17.07.2024).
65. Ang, R. Low-frequency oscillations in cardiac sympathetic neuronal activity / R. Ang, N. Marina // *Frontiers in Physiology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 236.
66. Anxiety disorders are associated with reduced heart rate variability: a meta-analysis / J. A. Chalmers, D. S. Quintana, M. J.-A. Abbott, A. H. Kemp // *Frontiers in Psychiatry*. – 2014. – Vol. 5. – Anxiety Disorders are Associated with Reduced Heart Rate Variability. – P. 80.
67. Are current chronic fatigue syndrome criteria diagnosing different disease phenotypes? / L. Maclachlan, S. Watson, P. Gallagher [et al.] // *PLoS ONE*. – 2017. – Vol. 12. – № 10. – P. e0186885.

68. Assessment of the cortisol awakening response: Expert consensus guidelines / T. Stalder, C. Kirschbaum, B. M. Kudielka [et al.] // *Psychoneuroendocrinology*. – 2016. – Vol. 63. – Assessment of the cortisol awakening response. – P. 414-432.
69. Association of chronic fatigue syndrome with human leucocyte antigen class II alleles / J. Smith, E. L. Fritz, J. R. Kerr [et al.] // *Journal of Clinical Pathology*. – 2005. – Vol. 58. – № 8. – P. 860-863.
70. Association of thyroid dysfunction and COVID-19: A systematic review and meta-analysis / M. Darvishi, M. R. Nazer, H. Shahali, M. Nouri // *Frontiers in Endocrinology*. – 2022. – Vol. 13. – Association of thyroid dysfunction and COVID-19. – P. 947594.
71. Astrocytes: GABAceptive and GABAergic Cells in the Brain / J. Liu, X. Feng, Y. Wang [et al.] // *Frontiers in Cellular Neuroscience*. – 2022. – Vol. 16. – Astrocytes. – P. 892497.
72. Autoimmunity is a hallmark of post-COVID syndrome / M. Rojas, Y. Rodríguez, Y. Acosta-Ampudia [et al.] // *Journal of Translational Medicine*. – 2022. – Vol. 20. – № 1. – P. 129.
73. Autoantibody Correlation Signatures in Fibromyalgia and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Association with Symptom Severity / V. A. Ryabkova, N. Y. Gavrilova, A. A. Poletaeva [et al.] // *Biomedicines*. – 2023. – Vol. 11. – № 2. – P. 257.
74. Autonomic dysregulation in long-term patients suffering from Post-COVID-19 Syndrome assessed by heart rate variability / F. C. Mooren, I. Böckelmann, M. Waranski [et al.] // *Scientific Reports*. – 2023. – Vol. 13. – № 1. – P. 15814.
75. Baroreflex effectiveness index: an additional measure of baroreflex control of heart rate in daily life / M. Di Rienzo, G. Parati, P. Castiglioni [et al.] // *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. – 2001. – Vol. 280. – Baroreflex effectiveness index. – № 3. – P. R744-751.
76. Baroreflex sensitivity is impaired in survivors of mild COVID-19 at 3–6 months of clinical recovery; association with carotid artery stiffness / P. Srivastava, P. M. Nabeel, K. V. Raj [et al.] // *Physiological Reports*. – 2023. – Vol. 11. – № 21. – P. e15845.
77. Bested, A. C. Review of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: an evidence-based approach to diagnosis and management by clinicians / A. C. Bested, L. M. Marshall // *Reviews on Environmental Health*. – 2015. – Vol. 30. – Review of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. – № 4. – P. 223-249.
78. Beyond bones: The relevance of variants of connective tissue (hypermobility) to fibromyalgia, ME/CFS and controversies surrounding diagnostic classification: an observational study / J. A. Eccles, B. Thompson, K. Themelis [et al.] // *Clinical Medicine (London, England)*. – 2021. – Vol. 21. – Beyond bones. – № 1. – P. 53-58.
79. Biomarkers for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS): a systematic review / R. Maksoud, C. Magawa, N. Eaton-Fitch [et al.] // *BMC medicine*. – 2023. – Vol. 21. – № 1. – P. 189.

80. Blood-brain barrier disruption and sustained systemic inflammation in individuals with long COVID-associated cognitive impairment / C. Greene, R. Connolly, D. Brennan [et al.] // *Nature Neuroscience*. – 2024. – Vol. 27. – № 3. – P. 421-432.
81. Bonaz, B. Anti-inflammatory properties of the vagus nerve: potential therapeutic implications of vagus nerve stimulation / B. Bonaz, V. Sinniger, S. Pellissier // *The Journal of Physiology*. – 2016. – Vol. 594. – Anti-inflammatory properties of the vagus nerve. – № 20. – P. 5781-5790.
82. Brambilla, R. Neuroinflammation, the thread connecting neurological disease / R. Brambilla // *Acta Neuropathologica*. – 2019. – Vol. 137. – № 5. – P. 689-691.
83. Brown, A. Meta-analysis investigating post-exertional malaise between patients and controls / A. Brown, L. A. Jason // *Journal of health psychology*. – 2020. – Vol. 25. – № 13-14. – P. 2053-2071.
84. Brown, R. P. Breathing practices for treatment of psychiatric and stress-related medical conditions / R. P. Brown, P. L. Gerbarg, F. Muench // *The Psychiatric Clinics of North America*. – 2013. – Vol. 36. – № 1. – P. 121-140.
85. Cadegiani, F. A. Catecholamines are the key trigger of COVID-19 mRNA vaccine-induced myocarditis: a compelling hypothesis supported by epidemiological, anatomopathological, molecular, and physiological findings / F. A. Cadegiani // *Cureus*. – 2022. – Vol. 14. – Catecholamines Are the Key Trigger of COVID-19 mRNA Vaccine-Induced Myocarditis. – № 8. – P. e27883.
86. Cardiac autonomic function in long COVID-19 using heart rate variability: an observational cross-sectional study / A. da S. Menezes Junior, A. A. Schröder, S. M. Botelho, A. L. Resende // *Journal of Clinical Medicine*. – 2022. – Vol. 12. – Cardiac Autonomic Function in Long COVID-19 Using Heart Rate Variability. – № 1. – P. 100.
87. Carnac, T. Hypothesis: Astrocyte dysregulation of sympathetic nervous system causes metabolic dysfunction in subset of Long COVID and ME/CFS patients. / T. Carnac // *Patient-Generated Hypotheses Journal for Long COVID & Associated Conditions*. – Vol. 1. – P. 36-43.
88. Central nervous system biomarkers GFAP and NfL associate with post-acute cognitive impairment and fatigue following critical COVID-19 / L. Bark, I.-M. Larsson, E. Wallin [et al.] // *Scientific Reports*. – 2023. – Vol. 13. – № 1. – P. 13144.
89. Cerebral blood flow and heart rate variability predict fatigue severity in patients with chronic fatigue syndrome / J. Boissoneault, J. Letzen, M. Robinson, R. Staud // *Brain Imaging and Behavior*. – 2019. – Vol. 13. – № 3. – P. 789-797.
90. Chen, J. The Role of Butyrate in Attenuating Pathobiont-Induced Hyperinflammation / J. Chen, L. Vitetta // *Immune Network*. – 2020. – Vol. 20. – № 2. – P. e15.
91. Chronic fatigue syndrome: a working case definition / G. P. Holmes, J. E. Kaplan, N. M. Gantz [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. – 1988. – Vol. 108. – Chronic fatigue syndrome. – № 3. – P. 387-389.



92. Chronic fatigue syndrome and/or fibromyalgia as a variation of antiphospholipid antibody syndrome: an explanatory model and approach to laboratory diagnosis / D. Berg, L. H. Berg, J. Couvaras, H. Harrison // *Blood Coagulation & Fibrinolysis: An International Journal in Haemostasis and Thrombosis*. – 1999. – Vol. 10. – Chronic fatigue syndrome and/or fibromyalgia as a variation of antiphospholipid antibody syndrome. – № 7. – P. 435-438.
93. Chronic fatigue syndrome research: definition and medical outcome assessment / A. Schluederberg, S. E. Straus, P. Peterson [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. – 1992. – Vol. 117. – № 4. – P. 325-331.
94. Chronic viral coinfections differentially affect the likelihood of developing long COVID / M. J. Peluso, T.-M. Deveau, S. E. Munter [et al.] // *The Journal of Clinical Investigation*. – 2023. – Vol. 133. – № 3. – P. e163669.
95. Chronic viral infections in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) / S. Rasa, Z. Nora-Krukle, N. Henning [et al.] // *Journal of Translational Medicine*. – 2018. – Vol. 16. – P. 268.
96. Churilov, L. P. COVID-19: adrenal response and molecular mimicry / L. P. Churilov, D. Kanduc, V. A. Ryabkova // *The Israel Medical Association Journal*. – 2021. – Vol. 23. – № 10. – P. 618-619.
97. Clinical characteristics of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) diagnosed in patients with Long COVID / K. Tokumasu, H. Honda, N. Sunada [et al.] // *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. – 2022. – Vol. 58. – № 7. – P. 850.
98. Clinical phenotypes and quality of life to define post-COVID-19 syndrome: a cluster analysis of the multinational, prospective ORCHESTRA cohort / E. Gentilotti, A. Górská, A. Tami [et al.] // *eClinicalMedicine*. – 2023. – Vol. 62. – P. 102107.
99. Coexistence of cerebral hypometabolism and neuroinflammation in the thalamo-limbic-brainstem region in young women with functional somatic syndrome / T. Matsudaira, T. Terada, T. Obi [et al.] // *EJNMMI Research*. – 2020. – Vol. 10. – P. 29.
100. Cognitive decline in post-COVID-19 syndrome does not correspond with persisting neuronal or astrocytic damage / F. Boesl, Y. Goeraci, F. Schweitzer [et al.] // *Scientific Reports*. – 2024. – Vol. 14. – № 1. – P. 5326.
101. Committee on the diagnostic criteria for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. Beyond myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: redefining an illness. Beyond myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome / Committee on the diagnostic criteria for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome, board on the health of select populations, Institute of Medicine. – Washington (DC) : National Academies Press (US), 2015. – 304 p.
102. Comparing the DePaul Symptom Questionnaire with physician assessments: a preliminary study / E. B. Strand, K. Lillestøl, L. A. Jason [et al.] // *Fatigue: Biomedicine, Health & Behavior*. – 2016. – Vol. 4. – № 1. – P. 52-62.

103. Contribution of severe dental caries induced by *Streptococcus mutans* to the pathogenicity of infective endocarditis / R. Nomura, S. Matayoshi, M. Otsugu [et al.] // *Infection and Immunity*. – 2020. – Vol. 88. – № 7. – P. e00897-19.
104. Cortisol levels in chronic fatigue syndrome and atypical depression measured using hair and saliva specimens / A. Herane-Vives, A. Papadopoulos, V. de Angel [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2020. – Vol. 267. – P. 307-314.
105. Cortisol output in adolescents with chronic fatigue syndrome: pilot study on the comparison with healthy adolescents and change after cognitive behavioural guided self-help treatment / K. A. Rimes, A. S. Papadopoulos, A. J. Cleare, T. Chalder // *Journal of Psychosomatic Research*. – 2014. – Vol. 77. – Cortisol output in adolescents with chronic fatigue syndrome. – № 5. – P. 409-414.
106. Costa, M. D. Heart rate fragmentation: a new approach to the analysis of cardiac interbeat interval dynamics / M. D. Costa, R. B. Davis, A. L. Goldberger // *Frontiers in Physiology*. – 2017. – Vol. 8. – P. 255.
107. COVID-19 and post-infectious myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a narrative review / S. Poenaru, S. J. Abdallah, V. Corrales-Medina, J. Cowan // *Therapeutic Advances in Infectious Disease*. – 2021. – Vol. 8. – COVID-19 and post-infectious myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. – P. 20499361211009385.
108. Cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, and Human Herpesvirus-6 infections in patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome / E. Shikova, V. Reshkova, A. Kumanova [et al.] // *Journal of Medical Virology*. – 2020. – Vol. 92. – № 12. – P. 3682-3688.
109. Danilenko, O. V. Chronic fatigue exhibits heterogeneous autoimmunity characteristics which reflect etiology / O. V. Danilenko, N. Y. Gavrilova, L. P. Churilov // *Pathophysiology*. – 2022. – Vol. 29. – № 2. – P. 187-199.
110. Definition and measurement of post-COVID-19 conditions in real-world practice: a global systematic literature review / J. Yang, K. Markus, K. M. Andersen [et al.] // *BMJ open*. – 2024. – Vol. 14. – № 1. – P. e077886.
111. Detection of autoantibodies against GABAAR $\alpha$ 1 in patients with schizophrenia / H. Shiwaku, Y. Nakano, M. Kato, H. Takahashi // *Schizophrenia Research*. – 2020. – Vol. 216. – P. 543-546.
112. Determinants of spontaneous baroreflex sensitivity in a healthy working population / A. Kardos, G. Watterich, R. de Menezes [et al.] // *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*. – 2001. – Vol. 37. – № 3. – P. 911-916.
113. Dimmock, M. E. Estimating the disease burden of ME/CFS in the United States and its relation to research funding / M. E. Dimmock, A. A. Mirin, L. A. Jason // *Journal of Medicine and Therapeutics*. – 2016. – Vol. 1. – № 1. – P. 1-7.
114. Distinct plasma immune signatures in ME/CFS are present early in the course of illness / M. Hornig, J. G. Montoya, N. G. Klimas [et al.] // *Science Advances*. – 2015. – Vol. 1. – № 1. – P. e1400121.

115. Distinguishing features of long COVID identified through immune profiling / J. Klein, J. Wood, J. R. Jaycox [et al.] // *Nature*. – 2023. – Vol. 623. – № 7985. – P. 139-148.
116. Do the 1988 and 1994 CFS Case definitions identify the same illness complex? / L. Tiersky, S. Weisberg, J. DeLuca, B. Natelson // *American Association for Chronic Fatigue Syndrome Conference*. – Cambridge, MA, 1998.
117. Does microglial activation influence hippocampal volume and neuronal function in Alzheimer's disease and Parkinson's disease dementia? / G. D. Femminella, S. Ninan, R. Atkinson [et al.] // *Journal of Alzheimer's Disease*. – 2016. – Vol. 51. – № 4. – P. 1275-1289.
118. Duricka, D. Reduction of long COVID symptoms after stellate ganglion block: A retrospective chart review study / D. Duricka, L. Liu. – Text : electronic // *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*. – 2024. – Vol. 254. – Reduction of long COVID symptoms after stellate ganglion block. – URL: [https://www.autonomicneuroscience.com/article/S1566-0702\(24\)00049-3/fulltext](https://www.autonomicneuroscience.com/article/S1566-0702(24)00049-3/fulltext) (date accessed: 18.07.2024).
119. Early adverse experience and risk for chronic fatigue syndrome: results from a population-based study / C. Heim, D. Wagner, E. Maloney [et al.] // *Archives of General Psychiatry*. – 2006. – Vol. 63. – Early adverse experience and risk for chronic fatigue syndrome. – № 11. – P. 1258-1266.
120. Effects of moderate and vigorous physical activity on heart rate variability in a British study of civil servants / K. L. Rennie, H. Hemingway, M. Kumari [et al.] // *American Journal of Epidemiology*. – 2003. – Vol. 158. – № 2. – P. 135-143.
121. Elevated vascular transformation blood biomarkers in Long-COVID indicate angiogenesis as a key pathophysiological mechanism / M. A. Patel, M. J. Knauer, M. Nicholson [et al.] // *Molecular Medicine*. – 2022. – Vol. 28. – № 1. – P. 122.
122. Elevation of neural injury markers in patients with neurologic sequelae after hospitalization for SARS-CoV-2 infection / M. Spanos, S. Shachar, T. Sweeney [et al.] // *iScience*. – 2022. – Vol. 25. – № 8. – P. 104833.
123. Encephalitis patient-derived monoclonal GABAA receptor antibodies cause epileptic seizures / J. Kreye, S. K. Wright, A. van Casteren [et al.] // *The Journal of Experimental Medicine*. – 2021. – Vol. 218. – № 11. – P. e20210012.
124. Endothelial dysfunction in ME/CFS patients / M. K. Sandvik, K. Sørland, E. Leirgul [et al.] // *PLOS ONE*. – 2023. – Vol. 18. – № 2. – P. e0280942.
125. EpiCore. Obtaining Long COVID definition through EpiCore. EpiCore Long COVID definitions. – URL: <https://endingpandemics.org/wp-content/uploads/2023/03/EPICORE-Long-Covid-Definitions-NASEM-2023-4.pdf> (date accessed: 13.07.2024). – Text : electronic.
126. Epstein-Barr virus reactivation is not causative for post-COVID-19-syndrome in individuals with asymptomatic or mild SARS-CoV-2 disease course / A. D. Hoeggerl, V. Nunhofer, W. Lauth [et al.] // *BMC infectious diseases*. – 2023. – Vol. 23. – № 1. – P. 800.

127. Establishing a consensus on ME/CFS exclusionary illnesses / L. A. Jason, S. Ravichandran, B. Z. Katz [et al.] // *Fatigue: Biomedicine, Health & Behavior*. – 2023. – Vol. 11. – № 1. – P. 1-13.
128. European Network on Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (EUROMENE): Expert Consensus on the Diagnosis, Service Provision, and Care of People with ME/CFS in Europe / L. Nacul, F. J. Authier, C. Scheibenbogen [et al.] // *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. – 2021. – Vol. 57. – European Network on Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (EUROMENE). – № 5. – P. 510.
129. Evidence of altered cardiac autonomic regulation in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: A systematic review and meta-analysis / M. J. Nelson, J. S. Bahl, J. D. Buckley [et al.] // *Medicine*. – 2019. – Vol. 98. – Evidence of altered cardiac autonomic regulation in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. – № 43. – P. e17600.
130. Explaining Long COVID: a pioneer cross-sectional study supporting the endocrine hypothesis / T. Ach, N. Ben Haj Slama, A. Gorchane [et al.] // *Journal of the Endocrine Society*. – 2024. – Vol. 8. – Explaining Long COVID. – № 3. – P. bvae003.
131. Exploring the interconnectedness of fatigue, depression, anxiety and potential risk and protective factors in cancer patients: a network approach / M. P. J. Schellekens, M. D. J. Wolvers, M. J. Schroevers [et al.] // *Journal of Behavioral Medicine*. – 2020. – Vol. 43. – Exploring the interconnectedness of fatigue, depression, anxiety and potential risk and protective factors in cancer patients. – № 4. – P. 553-563.
132. Fang, S.-C. Heart rate variability and risk of all-cause death and cardiovascular events in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis of cohort studies / S.-C. Fang, Y.-L. Wu, P.-S. Tsai // *Biological Research for Nursing*. – 2020. – Vol. 22. – Heart Rate Variability and Risk of All-Cause Death and Cardiovascular Events in Patients With Cardiovascular Disease. – № 1. – P. 45-56.
133. Fatigue following acute Q-Fever: a systematic literature review / G. Morroy, S. P. Keijmel, C. E. Delsing [et al.] // *PLoS ONE*. – 2016. – Vol. 11. – Fatigue following Acute Q-Fever. – № 5. – P. e0155884.
134. Fighting Post-COVID and ME/CFS – development of curative therapies / C. Scheibenbogen, J. T. Bellmann-Strobl, C. Heindrich [et al.] // *Frontiers in Medicine*. – 2023. – Vol. 10. – P. 1194754.
135. Fluge, Ø. Pathomechanisms and possible interventions in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) / Ø. Fluge, K. J. Tronstad, O. Mella // *The Journal of Clinical Investigation*. – 2021. – Vol. 131. – № 14. – P. e150377.
136. Friedberg, F. Rethinking the standard of care for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome / F. Friedberg, M. Sunnquist, L. Nacul // *Journal of General Internal Medicine*. – 2020. – Vol. 35. – № 3. – P. 906-909.
137. Genetic association study in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) identifies several potential risk loci / R. Hajdarevic, A. Lande, J. Mehlsen [et al.] // *Brain, Behavior, and Immunity*. – 2022. – Vol. 102. – P. 362-369.

138. Glial activation and expression of the serotonin transporter in chronic fatigue syndrome / M. Noda, M. Ifuku, Md. S. Hossain, T. Katafuchi // *Frontiers in Psychiatry*. – 2018. – Vol. 9. – P. 589.
139. Grabar, P. Hypothesis. Auto-antibodies and immunological theories: an analytical review / P. Grabar // *Clinical Immunology and Immunopathology*. – 1975. – Vol. 4. – Hypothesis. Auto-antibodies and immunological theories. – № 4. – P. 453-466.
140. Guiding breathing at the resonance frequency with haptic sensors potentiates cardiac coherence / P. Bouny, L. M. Arzac, A. Guérin [et al.] // *Sensors (Basel, Switzerland)*. – 2023. – Vol. 23. – № 9. – P. 4494.
141. Gut microbiota dynamics in a prospective cohort of patients with post-acute COVID-19 syndrome / Q. Liu, J. W. Y. Mak, Q. Su [et al.] // *Gut*. – 2022. – Vol. 71. – № 3. – P. 544-552.
142. Hayes, L. D. More than 100 persistent symptoms of SARS-CoV-2 (Long COVID): a scoping review / L. D. Hayes, J. Ingram, N. F. Sculthorpe // *Frontiers in Medicine*. – 2021. – Vol. 8. – More Than 100 Persistent Symptoms of SARS-CoV-2 (Long COVID). – P. 750378.
143. Healthcare utilisation in people with long COVID: an OpenSAFELY cohort study / L.-Y. Lin, A. D. Henderson, O. Carlile [et al.] // *BMC medicine*. – 2024. – Vol. 22. – № 1. – P. 255.
144. Heart rate fragmentation gives novel insights into non-autonomic mechanisms governing beat-to-beat control of the heart's rhythm / I. S. Lensen, O. J. Monfredi, R. T. Andris [et al.] // *JRSM Cardiovascular Disease*. – 2020. – Vol. 9. – P. 2048004020948732.
145. Heart rate variability and cardiac autonomic functions in post-COVID period / L. D. Asarcikli, M. İ. Hayiroglu, A. Osken [et al.] // *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology: An International Journal of Arrhythmias and Pacing*. – 2022. – Vol. 63. – № 3. – P. 715-721.
146. Heart rate variability as a predictor of stroke course, functional outcome, and medical complications: A systematic review / J. Aftyka, J. Staszewski, A. Dębiec [et al.] // *Frontiers in Physiology*. – 2023. – Vol. 14. – Heart rate variability as a predictor of stroke course, functional outcome, and medical complications. – P. 1115164.
147. Heart rate variability as a prognostic factor for cancer survival - a systematic review / E. Kloter, K. Barrueto, S. D. Klein [et al.] // *Frontiers in Physiology*. – 2018. – Vol. 9. – P. 623.
148. Heart rate variability in the prediction of mortality: A systematic review and meta-analysis of healthy and patient populations / M. N. Jarczok, K. Weimer, C. Braun [et al.] // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. – 2022. – Vol. 143. – Heart rate variability in the prediction of mortality. – P. 104907.
149. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology // *Circulation*. – 1996. – Vol. 93. – Heart rate variability. – № 5. – P. 1043-1065.
150. Heart rate variability status at rest in adult depressed patients: a systematic review and meta-analysis / Q. Wu, X. Miao, Y. Cao [et al.] // *Frontiers in Public Health*. – 2023. – Vol. 11. – Heart rate variability status at rest in adult depressed patients. – P. 1243213.

151. Higher heart rate and reduced heart rate variability persist during sleep in chronic fatigue syndrome: a population-based study / R. S. Boneva, M. J. Decker, E. M. Maloney [et al.] // *Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical*. – 2007. – Vol. 137. – Higher heart rate and reduced heart rate variability persist during sleep in chronic fatigue syndrome. – № 1-2. – P. 94-101.
152. Hippocampal subfield abnormalities and biomarkers of pathologic brain changes: from SARS-CoV-2 acute infection to post-COVID syndrome / M. Díez-Cirarda, M. Yus-Fuertes, R. Sanchez-Sanchez [et al.] // *EBioMedicine*. – 2023. – Vol. 94. – Hippocampal subfield abnormalities and biomarkers of pathologic brain changes. – P. 104711.
153. How myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (me/cfs) progresses: the natural history of ME/CFS / L. Nacul, S. O'Boyle, L. Palla [et al.] // *Frontiers in Neurology*. – 2020. – Vol. 11. – How Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) Progresses. – P. 826.
154. Human leukocyte antigen alleles associated with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) / A. Lande, Ø. Fluge, E. B. Strand [et al.] // *Scientific Reports*. – 2020. – Vol. 10. – № 1. – P. 5267.
155. Hypothalamic-pituitary autoimmunity and related impairment of hormone secretions in chronic fatigue syndrome / A. De Bellis, G. Bellastella, V. Pernice [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2021. – Vol. 106. – № 12. – P. e5147-e5155.
156. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis reactivity in chronic fatigue syndrome and health under psychological, physiological, and pharmacological stimulation / J. Gaab, D. Hüster, R. Peisen [et al.] // *Psychosomatic Medicine*. – 2002. – Vol. 64. – № 6. – P. 951.
157. Identification of novel autoantibodies to GABA(B) receptors in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus / H. Tsuchiya, S. Haga, Y. Takahashi [et al.] // *Rheumatology (Oxford, England)*. – 2014. – Vol. 53. – № 7. – P. 1219-1228.
158. Illness presentation and quality of life in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and post COVID-19 condition: a pilot Australian cross-sectional study / B. Weigel, N. Eaton-Fitch, K. Thapaliya, S. Marshall-Gradisnik // *Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation*. – 2024.
159. Immunophysiology versus immunopathology: Natural autoimmunity in human health and disease / A. B. Poletaev, L. P. Churilov, Y. I. Stroevev, M. M. Agapov // *Pathophysiology*. – 2012. – Vol. 19. – Immunophysiology versus immunopathology. – № 3. – P. 221-231.
160. Impaired blood pressure variability in chronic fatigue syndrome--a potential biomarker / J. Frith, P. Zalewski, J. J. Klawe [et al.] // *QJM: monthly journal of the Association of Physicians*. – 2012. – Vol. 105. – № 9. – P. 831-838.
161. Impaired vagal activity in Long-COVID-19 patients / D. Acanfora, M. Nolano, C. Acanfora [et al.] // *Viruses*. – 2022. – Vol. 14. – № 5. – P. 1035.

162. Inappropriate sinus tachycardia in post-COVID-19 syndrome / J. Aranyó, V. Bazan, G. Lladós [et al.] // *Scientific Reports*. – 2022. – Vol. 12. – P. 298.
163. Incidence of fatigue symptoms and diagnoses presenting in UK primary care from 1990 to 2001 / A. M. Gallagher, J. M. Thomas, W. T. Hamilton, P. D. White // *Journal of the Royal Society of Medicine*. – 2004. – Vol. 97. – № 12. – P. 571-575.
164. Incident allergic diseases in post-COVID-19 condition: multinational cohort studies from South Korea, Japan and the UK / J. Oh, M. Lee, M. Kim [et al.] // *Nature Communications*. – 2024. – Vol. 15. – Incident allergic diseases in post-COVID-19 condition. – № 1. – P. 2830.
165. Increased prevalence of autoimmune thyroid disease after COVID-19: A single-center, prospective study / A. Rossini, S. Cassibba, F. Perticone [et al.] // *Frontiers in Endocrinology*. – 2023. – Vol. 14. – Increased prevalence of autoimmune thyroid disease after COVID-19. – P. 1126683.
166. Indices of heart rate variability are not associated with obesity in patients 30-60 years of age without chronic noncommunicable diseases / O. Dzhioeva, E. Rogozhkina, V. Shvartz [et al.] // *Russian Open Medical Journal*. – 2023. – Vol. 12. – № 4. – P. e0408.
167. Indigenous opportunistic bacteria inhabit mammalian gut-associated lymphoid tissues and share a mucosal antibody-mediated symbiosis / T. Obata, Y. Goto, J. Kunisawa [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2010. – Vol. 107. – № 16. – P. 7419-7424.
168. Infection elicited autoimmunity and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: an explanatory model / J. Blomberg, C.-G. Gottfries, A. Elfaitouri [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2018. – Vol. 9. – Infection Elicited Autoimmunity and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. – P. 229.
169. Ingram, R. Depression / R. Ingram // *Encyclopedia of Human Behavior*. – New York : Elsevier, 2012. – P. 682-689.
170. Insights from invasive cardiopulmonary exercise testing of patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome / P. Joseph, C. Arevalo, R. K. F. Oliveira [et al.] // *Chest*. – 2021. – Vol. 160. – № 2. – P. 642-651.
171. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity / C. L. Craig, A. L. Marshall, M. Sjöström [et al.] // *Medicine and Science in Sports and Exercise*. – 2003. – Vol. 35. – International physical activity questionnaire. – № 8. – P. 1381-1395.
172. Is chronic fatigue syndrome a connective tissue disorder? A cross-sectional study in adolescents / E. M. van de Putte, C. S. P. M. Uiterwaal, M. L. Bots [et al.] // *Pediatrics*. – 2005. – Vol. 115. – Is chronic fatigue syndrome a connective tissue disorder? – № 4. – P. e415-422.
173. Jason, L. A. ME/CFS and post-exertional malaise among patients with Long COVID / L. A. Jason, J. A. Dorri // *Neurology International*. – 2022. – Vol. 15. – № 1. – P. 1-11.

174. Jason, L. A. The development of the DePaul Symptom Questionnaire: original, expanded, brief, and pediatric versions / L. A. Jason, M. Sunnquist // *Frontiers in Pediatrics*. – 2018. – Vol. 6. – P. 330.
175. Jason, L. A. Patient perceptions of infectious illnesses preceding myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome / L. A. Jason, S. Yoo, S. Bhatia // *Chronic illness*. – 2022. – Vol. 18. – № 4. – P. 901-910.
176. Kamau-Mitchell, C. GPs need awareness about post-covid ME/CFS / C. Kamau-Mitchell // *BMJ (Clinical research ed.)*. – 2021. – Vol. 374. – P. n1995.
177. Katon, W. Chronic fatigue syndrome criteria. A critique of the requirement for multiple physical complaints / W. Katon, J. Russo // *Archives of Internal Medicine*. – 1992. – Vol. 152. – № 8. – P. 1604-1609.
178. Kernick, D. P. The biological zero signal in laser doppler fluximetry - origins and practical implications / D. P. Kernick, J. E. Tooke, A. C. Shore // *Pflugers Archiv European Journal of Physiology*. – 1999. – Vol. 437. – Pflugers Archiv European Journal of Physiology. – № 4. – P. 624-631.
179. Komaroff, A. L. Insights from myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome may help unravel the pathogenesis of postacute COVID-19 syndrome / A. L. Komaroff, W. I. Lipkin // *Trends in Molecular Medicine*. – 2021. – Vol. 27. – № 9. – P. 895-906.
180. Komaroff, A. L. ME/CFS and Long COVID share similar symptoms and biological abnormalities: road map to the literature / A. L. Komaroff, W. I. Lipkin // *Frontiers in Medicine*. – 2023. – Vol. 10. – P. 1187163.
181. Komaroff, A. L. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a real illness / A. L. Komaroff // *Annals of Internal Medicine*. – 2015. – Vol. 162. – № 12. – P. 871-872.
182. Kudielka, B. M. Awakening cortisol responses are influenced by health status and awakening time but not by menstrual cycle phase / B. M. Kudielka, C. Kirschbaum // *Psychoneuroendocrinology*. – 2003. – Vol. 28. – № 1. – P. 35-47.
183. Lack of association between HLA genotype and chronic fatigue syndrome / J. A. Underhill, M. Mahalingam, M. Peakman, S. Wessely // *European Journal of Immunogenetics: Official Journal of the British Society for Histocompatibility and Immunogenetics*. – 2001. – Vol. 28. – № 3. – P. 425-428.
184. Large and small artery endothelial dysfunction in chronic fatigue syndrome / D. J. Newton, G. Kennedy, K. K. F. Chan [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2012. – Vol. 154. – № 3. – P. 335-336.
185. Lee, C.-H. The role of inflammation in depression and fatigue / C.-H. Lee, F. Giuliani // *Frontiers in Immunology*. – 2019. – Vol. 10. – P. 1696.
186. Lee, J.-S. Brain-regional characteristics and neuroinflammation in ME/CFS patients from neuroimaging: A systematic review and meta-analysis / J.-S. Lee, W. Sato, C.-G. Son // *Autoimmunity Reviews*. – 2024. – Vol. 23. – Brain-regional characteristics and neuroinflammation in ME/CFS patients from neuroimaging. – № 2. – P. 103484.
187. Lipopolysaccharide binding protein in Post-COVID syndrome patients / I. Yatskov, V. Beloglazov, L. Dudchenko, L. Dubuske // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2024. – Vol. 153. – № 2. – P. AB193.



188. Lipopolysaccharide-binding protein, a surrogate marker of microbial translocation, is associated with physical function in healthy older adults / J. R. Stehle, X. Leng, D. W. Kitzman [et al.] // *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. – 2012. – Vol. 67. – № 11. – P. 1212-1218.
189. Long- and short-term blood pressure and RR-interval variability and psychosomatic distress in chronic fatigue syndrome / D. A. Duprez, M. L. De Buyzere, B. Drieghe [et al.] // *Clinical Science (London, England: 1979)*. – 1998. – Vol. 94. – № 1. – P. 57-63.
190. Long COVID is associated with extensive in-vivo neuroinflammation on [18 F]DPA-714 PET / D. Visser, S. S. V. Golla, S. C. J. Verfaillie [et al.] // Preprint at medRxiv. – 2022.
191. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations / H. E. Davis, L. McCorkell, J. M. Vogel, E. J. Topol // *Nature Reviews. Microbiology*. – 2023. – Vol. 21. – Long COVID. – № 3. – P. 133-146.
192. Long-term health impacts of COVID-19 among 242,712 adults in England / C. J. Atchison, B. Davies, E. Cooper [et al.] // *Nature Communications*. – 2023. – Vol. 14. – № 1. – P. 6588.
193. Long-term symptom severity and clinical biomarkers in post-COVID-19/chronic fatigue syndrome: results from a prospective observational cohort / F. Legler, L. Meyer-Arndt, L. Mödl [et al.] // *EClinicalMedicine*. – 2023. – Vol. 63. – P. 102146.
194. Lower hair cortisol concentration in adolescent and young adult patients with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome and Q-Fever Fatigue Syndrome compared to controls / A. Vroegindewij, N. Eijkelkamp, S. A. A. van den Berg [et al.] // *Psychoneuroendocrinology*. – 2024. – Vol. 168. – P. 107117.
195. Lucchese, A. Streptococcus mutans antigen I/II and autoimmunity in cardiovascular diseases / A. Lucchese // *Autoimmunity Reviews*. – 2017. – Vol. 16. – № 5. – P. 456-460.
196. Mackay, A. A paradigm for post-COVID-19 fatigue syndrome analogous to ME/CFS / A. Mackay // *Frontiers in Neurology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 701419.
197. Major depressive disorder and chronic fatigue syndrome show characteristic heart rate variability profiles reflecting autonomic dysregulations: differentiation by linear discriminant analysis / T. Shinba, D. Kuratsune, S. Shinba [et al.] // *Sensors (Basel, Switzerland)*. – 2023. – Vol. 23. – Major Depressive Disorder and Chronic Fatigue Syndrome Show Characteristic Heart Rate Variability Profiles Reflecting Autonomic Dysregulations. – № 11. – P. 5330.
198. Maya, J. Surveying the metabolic and dysfunctional profiles of T cells and NK cells in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome / J. Maya // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – Vol. 24. – № 15. – P. 11937.
199. McCarthy, M. J. Circadian rhythm disruption in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: implications for the post-acute sequelae of COVID-19 / M. J. McCarthy // *Brain, Behavior, & Immunity - Health*.

- 2022. – Vol. 20. – Circadian rhythm disruption in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. – P. 100412.
200. Mechanisms of long COVID: An updated review / Y. Liu, X. Gu, H. Li [et al.] // Chinese Medical Journal Pulmonary and Critical Care Medicine. – 2023. – Vol. 1. – Mechanisms of long COVID. – № 4. – P. 231-240.
201. Mechanisms underlying exercise intolerance in long COVID : An accumulation of multisystem dysfunction / A. Jamieson, L. Al Saikhan, L. Alghamdi [et al.] // Physiological Reports. – 2024. – Vol. 12. – Mechanisms underlying exercise intolerance in long COVID. – № 3. – P. e15940.
202. Metabolic features of chronic fatigue syndrome / R. K. Naviaux, J. C. Naviaux, K. Li [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2016. – Vol. 113. – № 37. – P. E5472-5480.
203. Metabolomic evidence for peroxisomal dysfunction in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome / X. Che, C. R. Brydges, Y. Yu [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – Vol. 23. – № 14. – P. 7906.
204. Microgliosis and neuronal proteinopathy in brain persist beyond viral clearance in SARS-CoV-2 hamster model / C. Käufer, C. S. Schreiber, A.-S. Hartke [et al.] // EBioMedicine. – 2022. – Vol. 79. – P. 103999.
205. Mild respiratory COVID can cause multi-lineage neural cell and myelin dysregulation / A. Fernández-Castañeda, P. Lu, A. C. Geraghty [et al.] // Cell. – 2022. – Vol. 185. – № 14. – P. 2452-2468.e16.
206. Missailidis, D. Pathological mechanisms underlying myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome / D. Missailidis, S. J. Annesley, P. R. Fisher // Diagnostics (Basel, Switzerland). – 2019. – Vol. 9. – № 3. – P. 80.
207. Mitochondrial dynamics in SARS-COV2 spike protein treated human microglia: implications for neuro-COVID / E. Clough, J. Inigo, D. Chandra [et al.] // Journal of Neuroimmune Pharmacology. – 2021. – Vol. 16. – Mitochondrial Dynamics in SARS-COV2 Spike Protein Treated Human Microglia. – № 4. – P. 770-784.
208. Mitochondrial dysfunction in long COVID: mechanisms, consequences, and potential therapeutic approaches / T. Molnar, A. Lehoczki, M. Fekete [et al.]. – Text : electronic // GeroScience. – 2024. – Mitochondrial dysfunction in long COVID. – URL: <https://doi.org/10.1007/s11357-024-01165-5> (date accessed: 14.07.2024).
209. Molecular mechanisms of neuroinflammation in ME/CFS and long COVID to sustain disease and promote relapses / W. Tate, M. Walker, E. Sweetman [et al.] // Frontiers in Neurology. – 2022. – Vol. 13. – P. 877772.
210. Molecular study of receptor for advanced glycation endproduct gene promoter and identification of specific HLA haplotypes possibly involved in chronic fatigue syndrome / N. Carlo-Stella, S. Bozzini, A. De Silvestri [et al.] // International Journal of Immunopathology and Pharmacology. – 2009. – Vol. 22. – № 3. – P. 745-754.
211. Morris, G. Hypothalamic-pituitary-adrenal hypofunction in myalgic encephalomyelitis (ME)/chronic fatigue syndrome (CFS) as a consequence of activated immune-inflammatory and oxidative and nitrosative

- Pathways / G. Morris, G. Anderson, M. Maes // *Molecular Neurobiology*. – 2017. – Vol. 54. – № 9. – P. 6806-6819.
212. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome and Post-COVID Syndrome: A Common Neuroimmune Ground? / V. A. Ryabkova, N. Y. Gavrilova, T. V. Fedotkina [et al.] // *Diagnostics (Basel)*. – 2022. Vol. 13. – № 1. – P. 66.
213. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome – evidence for an autoimmune disease / F. Sotzny, J. Blanco, E. Capelli [et al.] // *Autoimmunity Reviews*. – 2018. – Vol. 17. – № 6. – P. 601-609.
214. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a comprehensive review / M. C. Rivera, C. Mastronardi, C. T. Silva-Aldana [et al.] // *Diagnostics*. – 2019. – Vol. 9. – № 3. – P. 91.
215. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome : clinical working case definition, diagnostic and treatment protocols / B. Carruthers, A. K. Jain, K. De Meirleir [et al.] // *Journal of Chronic Fatigue Syndrome*. – 2003. – Vol. 11. – № 7. – P. 7-113.
216. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: essentials of diagnosis and management / L. Bateman, A. C. Bested, H. F. Bonilla [et al.] // *Mayo Clinic Proceedings*. – 2021. – Vol. 96. – № 11. – P. 2861-2878.
217. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome in adults: United States, 2021-2022 / A. Vahratian, J.-M. S. Lin, J. Bertolli, E. R. Unger // *NCHS data brief*. – 2023. – № 488. – P. 1-8.
218. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome is common in post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC): Results from a post-COVID-19 multidisciplinary clinic / H. Bonilla, T. C. Quach, A. Tiwari [et al.] // *Frontiers in Neurology*. – 2023. – Vol. 14. – P. 1090747.
219. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS): A preliminary survey among patients in Switzerland / R. Tschopp, R. S. König, P. Rejmer, D. H. Paris // *Heliyon*. – 2023. – Vol. 9. – № 5. – P. e15595.
220. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) and COVID-19: is there a connection? / S. AlMuhaissen, A. Abu Libdeh, Y. ElKhatib [et al.] // *Current Medical Research and Opinion*. – 2023. – Vol. 39. – № 8. – P. 1119-1126.
221. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS): Where will the drugs come from? / P. L. Toogood, D. J. Clauw, S. Phadke, D. Hoffman // *Pharmacological Research*. – 2021. – Vol. 165. – Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). – P. 105465.
222. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: the biology of a neglected disease / H. E. Arron, B. D. Marsh, D. B. Kell [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2024. – Vol. 15. – P. 1386607.
223. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. – URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188> (date accessed: 13.07.2024). – Text : electronic.

224. National Institute for Health and Care Excellence. Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy)/chronic fatigue syndrome : diagnosis and management. – URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng206> (date accessed: 08.07.2024). – Text : electronic.
225. Neurochemical abnormalities in chronic fatigue syndrome: a pilot magnetic resonance spectroscopy study at 7 Tesla / B. R. Godlewska, S. Williams, U. E. Emir [et al.] // *Psychopharmacology*. – 2022. – Vol. 239. – Neurochemical abnormalities in chronic fatigue syndrome. – № 1. – P. 163-171.
226. Neurofilament light chain and glial fibrillary acid protein levels are elevated in post-mild COVID-19 or asymptomatic SARS-CoV-2 cases / D. Plantone, A. Stufano, D. Righi [et al.] // *Scientific Reports*. – 2024. – Vol. 14. – № 1. – P. 6429.
227. Neuroinflammation after covid-19 with persistent depressive and cognitive symptoms / J. Braga, M. Lepra, S. J. Kish [et al.] // *JAMA Psychiatry*. – 2023. – Vol. 80. – № 8. – P. 787-795.
228. Neuroinflammation and depressive disorder: The role of the hypothalamus / A. Cernackova, Z. Durackova, J. Trebaticka, B. Mravec // *Journal of Clinical Neuroscience*. – 2020. – Vol. 75. – Neuroinflammation and depressive disorder. – P. 5-10.
229. Neurological and psychiatric manifestations of long COVID-19 and their [18F]FDG PET findings: A Review / R. Hameed, A. R. Bahadur, S. B. Singh [et al.] // *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. – 2023. – Vol. 13. – Neurological and Psychiatric Manifestations of Long COVID-19 and Their [18F]FDG PET Findings. – № 14. – P. 2353.
230. Neurological manifestations of post-acute sequelae of COVID-19: which liquid biomarker should we use? / D. Comeau, M. Martin, G. A. Robichaud, L. Chamard-Witkowski // *Frontiers in Neurology*. – 2023. – Vol. 14. – Neurological manifestations of post-acute sequelae of COVID-19. – P. 1233192.
231. Neuropathology and virus in brain of SARS-CoV-2 infected non-human primates / I. Rutkai, M. G. Mayer, L. M. Hellmers [et al.] // *Nature Communications*. – 2022. – Vol. 13. – P. 1745.
232. Nijs, J. Generalized joint hypermobility: An issue in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome? / J. Nijs // *Journal of Bodywork and Movement Therapies*. – 2005. – Vol. 9. – Generalized joint hypermobility. – № 4. – P. 310-317.
233. Nonpharmacological interventions for subthreshold depression in adults: A systematic review and network meta-analysis / R. He, J. Wei, K. Huang [et al.] // *Psychiatry Research*. – 2022. – Vol. 317. – Nonpharmacological interventions for subthreshold depression in adults. – P. 114897.
234. Novel neuronal surface autoantibodies in plasma of patients with depression and anxiety / S. Zong, C. Correia-Hoffmann, M. Mané-Damas [et al.] // *Translational Psychiatry*. – 2020. – Vol. 10. – № 1. – P. 1-10.
235. Onset patterns and course of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome / L. Chu, I. J. Valencia, D. W. Garvert, J. G. Montoya // *Frontiers in Pediatrics*. – 2019. – Vol. 7. – P. 12.

236. Oral Cnm-positive *Streptococcus Mutans* expressing collagen binding activity is a risk factor for cerebral microbleeds and cognitive impairment / I. Watanabe, N. Kuriyama, F. Miyatani [et al.] // *Scientific Reports*. – 2016. – Vol. 6. – P. 38561.
237. Osipov, G. A. Study of human microecology by mass spectrometry of microbial markers / G. A. Osipov, N. V. Verkhovtseva // *Beneficial Microbes*. – 2011. – Vol. 2. – № 1. – P. 63-78.
238. Our evolving understanding of ME/CFS / K. J. Friedman, M. Murovska, D. F. H. Pheby, P. Zalewski // *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. – 2021. – Vol. 57. – № 3. – P. 200.
239. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19) / V. O. Puntmann, M. L. Carerj, I. Wieters [et al.] // *JAMA cardiology*. – 2020. – Vol. 5. – № 11. – P. 1265-1273.
240. Page, M. J. The role of lipopolysaccharide-induced cell signalling in chronic inflammation / M. J. Page, D. B. Kell, E. Pretorius // *Chronic Stress*. – 2022. – Vol. 6. – P. 24705470221076390.
241. Pain sensitivity in patients with major depression: differential effect of pain sensitivity measures, somatic cofactors, and disease characteristics / M. Hermesdorf, K. Berger, B. T. Baune [et al.] // *The Journal of Pain*. – 2016. – Vol. 17. – Pain Sensitivity in Patients With Major Depression. – № 5. – P. 606-616.
242. Persistence of post-COVID symptoms in the general population two years after SARS-CoV-2 infection: A systematic review and meta-analysis / C. Fernandez-de-Las-Peñas, K. I. Notarte, R. Macasaet [et al.] // *The Journal of Infection*. – 2024. – Vol. 88. – № 2. – P. 77-88.
243. Persistent circulating severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 spike is associated with post-acute coronavirus disease 2019 sequelae / Z. Swank, Y. Senussi, Z. Manickas-Hill [et al.] // *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. – 2023. – Vol. 76. – № 3. – P. e487-e490.
244. Perumal, R. Long COVID: An approach to clinical assessment and management in primary care / R. Perumal, L. Shunmugam, K. Naidoo // *South African Family Practice*. – 2023. – Vol. 65. – Long COVID. – № 1. – P. 5751.
245. Pituitary–adrenal axis and peripheral immune cell profile in long COVID / J. Alijotas-Reig, A. Anunciacion-Llunell, E. Esteve-Valverde [et al.] // *Biomedicines*. – 2024. – Vol. 12. – № 3. – P. 581.
246. Poletaev, A. General network of natural autoantibodies as immunological homunculus (Immunculus) / A. Poletaev, L. Osipenko // *Autoimmunity Reviews*. – 2003. – Vol. 2. – № 5. – P. 264-271.
247. Pooled prevalence of long COVID-19 symptoms at 12 months and above follow-up period: a systematic review and meta-analysis / S. K. Mudgal, R. Gaur, S. Rulaniya [et al.] // *Cureus*. – 2023. – Vol. 15. – Pooled Prevalence of Long COVID-19 Symptoms at 12 Months and Above Follow-Up Period. – № 3. – P. e36325.
248. Positive Anti-GABAB receptor antibodies in a patient with Hashimoto's thyroiditis and bipolar affective disorder / P. A. Sobolevskaia, B. V. Andreev, L. P. Churilov [et al.] // *Dubai Medical Journal*. – 2021. – Vol. 4. – № 4. – P. 317-319.

249. Post-COVID syndrome and its immunopathological mechanisms. The role of autoimmunity / V. A. Ryabkova, N. Y. Gavrilova, D. Kanduc // *Russian Biomedical Research*. – 2021. – Vol. 6. – № 3. – P. 7-11
250. Post-COVID endocrine disorders: putative role of molecular mimicry and some pathomorphological correlates / M. G. Normatov, V. E. Karev, A. V. Kolobov [et al.] // *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. – 2023. – Vol. 13. – Post-COVID Endocrine Disorders. – № 3. – P. 522.
251. Post-COVID-19 condition: where are we now? / P. Boaventura, S. Macedo, F. Ribeiro [et al.] // *Life*. – 2022. – Vol. 12. – Post-COVID-19 Condition. – № 4. – P. 517.
252. Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: prospective cohort study / I. Hickie, T. Davenport, D. Wakefield [et al.] // *BMJ (Clinical research ed.)*. – 2006. – Vol. 333. – Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens. – № 7568. – P. 575.
253. Prediction of cognitive decline using heart rate fragmentation analysis: the multi-ethnic study of atherosclerosis / M. D. Costa, S. Redline, T. M. Hughes [et al.]. – Text : electronic // *Frontiers in Aging Neuroscience*. – 2021. – Vol. 13. – Prediction of Cognitive Decline Using Heart Rate Fragmentation Analysis. – URL: <https://www.frontiersin.org/journals/aging-neuroscience/articles/10.3389/fnagi.2021.708130/full> (date accessed: 18.07.2024).
254. Predictors of chronic fatigue syndrome and mood disturbance after acute infection / C. X. Sandler, E. Cvejic, B. M. Valencia [et al.] // *Frontiers in Neurology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 935442.
255. Premorbid predictors of chronic fatigue / K. Kato, P. F. Sullivan, B. Evengård, N. L. Pedersen // *Archives of General Psychiatry*. – 2006. – Vol. 63. – № 11. – P. 1267-1272.
256. Presence of age- and sex-related differences in heart rate variability despite the maintenance of a suitable level of accelerometer-based physical activity / G. D. Spina, B. B. Gonze, A. C. B. Barbosa [et al.] // *Brazilian Journal of Medical and Biological Research = Revista Brasileira De Pesquisas Medicas E Biologicas*. – 2019. – Vol. 52. – № 8. – P. e8088.
257. Prevalence and risk factors of post-COVID-19 condition in adults and children at 6 and 12 months after hospital discharge: a prospective, cohort study in Moscow (StopCOVID) / E. Pazukhina, M. Andreeva, E. Spiridonova [et al.] // *BMC medicine*. – 2022. – Vol. 20. – Prevalence and risk factors of post-COVID-19 condition in adults and children at 6 and 12 months after hospital discharge. – № 1. – P. 244.
258. Prevalence of post-acute COVID-19 syndrome symptoms at different follow-up periods: a systematic review and meta-analysis / M. S. Alkodaymi, O. A. Omrani, N. A. Fawzy [et al.] // *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. – 2022. – Vol. 28. – № 5. – P. 657-666.
259. Prevalence of symptoms  $\leq$ 12 months after acute illness, by COVID-19 testing status among adults - United States, December 2020-March 2023 / J. C. C. Montoy, J. Ford, H. Yu [et al.] // *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*. – 2023. – Vol. 72. – № 32. – P. 859-865.

260. Pro inflammatory cytokines profiles of patients with long COVID differ between variant epochs / R. Ganesh, S. Yadav, R. T. Hurt [et al.] // *Journal of Primary Care & Community Health*. – 2024. – Vol. 15. – P. 21501319241254751.
261. Proal, A. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome in the era of the human microbiome: persistent pathogens drive chronic symptoms by interfering with host metabolism, gene expression, and immunity / A. Proal, T. Marshall // *Frontiers in Pediatrics*. – 2018. – Vol. 6. – Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome in the Era of the Human Microbiome. – P. 373.
262. Reduced endothelial function in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome—results from open-label cyclophosphamide intervention study / K. Sørland, M. K. Sandvik, I. G. Rekeland [et al.] // *Frontiers in Medicine*. – 2021. – Vol. 8. – P. 642710.
263. Reduced heart rate variability predicts fatigue severity in individuals with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis / R. M. Escorihuela, L. Capdevila, J. R. Castro [et al.] // *Journal of Translational Medicine*. – 2020. – Vol. 18. – № 1. – P. 4.
264. Reduced parasympathetic reactivation during recovery from exercise in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome / J. Van Oosterwijck, U. Marusic, I. De Wandele [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2021. – Vol. 10. – № 19. – P. 4527.
265. Reducing excessive GABA-mediated tonic inhibition promotes functional recovery after stroke / A. N. Clarkson, B. S. Huang, S. E. MacIsaac [et al.] // *Nature*. – 2010. – Vol. 468. – № 7321. – P. 305-309.
266. Reduction of cardiac autonomic modulation and increased sympathetic activity by heart rate variability in patients with long COVID / K. C. Marques, C. C. Silva, S. da S. Trindade [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2022. – Vol. 9. – P. 862001.
267. Reproducibility of different laser Doppler fluximetry parameters of postocclusive reactive hyperemia in human forearm skin / G. B. Yvonne-Tee, A. H. G. Rasool, A. S. Halim, A. R. A. Rahman // *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*. – 2005. – Vol. 52. – № 2. – P. 286-292.
268. Risk factors associated with post-COVID-19 condition: a systematic review and meta-analysis / V. Tsampasian, H. Elghazaly, R. Chattopadhyay [et al.] // *JAMA internal medicine*. – 2023. – Vol. 183. – Risk Factors Associated With Post-COVID-19 Condition. – № 6. – P. 566-580.
269. Risks for developing myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome in college students following infectious mononucleosis: a prospective cohort study / L. A. Jason, J. Cotler, M. F. Islam [et al.] // *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. – 2020. – Vol. 73. – Risks for Developing Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome in College Students Following Infectious Mononucleosis. – № 11. – P. e3740-e3746.
270. Ronchi, N. R. Comparison of the clinical syndromes of anti-GABA<sub>A</sub> versus anti-GABA<sub>B</sub> associated autoimmune encephalitis: A systematic review / N. R. Ronchi, G. D. Silva // *Journal of Neuroimmunology*. –

2022. – Vol. 363. – Comparison of the clinical syndromes of anti-GABA<sub>A</sub> versus anti-GABA<sub>B</sub> associated autoimmune encephalitis. – P. 577804.
271. Ruiz-Pablos, M. Hypocortisolemic ASIA: a vaccine- and chronic infection-induced syndrome behind the origin of long COVID and myalgic encephalomyelitis / M. Ruiz-Pablos, B. Paiva, A. Zabaleta. – Text : electronic // *Frontiers in Immunology*. – 2024. – Vol. 15. – Hypocortisolemic ASIA. – URL: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2024.1422940/full> (date accessed: 22.07.2024).
272. Salivary cortisol response to awakening in chronic fatigue syndrome / A. D. L. Roberts, S. Wessely, T. Chalder [et al.] // *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*. – 2004. – Vol. 184. – P. 136-141.
273. Sevoz-Couche, C. Heart rate variability and slow-paced breathing: when coherence meets resonance / C. Sevoz-Couche, S. Laborde // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. – 2022. – Vol. 135. – Heart rate variability and slow-paced breathing. – P. 104576.
274. Shao, R. The effect of slow-paced breathing on cardiovascular and emotion functions: A meta-analysis and systematic review. / R. Shao, I. S. C. Man, T. M. C. Lee // *Mindfulness*. – 2024. – Vol. 15. – № 1. – P. 1-18.
275. Shinba, T. Characteristic profiles of heart rate variability in depression and anxiety / T. Shinba. – Text : electronic // *Biosignal Processing* / eds. V. Asadpour, S. Karakuş. – Rijeka : IntechOpen, 2022. – URL: <https://doi.org/10.5772/intechopen.104205> (date accessed: 17.07.2024).
276. Similar Patterns of Dysautonomia in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue and Post-COVID-19 Syndromes / V. A. Ryabkova, A. V. Rubinskiy, V. N. Marchenko [et al.] // *Pathophysiology*. – 2024. – Vol. 31. – № 1. – P. 1-17.
277. Sofroniew, M. V. Astrocytes: biology and pathology / M. V. Sofroniew, H. V. Vinters // *Acta Neuropathologica*. – 2010. – Vol. 119. – Astrocytes. – № 1. – P. 7-35.
278. Son, C.-G. Differential diagnosis between “chronic fatigue” and “chronic fatigue syndrome” / C.-G. Son // *Integrative Medicine Research*. – 2019. – Vol. 8. – № 2. – P. 89-91.
279. Stanculescu, D. Hypothesis: mechanisms that prevent recovery in prolonged ICU patients also underlie myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) / D. Stanculescu, L. Larsson, J. Bergquist. – Text : electronic // *Frontiers in Medicine*. – 2021. – Vol. 8. – Hypothesis. – URL: <https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2021.628029/full> (date accessed: 14.07.2024).
280. Staud, R. Fibromyalgia pain: do we know the source? / R. Staud // *Current Opinion in Rheumatology*. – 2004. – Vol. 16. – Fibromyalgia pain. – № 2. – P. 157-163.



281. Steardo, L. Astrocytes and the psychiatric sequelae of COVID-19: what we learned from the pandemic / L. Steardo, L. Steardo, C. Scuderi // *Neurochemical Research*. – 2023. – Vol. 48. – Astrocytes and the Psychiatric Sequelae of COVID-19. – № 4. – P. 1015-1025.
282. Stefano, G. B. Historical insight into infections and disorders associated with neurological and psychiatric sequelae similar to long COVID / G. B. Stefano // *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. – 2021. – Vol. 27. – P. e931447.
283. Stewart, J. M. Autonomic nervous system dysfunction in adolescents with postural orthostatic tachycardia syndrome and chronic fatigue syndrome is characterized by attenuated vagal baroreflex and potentiated sympathetic vasomotion / J. M. Stewart // *Pediatric Research*. – 2000. – Vol. 48. – № 2. – P. 218-226.
284. Streptococcus mutans in atherosclerotic plaque: Molecular and immunohistochemical evaluations / C. P. Fernandes Forte, F. A. F. Oliveira, C. de B. Lopes [et al.] // *Oral Diseases*. – 2022. – Vol. 28. – Streptococcus mutans in atherosclerotic plaque. – № 6. – P. 1705-1714.
285. Sulodexide significantly improves endothelial dysfunction and alleviates chest pain and palpitations in patients with long-COVID-19: insights from TUN-EndCOV study / S. Charfeddine, H. Ibnhadjamor, J. Jdidi [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2022. – Vol. 9. – Sulodexide Significantly Improves Endothelial Dysfunction and Alleviates Chest Pain and Palpitations in Patients With Long-COVID-19. – P. 866113.
286. Sunnquist, M. The development of a short form of the DePaul Symptom Questionnaire / M. Sunnquist, S. Lazarus, L. A. Jason // *Rehabilitation Psychology*. – 2019. – Vol. 64. – № 4. – P. 453-462.
287. Sympathetic neural overdrive, aortic stiffening, endothelial dysfunction, and impaired exercise capacity in severe COVID-19 survivors: a mid-term study of cardiovascular sequelae / D. Faria, R. J. Moll-Bernardes, L. Testa [et al.] // *Hypertension*. – 2023. – Vol. 80. – Sympathetic Neural Overdrive, Aortic Stiffening, Endothelial Dysfunction, and Impaired Exercise Capacity in Severe COVID-19 Survivors. – № 2. – P. 470-481.
288. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME) / E.-J. Lim, Y.-C. Ahn, E.-S. Jang [et al.] // *Journal of Translational Medicine*. – 2020. – Vol. 18. – P. 100.
289. Systematic review of the epidemiological burden of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome across europe: current evidence and EUROMENE research recommendations for epidemiology / F. Estévez-López, K. Mudie, X. Wang-Steverding [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2020. – Vol. 9. – Systematic Review of the Epidemiological Burden of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Across Europe. – № 5. – P. 1557.
290. The burden of persistent symptoms after COVID-19 (long COVID): a meta-analysis of controlled studies in children and adults / A. Azzam, H. Khaled, N. Refaey [et al.] // *Virology Journal*. – 2024. – Vol. 21. – № 1. – P. 16.

291. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group / K. Fukuda, S. E. Straus, I. Hickie [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. – 1994. – Vol. 121. – The chronic fatigue syndrome. – № 12. – P. 953-959.
292. The cortisol awakening response - normal values and confounds / S. Wüst, J. Wolf, D. H. Hellhammer [et al.] // *Noise & Health*. – 2000. – Vol. 2. – № 7. – P. 79-88.
293. The cortisol awakening response—an exploration of intraindividual stability and negative responses / F. Eek, A. H. Garde, Å. M. Hansen [et al.] // *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*. – 2006. – P. 15-21.
294. The demographic features of fatigue in the general population worldwide: a systematic review and meta-analysis / J.-H. Yoon, N.-H. Park, Y.-E. Kang [et al.] // *Frontiers in Public Health*. – 2023. – Vol. 11. – P. 1192121.
295. The effect of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) severity on cellular bioenergetic function / C. Tomas, J. L. Elson, V. Strassheim [et al.] // *PloS One*. – 2020. – Vol. 15. – № 4. – P. e0231136.
296. The importance of high-frequency paced breathing in spectral baroreflex sensitivity assessment / J. Frederiks, C. A. Swenne, B. J. TenVoorde [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2000. – Vol. 18. – № 11. – P. 1635-1644.
297. The intersection of obesity and (long) COVID-19: Hypoxia, thrombotic inflammation, and vascular endothelial injury / M. Xiang, X. Wu, H. Jing [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2023. – Vol. 10. – The intersection of obesity and (long) COVID-19. – P. 1062491.
298. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue / E. M. Smets, B. Garssen, B. Bonke, J. C. De Haes // *Journal of Psychosomatic Research*. – 1995. – Vol. 39. – № 3. – P. 315-325.
299. The pathobiology of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: the case for neuroglial failure / H. Renz-Polster, M.-E. Tremblay, D. Bienzle, J. E. Fischer // *Frontiers in Cellular Neuroscience*. – 2022. – Vol. 16. – The Pathobiology of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. – P. 888232.
300. The persistence of SARS-CoV-2 in tissues and its association with long COVID symptoms: a cross-sectional cohort study in China / W. Zuo, D. He, C. Liang [et al.] // *The Lancet. Infectious Diseases*. – 2024. – The persistence of SARS-CoV-2 in tissues and its association with long COVID symptoms. – P. S1473-3099(24)00171-3.
301. The persistent viral infections in the development and severity of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome / S. Rasa-Dzelzkaleja, A. Krumina, S. Capenko [et al.] // *Journal of Translational Medicine*. – 2023. – Vol. 21. – № 1. – P. 33.
302. The plasma metabolome of long COVID patients two years after infection / Y. López-Hernández, J. Monárrez-Espino, D. A. G. López [et al.] // *Scientific Reports*. – 2023. – Vol. 13. – № 1. – P. 12420.

303. The prevalence and long-term health effects of Long Covid among hospitalised and non-hospitalised populations: A systematic review and meta-analysis / L. L. O'Mahoney, A. Routen, C. Gillies [et al.] // *eClinicalMedicine*. – 2022. – Vol. 55. – P. 101762.
304. The prognostic value of intraoperative HRV during anesthesia in patients presenting for non-cardiac surgery / J. Niu, Y. Lu, R. Xu [et al.] // *BMC Anesthesiology*. – 2023. – Vol. 23. – P. 160.
305. The prospects of the two-day cardiopulmonary exercise test (CPET) in ME/CFS Patients: a meta-analysis / E.-J. Lim, E.-B. Kang, E.-S. Jang, C.-G. Son // *Journal of Clinical Medicine*. – 2020. – Vol. 9. – № 12. – P. 4040.
306. The role of autonomic function in exercise-induced endogenous analgesia: a case-control study in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and healthy people / J. V. Oosterwijk, U. Marusic, I. De Wandele [et al.] // *Pain Physician*. – 2017. – Vol. 20. – The Role of Autonomic Function in Exercise-induced Endogenous Analgesia. – № 3. – P. E389-E399.
307. The role of hypocortisolism in chronic fatigue syndrome / S. L. Nijhof, J. M. T. M. Rutten, C. S. P. M. Uiterwaal [et al.] // *Psychoneuroendocrinology*. – 2014. – Vol. 42. – P. 199-206.
308. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review / I. Bjelland, A. A. Dahl, T. T. Haug, D. Neckelmann // *Journal of Psychosomatic Research*. – 2002. – Vol. 52. – № 2. – P. 69-77.
309. TLR4 agonist activity of Alcaligenes lipid a utilizes MyD88 and TRIF signaling pathways for efficient antigen presentation and T cell differentiation by dendritic cells / X. Sun, K. Hosomi, A. Shimoyama [et al.] // *International Immunopharmacology*. – 2023. – Vol. 117. – P. 109852.
310. Tonic inhibition in dentate gyrus impairs long-term potentiation and memory in an Alzheimer's disease model / Z. Wu, Z. Guo, M. Gearing, G. Chen // *Nature Communications*. – 2014. – Vol. 5. – № 1. – P. 4159.
311. Transfer of IgG from Long COVID patients induces symptomology in mice / H.-J. Chen, B. Appelman, H. Willemen, [et al.]. – 2024. – URL: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2024.05.30.596590> (date accessed: 18.07.2024). – Text : electronic.
312. Trends in the incidence of chronic fatigue syndrome and fibromyalgia in the UK, 2001–2013: a Clinical Practice Research Datalink study / S. M. Collin, I. J. Bakken, I. Nazareth [et al.] // *Journal of the Royal Society of Medicine*. – 2017. – Vol. 110. – № 6. – P. 231-244.
313. Two age peaks in the incidence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a population-based registry study from Norway 2008-2012 / I. J. Bakken, K. Tveito, N. Gunnes [et al.] // *BMC medicine*. – 2014. – Vol. 12. – Two age peaks in the incidence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. – P. 167.
314. Two formulas for computation of the area under the curve represent measures of total hormone concentration versus time-dependent change / J. C. Pruessner, C. Kirschbaum, G. Meinlschmid, D. H. Hellhammer // *Psychoneuroendocrinology*. – 2003. – Vol. 28. – № 7. – P. 916-931.

315. Typing myalgic encephalomyelitis by infection at onset: A DecodeME study / A. D. Bretherick, S. J. McGrath, A. Devereux-Cooke [et al.] // NIHR Open Research. – 2023. – Vol. 3. – Typing myalgic encephalomyelitis by infection at onset. – P. 20.
316. Underhill, R. Prevalence of chronic fatigue syndrome and chronic fatigue within families of CFS patients / R. Underhill, R. O’Gorman // Journal of Chronic Fatigue Syndrome. – 2006. – Vol. 13. – P. 3-13.
317. Unexplained post-acute infection syndromes / J. Choutka, V. Jansari, M. Hornig, A. Iwasaki // Nature Medicine. – 2022. – Vol. 28. – № 5. – P. 911-923.
318. Unravelling shared mechanisms: insights from recent ME/CFS research to illuminate long COVID pathologies / S. J. Annesley, D. Missailidis, B. Heng [et al.] // Trends in Molecular Medicine. – 2024. – Vol. 30. – Unravelling shared mechanisms. – № 5. – P. 443-458.
319. Unveiling the clinical spectrum of post-COVID-19 conditions: assessment and recommended strategies / A. M. Assiri, T. Alamaa, F. Elenezi [et al.] // Cureus. – Vol. 16. – Unveiling the Clinical Spectrum of Post-COVID-19 Conditions. – № 1. – P. e52827.
320. Use of cardiopulmonary stress testing for patients with unexplained dyspnea post-coronavirus disease / D. M. Mancini, D. L. Brunjes, A. Lala [et al.] // JACC. Heart failure. – 2021. – Vol. 9. – № 12. – P. 927-937.
321. VanElzakker, M. Neuroinflammation and cytokines in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS): a critical review of research methods / M. VanElzakker, S. Brumfield, P. Lara Mejia // Frontiers in Neurology. – 2019. – Vol. 9. – P. 1033.
322. Weiss, G. A. Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis / G. A. Weiss, T. Hennem // Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS. – 2017. – Vol. 74. – № 16. – P. 2959-2977.
323. What is fatigue? pathological and nonpathological fatigue / L. A. Jason, M. Evans, M. Brown, N. Porter // PM&R. – 2010. – Vol. 2. – № 5. – P. 327-331.
324. What Long COVID investigators can learn from four decades of ME/CFS research / L. A. Jason, B. H. Natelson, H. Bonilla [et al.] // Brain Behavior and Immunity Integrative. – 2023. – Vol. 4. – P. 100022.
325. White, P. Long COVID: don’t consign ME/CFS to history / P. White // Nature. – 2020. – Vol. 587. – Long COVID. – № 7833. – P. 197.
326. Wirth, K. A unifying hypothesis of the pathophysiology of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS): Recognitions from the finding of autoantibodies against  $\beta$ 2-adrenergic receptors / K. Wirth, C. Scheibenbogen // Autoimmunity Reviews. – 2020. – Vol. 19. – № 6. – P. 102527.
327. Wirth, K. J. Microvascular capillary and precapillary cardiovascular disturbances strongly interact to severely affect tissue perfusion and mitochondrial function in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome evolving from the post COVID-19 syndrome / K. J. Wirth, M. Löhn // Medicina. – 2024. – Vol. 60. – № 2. – P. 194.

328. Wirth, K. J. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) and comorbidities: linked by vascular pathomechanisms and vasoactive mediators? / K. J. Wirth, M. Löhn // *Medicina*. – 2023. – Vol. 59. – № 5. – P. 978.
329. Wong, T. L. Long COVID and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS)-a systemic review and comparison of clinical presentation and symptomatology / T. L. Wong, D. J. Weitzer // *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. – 2021. – Vol. 57. – № 5. – P. 418.
330. Wormgoor, M. E. A. Focus on post-exertional malaise when approaching ME/CFS in specialist healthcare improves satisfaction and reduces deterioration / M. E. A. Wormgoor, S. C. Rodenburg // *Frontiers in Neurology*. – 2023. – Vol. 14. – P. 1247698.
331. Wyller, V. B. Blood pressure variability and closed-loop baroreflex assessment in adolescent chronic fatigue syndrome during supine rest and orthostatic stress / V. B. Wyller, R. Barbieri, J. P. Saul // *European Journal of Applied Physiology*. – 2011. – Vol. 111. – № 3. – P. 497-507.

## ПРИЛОЖЕНИЕ А

### DePaul Symptom Questionnaire - Short Form, DSQ-SF

Опросник Университета Де Поля - краткая форма (русская версия)

Для каждого из симптомов, перечисленных ниже, пожалуйста, обведите **одну цифру**, характеризующую его частоту, и **одну цифру**, характеризующую его степень выраженности.

<b>Частота:</b>	<b>Степень выраженности:</b>
<p style="text-align: center;">В течение <b>последних 6 месяцев как часто</b> Вы отмечали этот симптом?</p> <p style="text-align: center;">0 = ни разу за это время</p> <p style="text-align: center;">1 = изредка (до 1-2 раз в неделю)</p> <p style="text-align: center;">2 = часто (3-4 раза в неделю)</p> <p style="text-align: center;">3 = очень часто (почти каждый день)</p> <p style="text-align: center;">4 = каждый день</p>	<p style="text-align: center;">В течение <b>последних 6 месяцев в какой степени</b> Вас беспокоил этот симптом?</p> <p style="text-align: center;">0 = такой симптом не отмечался</p> <p style="text-align: center;">1 = слегка</p> <p style="text-align: center;">2 = умеренно</p> <p style="text-align: center;">3 = довольно сильно</p> <p style="text-align: center;">4 = очень сильно</p>

	Частота				Степень выраженности			
	1	2	3	4	1	2	3	4
1. Усталость/крайне выраженная утомляемость								
2. Усталость или болевые ощущения на следующий день после напряженной, повседневной деятельности.								
3. Минимальные физические упражнения вызывают у Вас чувство физической усталости								
4. Вы просыпаетесь неотдохнувшим(-ей) утром								
5. Ломота в теле								
6. Вздутие живота								
7. Проблемы с памятью								
8. Сложности с поддержанием концентрации внимания на длительный период времени								
9. Боль в животе, которая сопровождается как минимум двумя из следующих признаков: 1) связана с опорожнением кишечника; 2) сочетается с изменением частоты опорожнения кишечника; 3) сочетается с изменением формы (внешнего вида) кала								
10. Чувство неустойчивости на ногах (ноги «подкашиваются»), ощущение, что Вы можете упасть								
11. Холодные конечности (руки, ноги, ладони)								
12. Ощущение, что Вам жарко или холодно без видимой на то причины								
13. Гриппоподобные симптомы (ломота в мышцах, головная боль, озноб, повышение температуры тела и проч.)								
14. Чувство тошноты от некоторых запахов, продуктов, лекарственных препаратов или химических веществ								