

doi: 10.17116/jnevro201711711?2

## Медикаментозная терапия пациентов с синдромом хронической усталости

О.С. ГЛАЗАЧЕВ\*, Е.Н. ДУДНИК, Е.Э. ЗАГАЙНАЯ

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», Москва, Россия

**Цель работы.** Оценка эффективности и безопасности курсового применения препарата плаценты человека лаеннек в лечении пациентов с верифицированным диагнозом «синдром хронической усталости» (СХУ). **Материал и методы.** Обследовано 38 пациентов с СХУ, рандомизированных на две группы: в основную группу вошли 24 пациента, получавших 10 внутривенных инфузий лаеннек 4 мл, 2 раза/нед в течение 5 нед, в контрольную — 14 человек. До, после и через 5 нед по окончании курса терапии оценивали выраженность усталости (опросник «Степень хронического утомления»), ситуативных тревожности, депрессии и гнева (тесты Спилбергера), качество жизни (опросник SF-36v2), нагрузочную толерантность (кардиопульмональный нагрузочный тест с газовым анализом), параметры крови. **Результаты и заключение.** После лечения в основной группе было выявлено значимое снижение значений индекса хронической усталости, что сопровождалось снижением ситуативных депрессии, тревоги, улучшением субъективных оценок качества жизни, а также достоверным повышением значений индикаторов физической работоспособности — максимального потребления кислорода, анаэробного порога, времени нагрузки до отказа, нормализацией липидного профиля как сразу после курса инфузий, так и спустя 5 нед. В контрольной группе достоверных сдвигов в уровне хронической усталости и др. регистрируемых показателей выявлено не было. Препарат не вызывал побочных эффектов, хорошо переносился всеми пациентами.

*Ключевые слова:* синдром хронической усталости, препараты плаценты человека, качество жизни, нагрузочная толерантность.

## Pharmacological treatment of patients with chronic fatigue syndrome

O.S. GLAZACHEV, T.N. DUDNIK, E.E. ZAGAYNAYA

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

**Objective.** To evaluate the efficacy and safety of human placenta extract laennec infusions in the treatment of patients with confirmed diagnosis of «Chronic fatigue syndrome» (CFS). **Material and methods.** The study included 38 patients with CFS, randomized into 2 groups: patients of the experimental group (EG,  $n=24$ ) were treated with 10 intravenous laennec infusions, 4 ml each, 2 times/week, for 5 weeks. The passive control group (CG) consisted of 14 patients. Treatment efficacy evaluated by the severity of chronic fatigue («The degree of chronic fatigue» questionnaire), state anxiety, depression and anger (Spilberger test) and quality of life (SF-36v2), exercise tolerance (cardiopulmonary exercise test with gas analysis), blood parameters were assessed before, after, and 5 weeks of follow-up. **Results and conclusion.** The EG patients showed a significant reduction in the index of chronic fatigue, which was accompanied by the significant decrease in state depression, anxiety, improvements in subjective assessment of quality of life, as well as a significant increase in physical performance indices (maximal oxygen consumption, anaerobic threshold, load time to failure, normalization of the lipid «profile» immediately after course of infusions and in 5 weeks follow-up). No changes in chronic fatigue index and other recorded indicators were identified in CG. Laennec did not cause side effects, was well tolerated by all patients.

*Keywords:* chronic fatigue syndrome, human placenta extracts, quality of life, exercise tolerance.

Синдром хронической усталости (СХУ), несмотря на продолжающиеся дискуссии об актуальных этиопатогенетических звеньях (вирусологическая, иммунная, психиатрическая концепции, гипотеза вегетативных дисфункций и др.), пересмотр диагностических критериев этой мультисистемной патологии, приобретает в последнее время все большую медико-социальную значимость [1—5]. Наиболее часто СХУ отмечается у социальноактивных, энергичных людей трудоспособного возраста, игнорирующих на начальных этапах проявления усталости,

диссомнии, ухудшение памяти, внимания. Однако проявления СХУ отличаются стойким персистируванием, а присоединение к «большим» и «малым» признакам заболевания болевого синдрома, хронического воспаления, вегетативно-гормональных, кардиоваскулярных расстройств ведет к ухудшению состояния пациентов, снижению качества жизни, физического и социального функционирования [5—9].

В связи с мультифакторностью проявлений, отсутствием специфических симптомов, инструментальных и

лабораторных индикаторов заболевания своевременная диагностика СХУ затруднительна, а лечение и реабилитация таких пациентов носят комплексный симптоматический характер, сочетая фармакологические средства (психо-, ноотропные и нейрометаболические препараты, витамины группы В, иммуномодуляторы) и нелекарственные технологии (диета, индивидуально подобранные физические нагрузки, гидро-термопроцедуры, массаж, йога, когнитивная поведенческая, психотерапия и пр.) [4, 10–14].

Учитывая множественность проявлений заболевания, носящих неспецифический характер и отражающих снижение общей сопротивляемости, определенные перспективы имеют препараты естественного происхождения, потенцирующие восстановление адаптационных ресурсов организма, в частности препараты плаценты человека (ППЧ).

ППЧ систематически используются в клинической медицине с первой декады XX века, после разработки и внедрения методов приготовления экстрактов и взвеси плаценты [15]. В настоящее время исследования эффективности ППЧ активно проводятся в ряде стран (Япония, Германия, США, Южная Корея, Россия и др.), подготовлено и опубликовано несколько обзоров по применению ППЧ в различных областях клинической и эстетической медицины [16–18].

Среди экспериментально и клинически обоснованных направлений применения ППЧ обозначены иммунорегуляция, гепатопротекция, нейротрофические, ангиогенные, липотропные эффекты, репаративные и антифиброзирующие процессы кожи и некоторые другие [15, 17]. Множественные эффекты как местного, так и системного введения ППЧ можно объяснить их мультикомпонентным молекулярным и микроэлементным составом: множество белков и пептидов, включая ростовые факторы, ферменты энергетического метаболизма, антиоксиданты, цитокины, молекулы регуляции агрегатного состояния крови, простагландины, энкефалины, нейропептиды и др.; высокие концентрации отдельных микроэлементов — цинка, кобальта, серы и др. [15, 18, 19].

Цель настоящей работы — оценка эффективности и безопасности курсового применения ППЧ лаеннек в лечении пациентов с верифицированным диагнозом СХУ.

## Материал и методы

Обследованы 38 пациентов с верифицированным диагнозом СХУ (шифр G 93.3, МКБ-10; все пациенты были проконсультированы неврологом на предмет исключения иной неврологической и психиатрической патологии), 18 мужчин и 20 женщин (средний возраст — 45,6 (32–63) года). Дизайн исследования был одобрен этической комиссией Учебного центра Корпорации РАНА и Объединенной больницы с поликлиникой Управления делами Президента РФ. После подписания добровольного информированного согласия и предварительного клинического обследования пациенты были разделены случайным образом (блоковая рандомизация) на две группы в соотношении 2:1: в основную группу (ОГ) вошли 24 человека, в контрольную (КГ) — 14.

Введение пациентам ОГ ППЧ лаеннек («Japan Bio Products Co.»<sup>1</sup>) осуществлялось внутривенно капельно (40

капель в 1 мин), 4,0 мл препарата в 250 мл физиологического раствора №10 2 раза в неделю. До и после каждой процедуры проводили оценку общего состояния пациента, измерение артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС), акцентированно выявляли возможные жалобы и побочные эффекты как непосредственно в момент процедуры, так и за прошедший после предыдущего вливания период.

Обследование проводилось до, после и через 5 нед по окончании курса введения препарата. Пациенты КГ были обследованы дважды — исходно и через 5 нед — в те же сроки, что и ОГ. На протяжении всего периода обследования пациентам рекомендовалось не применять какие-либо лекарственные препараты, не менять режим питания, физической активности.

Для определения психологических проявлений СХУ применяли опросник «Степень хронического утомления» [20], состоящий из 36 развернутых утверждений, характеризующих типичные проявления хронического утомления с расчетом интегрального индекса хронической усталости (ИХПУ). Реактивные характеристики тревожности, депрессии и гнева оценивали по шкалам Спилбергера в русскоязычной адаптации А.Б. Леоновой [20]. Субъективную оценку пациентами качества жизни проводили с использованием опросника SF-36v2.

В целях объективизации физической выносливости применяли нагрузочный сердечно-легочный тест с использованием газового анализатора Fitmate MED (COSMED, Италия) и беговой дорожки Intertrack («Shiller», Швейцария) по протоколу BRUCE (нагрузка до отказа, длительность каждой ступени 3 мин — 2,4–4,6–7,5–10,0 MET) [20]. При анализе физической выносливости учитывались следующие показатели: максимальная ЧСС, процент от должных значений максимальной достигнутой ЧСС, прирост АД на каждой ступени нагрузки, максимум нагрузки и в период восстановления, «стоимость» выполнения максимально возможной нагрузки — метаболические единицы (MET), пиковое потребление кислорода ( $VO_2$ пик), процент от должных значений  $VO_2$ пик ( $\%VO_2$ пик), потребление кислорода на уровне анаэробного порога (АП)( $VO_2$ АП), процент от должных значений потребления кислорода на уровне АП ( $\%АП$ ), время достижения АП, значения ЧСС при достижении АП, пиковая легочная вентиляция (VE).

На каждом этапе обследования производили забор крови с последующим клиническим, гормонально-биохимическим и иммунологическим анализом на базе сертифицированной лаборатории ООО «Научный центр ЭФиС».

Статистический анализ результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0 («Stat Soft Inc», США). Для описания показателей, представленных в виде количественных переменных, использовали данные описательной статистики: среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение ( $M \pm s$ ). Для оценки достоверности внутри- и межгрупповых различий показателей в динамике использовали одновыборочный  $t$ -критерий, критерий Уилкоксона (для внутригрупповых сравнений) и критерий Манна—Уитни (для межгрупповых). Различия считали значимыми при  $p=0,05$ .

## Результаты и обсуждение

При сравнении показателей психологического тестирования (степень хронического утомления, тревоги, де-

<sup>1</sup>Регистрационное удостоверение лекарственного средства №013851/01-08 Минздрава РФ.

Таблица 1. Динамика показателей психологического тестирования (M±σ)

Показатель, баллы	Группа	Исходное состояние	После курса терапии	Через 5 нед после окончания терапии
ИХРУ	ОГ	57,2±11,3	43,6±12,2*	39,6±9,6*
	КГ	57,8±7,4	55,8±6,3	—
Тревожность	ОГ	54,5±9,9	51,1±11,8	43,9±12,3*
	КГ	55,1±7,2	56,1±6,6	—
Гнев	ОГ	41,8±11,3	40,2±5,7	39,2±5,3
	КГ	38,4±5,3	36,8±1,6	—
Депрессия	ОГ	49,3±8,3	44,1±9,7*	43,9±8,7*
	КГ	48,4±5,5	46,1±8,6	—
1—8 — шкалы теста «Качество жизни»				
Физическое функционирование (1)	ОГ	57,7±12,3	63,3±16,9	90,7±9,4* **
	КГ	90,1±12,1	69,6±13,4	—
Ролевая деятельность (2)	ОГ	83,5±12,5	91,1±8,9*	87,2±27,7**
	КГ	83,5±25,6	95,4±8,6	—
Телесная боль (3)	ОГ	46,8±31,5	81,7±27,4*	76,7±24,3*
	КГ	90,1±16,9	97,9±7,2	—
Общее здоровье (4)	ОГ	53,0±39,1	69,8±37,3	66,9±15,4
	КГ	68,1±20,3	91,7±20,5	—
Жизнеспособность (5)	ОГ	46,5±9,3	44,0±8,9	67,5±17,8* **
	КГ	67,5±15,6	47,0±9,4	—
Социальное функционирование (6)	ОГ	55,8±23,8	71,0±24,1*	43,9±8,3* **
	КГ	43,9±8,6	92,25±15,7	—
Эмоциональное состояние (7)	ОГ	46,8±17,1	63,8±18,8*	80,4±30,1* **
	КГ	87,1±29,0	71,2±10,8	—
Психическое здоровье (8)	ОГ	56,6±14,7	64,5±16,4*	71,1±18,8*
	КГ	73,2±12,4	75,6±9,71	—

Примечание. Здесь и в табл. 2: достоверность различий по отношению: \* — к исходным данным при  $p < 0,05$ ; \*\* — к данным по окончании курса процедур при  $p < 0,05$ ;

прессии, шкалы качества жизни) в исходном состоянии не было выявлено различий между ОГ и КГ: отмечался умеренно выраженный уровень синдрома хронического утомления в обеих группах (табл. 1). При анализе индивидуальных значений ИХРУ установлено, что в ОГ был существенно больший процент пациентов с высоким (более 65 баллов) и предельно высоким (более 75 баллов) уровнем СХУ — 25 и 8% соответственно по сравнению с КГ (по 8%). Повышенный уровень усталости по самоотчетам пациентов сопровождался также умеренно повышенными значениями шкал ситуативных тревожности и депрессии в обеих группах (см. табл. 1). В то же время у всех обследуемых отмечался низкий уровень значений шкалы ситуативного гнева.

По результатам применения опросника качества жизни SF-36 в исходном состоянии пациенты обеих групп характеризовались низким уровнем шкал общего здоровья, жизнеспособности, психического здоровья, телесной боли и социального функционирования. При самоотчетах пациенты отмечали постоянно присутствующее ощущение слабости, разбитости, полного истощения, «наваливающейся усталости» в начале работы, частые головные боли, трудности завершения начатых дел, снижение ресурсов волевой регуляции поведения.

После курса инъекций лаеннек у пациентов ОГ в самоотчетах и результатах анкетирования было отмечено снижение проявлений хронической усталости: достоверное снижение групповых значений ИХРУ ( $p < 0,04$ ) и далее через 5 нед ( $p < 0,05$ ) до величин диапазона «низкий уровень СХУ». Из анализа распределения индивидуальных данных по классам выраженности СХУ следует, что после процедур количество пациентов с высоким уровнем ИХ-

РУ сократилось до 1 (4%), у 46% больных был умеренно высоким уровень ИХРУ, а у 50% — снизился до диапазона «низкий». В КГ существенного перераспределения по классам выраженности СХУ не произошло. Параллельно со снижением значений ИХРУ у пациентов ОГ отмечалось значимое снижение значений ситуативной депрессии ( $p < 0,046$ ). Значимой динамики показателей тревожности и гнева отмечено не было.

После курса терапии в ОГ качество жизни значительно улучшалось по значениям шкал телесной боли ( $p < 0,041$ ), социального функционирования ( $p < 0,03$ ) и эмоционального состояния ( $p < 0,05$ ), что можно расценить как снижение проявлений болевого синдрома, улучшение эмоционального статуса и социального благополучия. Через 5 нед после окончания курса лечения выявленные тенденции сохранялись — пациенты отмечали улучшение состояния по шкалам телесной боли, жизнеспособности, эмоционального состояния и психического здоровья. Значения показателей физического функционирования, жизнеспособности и эмоционального состояния в отсроченный период также достоверно возросли и достигли значений, приближающихся к характеристикам полного здоровья (табл. 1).

В исследовании впервые в значениях объективных индикаторов физической работоспособности было выявлено снижение нагрузочной толерантности у абсолютного большинства пациентов, что неоднократно отмечалось в качестве типичных симптомов СХУ [2, 12] (табл. 2). Так, исходно значения  $VO_2$  пик в обеих группах находились в зоне «ниже среднего» и не превышали 80% от соответствующих возрастно-половых должных значений. Большин-

**Таблица 2. Динамика показателей сердечно-легочного нагрузочного тестирования (M±σ)**

Показатель	Группа	Исходное состояние	После курса терапии	Через 5 нед
Время выполнения нагрузки до отказа, с	ОГ	588±139	694±124*	712±125* **
	КГ	608±177	604±115	—
Время наступления АП, с	ОГ	356±115	449±123*	501±122* **
	КГ	464±112	400±59	—
% ЧСС макс. от должного	ОГ	85,65±9,35	88,86±9,56	91,77±7,34* **
	КГ	91,53±8,30	88,83±8,00	—
МЕТ	ОГ	7,08±1,95	7,95±1,52*	8,22±1,77*
	КГ	8,03±1,94	7,16±1,19	—
VO <sub>2</sub> пик, мл/мин/кг	ОГ	25,8±6,2	28,5±5,2*	28,4±6,1*
	КГ	27,3±5,9	25,5±4,8	—
% VO <sub>2</sub> пик	ОГ	78,4±17,4	87,2±17,2*	85,9±16,9*
	КГ	85,2±14,6	77,5±10,1	—
VO <sub>2</sub> АП, мл/мин/кг	ОГ	17,3±3,6	19,9±4,3*	20,4±4,9*
	КГ	21,8±2,8	19,5±2,4	—
% АП	ОГ	66,4±5,3	70,1±5,9*	71,6±5,1* **
	КГ	72,8±9,5	64,5±9,9	—
АД, мм рт.ст				
	систолическое макс.	ОГ	167,5±17,4	145,8±16,3*
	КГ	157,1±11,8	160,5±14,9	—
	ОГ	87,2±8,5	83,7±5,7	92,3±6,1**
	КГ	98,1±8,1	96,6±8,3	—

Примечание. \* — достоверность межгрупповых различий на одном этапе исследования при  $p < 0,05$ .

ство пациентов при тестировании прекращали выполнение теста на 2—3-й ступенях нагрузки, при этом время выполнения теста не превышало 8—9 мин. Значения VO<sub>2</sub>АП не превышали 70% от должных величин. При этом выполнение нагрузки не сопровождалось достаточным приростом ЧСС (85—88% от должных значений), однако систолическое АД достигало очень высоких значений, отражая гипертензивную реакцию.

После курса инъекций лаеннек в ОГ наблюдался достоверный прирост времени выполняемой нагрузки ( $p < 0,032$ ), значений VO<sub>2</sub>пик, а также их процентного отношения к должным величинам, увеличение физической работоспособности в значениях МЕТ, рост VO<sub>2</sub>АП. Описанные сдвиги, отражающие повышение аэробной производительности, сохранялись и через 5 нед по окончании курса терапии и сопровождалось значимым снижением гипертензивных реакций на нагрузку (см. табл. 2).

При анализе динамики индивидуальных значений аэробных возможностей в ОГ было установлено, что если исходно 15 (65%) пациентов имели сниженный (<84%) уровень VO<sub>2</sub>пик, то после курса лаеннек и через 5 нед их было 9 (39%) и 7 (30%) соответственно. В КГ количество лиц со сниженным уровнем аэробной производительности, напротив, увеличилось с 6 (46%) до 8 (62%).

Курсовое применение лаеннек хорошо переносилось всеми пациентами, не сопровождаясь побочными реакциями.

Впервые выявленное в объективных индикаторах в нашем исследовании повышение физической выносливости у пациентов с СХУ в курсе терапии лаеннек, очевидно, является важным фактором для снижения психических проявлений усталости, симптомов депрессии, поскольку пациенты ощущали увеличение силы, физической выносливости, что позитивно сказывалось на настроении, самочувствии, самооценке качества жизни [12, 13]. В отличие от ряда работ [21, 22], в которых снижение проявлений уста-

лости у пожилых после подкожного введения ППЧ лаеннек в течение 8 нед не сопровождалось улучшением в параметрах кардиометаболических факторов риска, в настоящем исследовании выявлены объективно регистрируемые значимые сдвиги в параметрах физической работоспособности, аэробной производительности.

Полученные результаты могут быть объяснены широким спектром представленных в ППЧ лаеннек биологические, нейротрофические и биоэнергетические эффекты [15, 17]. Анаболические эффекты, сопровождающиеся повышением эффективности метаболизма биосубстратов и энергопродукции, частично подтверждаются в нашем исследовании данными о значимом повышении у пациентов с СХУ после курса вливаний концентрации в крови общего и свободного L-карнитина, что, вероятно, способствует коррекции митохондриальных дисфункций [23, 24]. Параллельно отмечено также устранение исходных нарушений холестерина обмена (значимое снижение содержания общего холестерина с 5,76±1,18 до 4,83±1,07 Ммоль/л,  $p < 0,042$  и липопротеинов низкой плотности с 3,55±1,18 до 2,93±0,99 Ммоль/л,  $p < 0,039$ ), что, подтверждает гепатопротективные, нормализующие липидный метаболизм свойства лаеннека [16, 18].

В иммунном, гормональном и гематологическом статусе пациентов с СХУ не было выявлено достоверных сдвигов в курсе терапии лаеннек и отдаленном периоде, что может объясняться выраженной межиндивидуальной вариабельностью регистрируемых параметров и подтверждает отсутствие специфических лабораторных индикаторов иммунного ответа и их сочетаний в диагностике СХУ, а также необходимость дальнейших исследований в этой области.

Ограничением исследования служит отсутствие плацебо-контроля. В то же время полный плацебо-контроль при проведении подобных работ также не всегда обеспе-

чивает надежное сравнение и выявление эффектов собственно изучаемого воздействия, поскольку соответствующее информирование пациентов также может сопровождаться плацебо-эффектом, особенно в динамике показателей психологического тестирования [25]. Срок наблюдения за пациентами был ограничен 10 нед, что не позволило отследить отставленные эффекты препарата. Кроме того, клинический опыт подтверждает, что нивелирование симптомов СХУ достаточно длительно — от 3 до 6 мес. Требуется проведение более продолжительных плацебо-контролируемых исследований с большей наполняемостью групп сравнения для доказательства эффективности и безопасности терапии лаеннек.

Таким образом, на основании сказанного можно сделать следующие выводы. Курс внутривенных инфузий

ППЧ лаеннек в выбранном режиме приводит к значимому снижению выраженности психически переживаемых симптомов хронической усталости, ситуативных признаков повышенной тревожности и депрессии, повышению субъективно оцениваемого качества жизни у пациентов с верифицированным диагнозом СХУ. Прием препарата сопровождается значимым повышением переносимости физических нагрузок, кардиореспираторной выносливости и максимальных аэробных возможностей, позитивными сдвигами в метаболическом профиле.

Терапия лаеннек в выбранной дозировке безопасна, не сопровождается побочными эффектами и может быть средством выбора в комплексном лечении пациентов с СХУ для восстановления физической и психической работоспособности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Revelas A, Baltaretsou E. Chronic fatigue syndrome: diagnosis and treatment. *South African Family Practice*. 2013;55(1):53-55. doi: 10.1080/20786204.2013.10874302
2. Olson K, Zimka O, Stein E. The Nature of Fatigue in Chronic Fatigue Syndrome. *Qualitative Health Research*. 2015;25(10):1410-1422. doi: 10.1177/1049732315573954
3. Пигарова Е.А., Плещева А.В., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я. Синдром хронической усталости: современные представления об этиологии. *Ожирение и метаболизм*. 2010;3:8-14.
4. Калинина Н.М. Синдром хронической усталости: подходы к диагностике и терапии. *Инфекция и иммунитет*. 2011;3:267-270. doi: 10.15789/2220-7619-2011-3-267-270
5. Gomà-i-Freixanet M, Sáez-Francàs N, Valero S, Calvo N, Casas M. Personality profile of chronic fatigue syndrome patients and the alternative five factor model. *Personality and Individual Differences*. 2014;60:64. doi: 10.1016/j.paid.2013.07.277
6. Newton JL, Mabillard H, Scott A, Hoad A, Spickett G. The Newcastle NHS Chronic Fatigue Syndrome Service: not all fatigue is the same. *J R Coll Physicians Edinb*. 2010;40:304-307. doi: 10.4997/JRCPE.2010.404
7. Haney E, Smith B, McDonagh M, Pappas M, Daeges M, Wasson N, Nelson HD. Diagnostic Methods for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Systematic Review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop. *Ann Intern Med*. 2015;162:834-840. doi: 10.7326/M15-0443
8. Pagani M, Lucini D. Chronic fatigue syndrome: a hypothesis focusing on the autonomic nervous system. *Clinical Science*. 1999;96(1):117. doi: 10.1042/cs19980139
9. Байдина Т.В., Торган Т.И., Демчук Н.Д., Данилова М.А. Воспалительные механизмы формирования синдрома усталости при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115:3(1):61-64. doi: 10.17116/jnevro20151153 161-64
10. Arnold L, Blom T, Welge J, Mariutto E, Heller A. A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blinded Trial of Duloxetine in the Treatment of General Fatigue in Patients With Chronic Fatigue Syndrome. *Psychosomatics*. 2015;56(3):242-253. doi: 10.1016/j.psych.2014.12.003
11. Soejima Y, Munemoto T, Masuda A, Uwatoko Y, Miyata M, Tei C. Effects of Waon Therapy on Chronic Fatigue Syndrome: A Pilot Study. *Intern Med*. 2015;54(3):333-338. doi: 10.2169/internalmedicine.54.3042
12. Hatcher S. Review: cognitive behavioural therapy and graded exercise show the most promise for chronic fatigue syndrome. *Evidence-Based Mental Health*. 2002;5(2):54-54. doi: 10.1136/ebmh.5.2.54
13. Brouwers F. The effect of a polynutrient supplement on fatigue and physical activity of patients with chronic fatigue syndrome: a double-blind randomized controlled trial. *QJM*. 2002;95(10):677-683. doi: 10.1093/qjmed/95.10.677
14. Дудник Е.Н., Калига А.В., Диброва Е.А., Федоров С.М., Каримова И.М., Глазачев О.С., Судаков К.В. Индивидуальные изменения деятельности сердца при односторонних физических воздействиях у лиц с различным тономусом вегетативной нервной системы. *Вестник РАМН*. 2007;3:39-43.
15. Torjesen I. Tackling fear about exercise produces long term benefit in chronic fatigue syndrome. *BMJ*. 2015:h5771. doi: 10.1136/bmj.h5771
16. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гилельс А.В., Диброва Е.А., Гришина Т.Р., Волков А.Ю., Лиманова О.А., Препараты плаценты человека: фундаментальные и клинические исследования. *Врач*. 2014;4:67-72.
17. Sur TK, Biswas TK, Ali L, Mukherjee B. Anti-inflammatory and anti-platelet aggregation activity of human placental extract. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2003;24(2):187-192.
18. Togashi S-I, Takahashi N, Iwama M, Watanabe S, Tamagawa K, Fukui T. Antioxidative collagen-derived peptides in human-placenta extract. *Placenta*. 2002;23(6):497-502. doi: 10.1053/plac.2002.0833
19. Yagi A, Ataka S. Putative Prophylaxes Updated of Placenta Extract and Aloe vera as Biogenic Stimulants. *Journal of Gastroenterology and Hepatology Research*. 2014;3(12):1367-1387. doi: 10.17554/j.issn.2224-3992.2014.03.443
20. Леонова А.Б. Структурно-интегративный подход к анализу функциональных состояний человека. *Вестник Московского университета. Серия 14: Психология*. 2007;1:87-103.
21. Полтавская М.Г., Мкртумян Э.А., Свет А.В. Нагрузочные пробы с газовым анализом. Руководство по функциональной диагностике болезней сердца. М.: Золотой стандарт; 2009.
22. Kong M, Park SB. Effect of human placental extract on health status in elderly Koreans. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. 2012;732915. doi: 10.1155/2012/732915
23. Kong M-H, Lee E-J, Lee S-Y, Cho S-J, Hong Y-S, Park S-B. Effect of human placental extract on menopausal symptoms, fatigue, and risk factors for cardiovascular disease in middle-aged Korean women. *Menopause*. 2008;15(2):296-303. doi: 10.1097/gme.0b013e3181405b74
24. Kuratsune H, Yamaguti K, Takahashi M, Misaki H, Tagawa S, Kitani T. Acylcarnitine Deficiency in Chronic Fatigue Syndrome. *Clinical Infectious Diseases*. 1994;18(suppl 1):62-67. doi: 10.1093/clinids/18.supplement\_1.s62
25. Lee K-K, Choi W-S, Yum K-S, Song S-W, Ock S-M, Park S-B, Kim M-J. Efficacy and safety of human placental extract solution on fatigue: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. 2012:130875. doi: 10.1155/2012/130875