

Immunologiczne podłoże zespołu przewlekłego zmęczenia

Immunological background of chronic fatigue syndrome

ŁUKASZ SOKOŁOWSKI¹, NATALIA UKLEJA-SOKOŁOWSKA², MARIUSZ KOZAKIEWICZ³, PAWEŁ ZALEWSKI¹

¹ Katedra Higieny, Epidemiologii i Ergonomii, Zakład Ergonomii i Fizjologii Wysiłku Fizycznego, Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, UMK

² Katedra i Klinika Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych, Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, UMK

³ Katedra i Zakład Chemii Środków Spożywczych, Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, UMK

Streszczenie

Zespół przewlekłego zmęczenia jest poważnym problem zdrowotnym i społecznym. W obecnej pracy przedstawiono dotychczasową wiedzę dotyczącą immunologicznego podłoża zespołu przewlekłego zmęczenia, zmian w układzie immunologicznym zachodzących w przebiegu choroby, a także znanych markerów immunologicznych CFS.

Istotnym zagadnieniem jest sposób, w jaki układ immunologiczny jest aktywowany w przypadku chorych z CFS - do tej pory powstało kilka opracowań dotyczących analizy stężenia cytokin i interleukin u pacjentów z CFS w porównaniu do populacji zdrowej oraz populacji osób leczonych z powodu innych chorób, w przebiegu których często także mamy do czynienia z objawami dominującego poczucia zmęczenia.

Bierze się pod uwagę kilka cytokin, które potencjalnie mogą stanowić markery CFS (m.in. IL 1 α , IL 1 β , IL2, IL 5, IL 6, IL 8, IL 10, IL 13, INF γ , TNF α , TGF β). Co istotne, stężenie poszczególnych cytokin różni się w zależności od nasilenia choroby i czasu jej trwania.

Wyniki dotychczasowych badań sugerują, że u pacjentów leczonych z powodu CFS wysiłek fizyczny powoduje fizjologiczną odpowiedź układu immunologicznego, a indukowane wysiłkiem stężenie cytokin prozapalnych jest podobne jak w grupie kontrolnej osób zdrowych.

Słowa kluczowe: zespół przewlekłego zmęczenia, układ immunologiczny, cytokiny, interleukiny

Summary

Chronic fatigue syndrome (CFS) is a major health-related problem, that influences patients social activity. In this work we present the current knowledge of the immunological aspects of CFS, changes in the course of the disease and the immunological markers of CFS.

An interesting issue is the analysis of the way, in which the immune system is activated in patients with CFS. Recently several studies have been published concerning analysis of the levels of cytokines and interleukins in CFS patients comparison to healthy controls, patients treated because of other diseases, in the course of which symptoms include the dominant feeling of fatigue.

Several cytokines are proposed as markers of CFS (including IL 1 α , IL 1 β , IL2, IL 5, IL-6, IL 8, IL 10, IL 13, INF γ , TNF- α , TGF β). Importantly, cytokine concentration varies, depending on the severity of the disease and its duration.

The results of previous studies suggest that in patients with chronic fatigue syndrome physical exercise cause a physiological response of the immune system, and the levels of exercise-induced proinflammatory cytokines do not differ in comparison to healthy controls.

Keywords: chronic fatigue syndrome, immune system, cytokines, interleukins

© *Alergia Astma Immunologia* 2016, 21 (4): 000-000

www.alergia-astma-immunologia.pl

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Łukasz Sokołowski

Katedra Higieny, Epidemiologii i Ergonomii,
Zakład Ergonomii i Fizjologii Wysiłku Fizycznego,
Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, UMK
tel. 692 968 509; e-mail: larsok@wp.pl

Wstęp

Zespół przewlekłego zmęczenia (ang. *Chronic Fatigue Syndrom, myalgic encephalomyelitis* CFS, CFS/ME) charakteryzuje się głębokim zmęczeniem, zaburzeniami funkcji poznawczych, problemami ze snem, zaburzeniami układu autonomicznego, bólem i innymi objawami, które nasilane są przez jakikolwiek rodzaj wysiłku. Wielu pacjentów dotkniętych CFS ma problemy z najprostszymi codziennymi czynnościami, a także życiem zawodowym. Biorąc pod uwagę rozpowszechnienie tej jednostki oraz jej uciążliwe objawy, stanowi ona poważny problem zdrowotny i społeczny [1-3].

CFS jest zaburzeniem o złożonej, nie do końca wyjaśnionej etiologii. W obecnej pracy przedstawiono dotychczasową wiedzę dotyczącą immunologicznych podstaw zespołu przewlekłego zmęczenia, zmian w układzie immunologicznym zachodzących w przebiegu choroby, a także znanych markerów immunologicznych CFS.

Definicja, kryteria diagnostyczne i etiologia CFS

Diagnoza tego zespołu ustala się po wykluczeniu innych chorób. Objawy opisywane są przez badaczy od około 2 wieków, choć zaburzenie to funkcjonowało pod różnymi

nazwami, np. neurastenia, powirusowe zmęczenie, czy nawet mononukleozą przewlekłą. Wśród objawów dominuje przewlekłe, nieswoiste poczucie zmęczenia, nie ustępujące po wypoczynku. Inne, częste objawy to ból głowy, mialgia, artralgia, powysiłkowe zmęczenie, zaburzenia funkcji poznawczych, zmiany nastroju i sen niepowodujący odpoczynku [4]. Po raz pierwszy zespół ten został zdefiniowany jako jednostka chorobowa w 1988 roku przez amerykańskie Centrum Kontroli Chorób (ang. *Centers for Disease Control, CDC*). W lutym 2015r. zaproponowano nowe kryteria diagnostyczne dla CFS, opublikowane przez *National Institute of Medicine (IOM)* (tab. I) [1,2].

Częstość występowania CFS wg różnych źródeł szacuje się na 2-4:1000 przypadków w populacji ludzi dorosłych. Szczyt zachorowania przypada na 11.-14. r.ż. u dzieci oraz 2. i 3. dekadę życia u osób dorosłych. Kobiety chorują około dwukrotnie częściej [3,5].

Czas trwania choroby to przeciętnie powyżej 10 lat [6]. Nie znamy etiologii tej jednostki oraz jej patogenezę. Rozważanych jest wiele możliwych przyczyn prowadzących do choroby, m.in. infekcja wirusowa, udział toksyn, stres, które mogą być czynnikami spustowymi w patogenezie CFS.

Inne teorie dotyczące patogenezę CFS dotyczą zaburzeń w układzie immunologicznym, w pracy mięśni szkieletowych (w szczególności dotyczących funkcji mitochondriów), w funkcjonowaniu ośrodkowego układu nerwowego oraz autonomicznego układu nerwowego, a także nieprawidłowości w gospodarce hormonalnej [7,8].

Immunologiczne aspekty zespołu przewlekłego zmęczenia

Pacjenci, u których występuje zespół przewlekłego zmęczenia często przez długi czas nie zostają właściwie zdiagnozowani. Jest to związane z brakiem cech specyficznych dla CFS, które mogłyby zostać wykryte w badaniu fizykalnym lub podczas badań *in vitro*. Brakuje wciąż swoistych markerów dla tej choroby. Wielu badaczy, poszukując charakterystycznych cech immunologicznych i biochemicznych u chorych ze stwierdzonym CFS zauważyło, że w porównaniu do osób zdrowych, u pacjentów z CFS dochodzi do pobudzenia m. in. produkcji cytokin prozapalnych [4]. Co więcej, tezę potwierdzającą istotny udział układu odpornościowego wydaje się potwierdzać zaobserwowany związek między początkiem objawów, a wcześniejszą infekcją wirusową [4,9]. Temat jednak jest kontrowersyjny. Czy infekcja wirusowa spowodowała wystąpienie objawów CFS, czy też rzut CFS spowodował wystąpienie objawowej postaci infekcji wirusowej? [4]. Aby odpowiedzieć na to pytanie niezbędne jest usystematyzowa-

nie dotychczasowej wiedzy o podstawach immunologicznych CFS.

W 2015 roku Magnus i wsp. opublikowali badanie, porównujące częstość występowania CFS w trakcie pandemii grypy A (H1N1) w Norwegii w 2009 roku. Populację Norwegii poddawano wtedy masowym szczepieniom. Porównano częstość występowania CFS u pacjentów u dwóch grup pacjentów, tych którzy przebyli grypę oraz tych, którzy zostali zaszczepieni. Skorygowane ryzyko względne (HR) wynosiło odpowiednio 2,04 (przedział ufności (CI) 95%: 1,78-2,33) oraz 0,97 (95% CI: 0,91-1,04). Wskazuje to, że objawowa infekcja, a nie bezobjawowa immunizacja sprzyja występowaniu CFS [9].

Ogólnie badacze zwracają szczególną uwagę na dwa aspekty zaburzeń immunologicznych w CFS. Po pierwsze mamy do czynienia z nadmierną aktywacją układu immunologicznego prowadzącą do przewlekłej aktywacji limfocytów CD 26 oraz podniesiony poziom niektórych cytokin [3,5]. Stwierdzono również zaburzoną funkcję komórek układu odpornościowego, wyrażoną obniżoną aktywnością komórek NK oraz obniżoną odpowiedzią limfocytów na mitogeny, a także niedobór immunoglobulin min IgG1 i IgG3 [10].

Zaburzenia przebiegające z nieprawidłową aktywacją układu immunologicznego

Odrębnym zagadnieniem jest sposób, w jaki układ immunologiczny jest aktywowany u chorych z CFS. Opublikowano szereg badań dotyczących stężenia cytokin i interleukin u pacjentów z CFS w porównaniu do populacji zdrowej oraz populacji osób leczonych z powodu innych chorób, w przebiegu których często także mamy do czynienia z objawami dominującego poczucia zmęczenia.

W 2009 roku Fletcher i wsp. opublikowali pracę, w której przeanalizowano stężenie 16 cytokin (m.in. prozapalnych, przeciwzapalnych) u 40 kobiet z rozpoznaniem CFS (spełniających kryteria CDC) w porównaniu do zdrowej grupy kontrolnej (59 pacjentek). Okazało się, że w porównaniu do grupy kontrolnej stężenie LT-alfa (ang. *Lymphotoxin-alpha*), IL 1 alfa, IL 1 b, IL 4, IL 5 i IL 6, IL 12 były podniesione. Natomiast poziom IL 8, IL 13 i IL15 był obniżony w stosunku do grupy kontrolnej. Poziom pozostałych oznaczonych cytokin nie wykazywał statystycznych różnic (TNF α , IFN γ , IL-2, IL-10, IL-23 i IL-17). Autorzy, na podstawie analizy wykresu krzywej ROC (ang. *Receiver Operating Curve*) wytypowali IL-5, LT α , IL-4 oraz IL-12 jako potencjalnie dobre markery CFS, a jako średnie markery IL-6, IL-15, IL-8, IL-13, IL-1 α oraz IL-1 β [11].

Brenu i wsp. w 2011 roku przebadali 95 pacjentów, u których stwierdzono CFS/ME (ang. *Chronic Fatigue Syndrome/ Myalgic Encephalomyelitis*) i 50 zdrowych osób, zakwalifiko-

Tabela I. Zaproponowane przez IOM kryteria rozpoznania CFS z 2015 roku [2]

Trzy podstawowe kryteria niezbędne do ustalenia rozpoznania CFS:	1. Istotne obniżenie lub niesprawność w zakresie aktywności naukowej, społecznej i osobistej w porównaniu do okresu przed chorobą. Objawy utrzymują się więcej niż 6 miesięcy, towarzyszy im zmęczenie, które często jest głębokie, powstałe <i>de novo</i> (nie występujące całe życie) i nie będące wynikiem intensywnego wysiłku fizycznego, a także nie zmniejszane przez odpoczynek.
	2. Powysiłkowe znużenie.
	3. Sen nie umożliwiający regeneracji.
Dodatkowo obecność jednego z wymienionych objawów:	Pogorszenie funkcji poznawczych. Nietolerancja ortostatyczna.

wanych do grupy kontrolnej. U wszystkich chorych oceniono aktywność cytotoksyczną komórek NK (ang. *natural killer*) oraz limfocytów T CD4(+), a także ekspresję VPACR2 (ang. *vasoactive intestinal peptide receptor 2*), poziom fenotypów NK ((*CD56 (bright) and CD56 (dim)*) oraz komórek T regulatorowych o ekspresji FoxP3. Okazało się, że w porównaniu do osób zdrowych u osób z CFS/ME występowało istotne obniżenie poziomu IL-10, IFN- γ , TNF- α , CD4(+)CD25(+) T cells, oraz ekspresji FoxP3 i VPACR2. Aktywność cytotoksyczna komórek NK i T CD8(+), w szczególności NK CD56 (*bright*) była znacząco obniżona u pacjentów ze stwierdzonym CFS/ME [12].

Russell i wsp. w 2016 roku wskazali na obiektywne trudności w ustaleniu markera zespołu przewlekłego zmęczenia ze względu na to, że na „immunologiczny odcisk palca” wpływa jednocześnie wiele czynników. W swoich badaniach autorzy usiłowali ocenić ekspresję wybranych cytokin w zależności od czasu trwania choroby. Analizowano kobiety 18-letnie i młodsze, których choroba trwała maksymalnie 2 lata ($n=18$); w wieku 18-50 lat, średnio chorujące 7 lat ($n=22$) oraz w wieku powyżej 50 lat, chorujące średnio 11 lat ($n=28$), w porównaniu do grupy kontrolnej. Analizowano dostępne dane dotyczące poziomów 16 cytokin, badanych metodą chemiluminescencyjną. Analizując zmiany w stężeniach, także w zdrowej populacji, autorzy wykluczyli kilka cytokin jako potencjalnych biomarkerów CFS. Autorom udało się wybrać następujące cytokiny jako optymalne biomarkery CFS: IL-1 α , 6 i 8. IL-1 α była wyższa u pacjentek, które krótko chorują, stała się coraz mniej istotna wraz z czasem trwania choroby. Niskie poziomy IL-6 sugerowały niedawny początek CFS/ME, natomiast obserwowano wzrost IL-6 z czasem. Podobną zależność obserwowano dla IL-8. Zdaniem autorów mogą to być dobre markery CFS, zwłaszcza, jeśli ich wyniki interpretowane będą wspólnie z czasem trwania choroby [13].

W 2015 roku Hornig i wsp. opublikowali badanie, w którym również podjęto problem zależności immunologicznego „odcisku palca” u chorych z CFS. Dokonano metaanalizy wybranych chorych z dwóch dużych badań obejmujących pacjentów z CFS, opublikowanych w 2011 i 2012 roku [14-16]. Analizowali oni poziom wybranych 51 cytokin u 52 pacjentów z wczesnym ME/CFS (czas trwania choroby ≥ 3 lata), 246 pacjentów z długim czasem trwania choroby (> 3 lat), w porównaniu do 348 zdrowych ochotników zakwalifikowanych do grupy kontrolnej. Stwierdzono, że w początkowej fazie trwania choroby poziom zarówno cytokin prozapalnych i przeciwzapalnych jest wyższy w porównaniu do grupy kontrolnej oraz pacjentów, u których czas trwania choroby wynosi > 3 lat. Poziom jedynie 2 spośród 51 badanych cytokin był obniżony w początkowej fazie choroby: CD40 ligand (CD40L) i czynnik wzrostu płytek (ang. *platelet-derived growth factor BB*, PDGFBB). Należy podkreślić, że w grupie pacjentów, u których choroba trwała długo (> 3 lat) tendencja ta ulegała odwróceniu, tj. poziom cytokin prozapalnych i przeciwzapalnych był niższy, z wyjątkiem CD40L i PDGFBB, który był wyższy. Autorzy znaleźli silną korelację pomiędzy długością trwania choroby, a poziomem cytokin w surowicy osób badanych, co może sugerować, że immunopatologia CFS zmienia się dynamicznie w czasie. Znaczący związek poziomu IF-gamma z wczesną fazą choroby może być związany z wirusowym czynnikiem spustowym lub uszkodzonymi mechanizmami regulującymi działanie układu immunologicznego [14].

Hardcastle i wsp. poszukiwali zależności pomiędzy stężeniem immunoglobulin oraz cytokin prozapalnych, a nasileniem CFS/ME. Do badania zakwalifikowano 22 pacjentów

z umiarkowanym CFS, 19 chorych z ciężkim CFS oraz 22 zdrowych ochotników (grupa kontrolna). Stwierdzono, że u pacjentów z ciężkim CFS/ME występuje znacząco niższe stężenie IL-1 β w porównaniu do osób z umiarkowanym CFS. IL-6 była obniżona u pacjentów z umiarkowanym CFS w porównaniu do grupy chorych z ciężkim CFS i grupy kontrolnej. RANTES (ang. *Regulated on Activation, Normal T Cell Expressed and Secreted*) były zwiększone u pacjentów z umiarkowanym CFS w stosunku do pacjentów z ciężkim CFS. Surowicze poziomy IL-7 i IL-8 były podniesione u pacjentów z ciężkim CFS/ME w porównaniu do pozostałych analizowanych chorych. IFN- γ był znacząco podniesiony w ciężkim CFS/ME w porównaniu do chorych z umiarkowanym CFS/ME [17].

Zhang i wsp., w artykule opublikowanym w 2011 roku, poddali analizie stężenia TGF- β u 63 pacjentów ze stwierdzonym CFS w porównaniu do grupy kontrolnej 50 osób zdrowych oraz grupy kontrolnej 50 osób chorych (między innymi na choroby nowotworowe płuc i wątroby, toczeń układowy, cukrzyce i inne). Badano ekspresję mRNA TGF- β 1 w komórkach jednojądrowych krwi obwodowej (ang. *peripheral blood mononuclear cells*, PBMCs). Okazało się, że ekspresja mRNA w PBMCs pacjentów ze stwierdzonym CFS jest znacząco wyższa niż w obu grupach kontrolnych ($p < 0,01$), natomiast nie potwierdzono istotnych statystycznie różnic wśród pacjentów zdrowych i chorych na choroby przewlekłe ($p > 0,05$) [18].

Choć wydaje się, że rola układu immunologicznego w patogenezie CFS/ME jest istotna, większość opublikowanych badań ma pewne ograniczenia, a dowody na wpływ cytokin na przebieg choroby są jedynie pośrednie. Większość badań bierze pod uwagę jedynie poziom badanych cytokin w surowicy krwi, pomijając istotne stężenia tkankowe. Pomimo to istnieją już pierwsze próby interwencyjnego, eksperymentalnego leczenia CFS za pomocą preparatu anakinra, rekombinowanego antagonisty ludzkiej interleukiny-1 (ang. *recombinant human interleukin-1 receptor antagonist*). Protokół pierwszego badania, dotyczącego zastosowania leku, który hamuje działanie interleukiny-1 u chorych z CFS, został opisany w 2015 roku przez Roerink i wsp. Planowana jest randomizacja łącznie 50 dorosłych kobiet, spełniających kryteria CDC, które zostaną losowo zakwalifikowane do grupy przyjmującej przez okres 4 tygodni anakinra i placebo. Nasilenie objawów CFS u pacjentek badane będzie po 4 tygodniach od punktu początkowego oraz po 6 miesiącach [19].

Istnieją badania, które wskazują na pozytywny wpływ leków hamujących IL-1 na objawy zmęczenia u pacjentów leczonych z powodu chorób przewlekłych, takich jak np. cukrzyca typu 2 [20].

Zaburzenia w obrębie funkcji limfocytów

W badaniach Fletcher i wsp. z 2010 roku analizowano znaczącą populację 176 pacjentów leczonych z powodu CFS (zarówno kobiet jak i mężczyzn) w porównaniu do 230 pacjentów z grupy kontrolnej. Analizując funkcję cytotoksyczną komórek NK stwierdzono, że w grupie CFS była ona znacząco niższa niż w grupie kontrolnej. Na podstawie analizy ROC stwierdzono, że NKCC było dobrym predyktorem CFS. Nie było istotnej różnicy w ilości komórek NK w porównaniu do grupy kontrolnej [21].

Hardcastle i wsp. w 2015 roku ocenili fenotypy limfocytów zależnie od nasilenia CFS/ME. Jest to pierwsze badanie, które ocenia fenotyp limfocytów nie tylko w punkcie początkowym,

ale także po 6 miesiącach. Wadą tej analizy z pewnością była relatywnie niewielka grupa badana – 12 pacjentów z umiarkowanym CFS, 12 pacjentów z ciężkim CFS oraz 18 chorych w grupie kontrolnej. CFS diagnozowano w tym badaniu na podstawie kryteriów Fakudy z 1994 roku. Badacze stwierdzili, że po 6 miesiącach ekspresja iNKT CD62L ulega znaczącemu zwiększeniu w umiarkowanym CFS, natomiast występowały różnice obejmujące receptory CD 56 (bright) NK w ciężkim CFS. Naiwne limfocyty T CD8 (+), fenotypy iNKT CD8(-)CD4(-) i CD56(-)CD16(-), limfocyty $\gamma\delta$ 2T oraz komórki efektorowe pamięci były znacząco podwyższone w ciężkim CFS/ME po 6 miesiącach. Co więcej u chorych z ciężkim CFS występowała znacząca redukcja dotycząca komórek (-) $\gamma\delta$ 1T CD56(bright) CD16(dim) NKG2D, CD56(dim)CD16(-) KIR2DL2/DL3, CD94(-) CD11a i $\gamma\delta$ 1T CD62L(+)-CD11a(-) po 6 miesiącach [22].

Jedno z najnowszych badań obejmujących tę tematykę opublikowali w 2016 roku Ramos i wsp. Badanie polegało na porównaniu wyników cytometrii przepływową u 24 pacjentów z zespołem przewlekłego zmęczenia, 11 - ze stwardnieniem rozsianym oraz 27 zdrowych ochotników, którzy zostali zakwalifikowani do grupy kontrolnej. Wykazano zwiększoną liczbę komórek T regulatorowych w grupie CFS/ME w stosunku do grupy kontrolnej. Całkowita ilość komórek T $\gamma\delta$ i $\gamma\delta$ 2 była mniejsza w grupie chorych ze stwardnieniem rozsianym w porównaniu do osób zdrowych. Z drugiej strony procent subpopulacji iNKT – CD4(+)- był znacząco zwiększony w grupie CFS/M. Autorzy nie znaleźli cech wspólnych dotyczących fenotypów limfocytów w zespole przewlekłego zmęczenia i stwardnieniu rozsianym [23].

Wpływ terapii behawioralnej i wysiłku fizycznego na układ immunologiczny u chorych z CSF

Obecnie brakuje wytycznych dotyczących leczenia zespołu przewlekłego zmęczenia. Podejmuje się różnego rodzaju próby leczenia farmakologicznego (np. leki przeciwdepresyjne, przeciwhistaminowe) z różnym skutkiem, a także próby kompleksowego leczenia poprzez terapię behawioralną i wysiłek fizyczny o zmiennym nasileniu. Generalnie uznaje się, że ćwiczenia fizyczne u pacjentów z CFS mają pozytywny wpływ na ogólne samopoczucie, jakość snu oraz tolerancję wysiłku fizycznego. Jednocześnie jest to terapia dla chorych bezpieczna, o niskim stopniu powikłań [24].

Odrębnym zagadnieniem jest wpływ wysiłku fizycznego na układ immunologiczny u pacjentów z CFS. W 2016 roku Broadbent i wsp. przebadali 24 pacjentów z CFS zostało losowo zakwalifikowanych do grupy stopniowanego wysiłku fizycznego (ang. *graded exercise therapy*, GET), przerywanego wysiłku fizycznego (ang. *intermittent exercise*, IE) lub standardowej opieki (ang. *usual care*, UC). 18 pacjentów, u których wykluczono CFS zakwalifikowano do grupy kontrolnej. W badaniu wykorzystano cytometr przepływowy, za pomocą którego oceniano liczbę i fenotyp limfocytów, oraz ekspresję CD3, CD4, CD25, and CD134. Okazało się, że w punkcie początkowym ilość komórek CD3 oraz ekspresja CD4, CD25, CD 134 i CD4CD25CD134 była znacząco niższa w obu grupach chorych z CFS w stosunku do grupy kontrolnej ($p < 0,05$), po-

dobnie jak niższa była ogólna ilość białych krwinek. Po terapii wysiłkiem fizycznym stwierdzono znaczące zwiększenie ekspresji CD4 i CD4CD25CD134 w grupie GET i IE, ale zwiększenie ekspresji CD25 i CD134 stwierdzono jedynie w grupie IE. Ilość komórek CD3 i CD4 uległa zwiększeniu w grupie GET, a CD3, CD4, CD8, CD3CD4CD8, CD3CD16CD56, CD19 i CD45 w grupie IE. Ponadto w grupie GET zwiększyło się stężenie neutrofilii. Autorzy na podstawie tych wyników wywnioskowali, że 12 tygodni terapii wysiłkiem fizycznym u chorych z CFS/ME znacząco poprawiło aktywację limfocytów CD4, a także wydolność aerobową organizmu, nie zwiększając jednocześnie objawów CFS. Wydaje się, że przerywany wysiłek fizyczny ma lepszy wpływ na modulowanie układu immunologicznego pacjentów, niż stopniowany [25].

Już w 1994 roku Lloyd i wsp. badali poziom interferonu- γ , interferonu- α i IL 1 β i TNF- α (ang. *tumor necrosis factor- α*) u 13 pacjentów z CFS w porównaniu do grupy kontrolnej przed submaksymalnym wysiłkiem, w trakcie i po wysiłku. Nie znaleziono istotnych statystycznie różnic w poziomie badanych cytokin przed, w trakcie i po wysiłku, zarówno w grupie badanej, jak i grupie kontrolnej. Co ciekawe, pacjenci odczuwali zmniejszenie zmęczenia i poczucia depresji w trakcie wysiłku, co mierzono za pomocą kwestionariusza POMS (ang. *the Profile of Mood States*) [26].

Peterson i wsp., w podobnym badaniu, nie stwierdzili obecności wykrywalnych poziomów IL-1 β , IL-6 oraz TNF α u pacjentów z CFS i w grupie kontrolnej. Co ciekawe, w tym badaniu TGF- β (ang. *serum transforming growth factor beta*) był istotnie podniesiony w grupie pacjentów z CFS w porównaniu do grupy kontrolnej. Nie stwierdzono istotnego statystycznie wzrostu TGF- β po wysiłku fizycznym [27].

W badaniach Robinsona i wsp. analizowano poziom IL-6 i jej rozpuszczalnych receptorów IL-6R i sgp130 u 6 pacjentów z CFS przed, bezpośrednio po wysiłku submaksymalnym oraz 24 godziny po wysiłku. Wyniki porównywano ze spoczynkowymi poziomami IL-6, IL-6R i sgp130 u 33 pacjentów z CFS oraz u 33 zdrowych ochotników. Poziom IL-6 rósł w trakcie wysiłku i bezpośrednio po wysiłku ulegał normalizacji. Nie stwierdzono istotnych różnic dotyczących surowiczego stężenia IL-6, IL-6R i sgp130 w grupie pacjentów z CFS w porównaniu do grupy kontrolnej [28].

Podsumowanie

Na podstawie dostępnych badań udało się wytypować kilka cytokin, które mogą stanowić marker CFS (m.in. IL 1 α , IL 1 β , IL2, IL 5, IL 6, IL 8, IL 10, IL 13, INF γ , TNF α , TGF β). Jednakże ich stężenie różni się zależnie od nasilenia choroby oraz czasu jej trwania. Natomiast wysiłek fizyczny u chorych na CFS powoduje fizjologiczną odpowiedź układu immunologicznego, na co wskazuje fakt, że poziom powysiłkowy cytokin prozapalnych nie różni się w porównaniu do osób zdrowych [29].

W dostępnej literaturze brakuje badań, dotyczących wpływu długotrwałej terapii wysiłkiem fizycznym na poziom cytokin prozapalnych. Takie badania pozwoliłyby lepiej poznać mechanizmy immunologiczne stojące u podłoża zespołu przewlekłego zmęczenia.

Piśmiennictwo

1. Maquet D, Demoulin C, Crielaard JM., Chronic fatigue syndrome: a systematic review., *Ann Readapt Med Phys* 2006; 49: 337-47.
2. Raport The National Academies Institute of Medicine, Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness. <https://iom.nationalacademies.org/Reports/2015/ME-CFS.aspx>.
3. Chambers D, Bagnall A, Hempel S, Forbes C. Interventions for the treatment, management and rehabilitation of patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis an updated systematic review. *J R Soc Med* 2006; 99: 506-20.

4. Lorusso L, Mikhaylova SV, Capelli E i wsp. Immunological aspects of chronic fatigue syndrome. *Autoimmun Rev* 2009; 8: 287-91.
5. Shepherd C, Chaudhuri A. ME/CFS/PVFS, ME Association: ME/CFS/PVFS An exploration of the Key clinical Issues 2013: Purple Booklet, Seventh Edition, May 2013.
6. Klimas NG, Broderick G, Fletcher MA. Biomarkers for chronic fatigue. *Brain Behav Immun* 2012; 26: 1202-10.
7. Cameron B, Galbraith S, Zhang Y i wsp. Gene expression correlates of postinfective fatigue syndrome after infectious mononucleosis. *J Infect Dis* 2007; 196: 56-66.
8. Katz BZ, Shiraishi Y, Mears CJ i wsp. Chronic fatigue syndrome after infectious mononucleosis in adolescents. *Pediatrics* 2009; 124: 189-93.
9. Magnus P, Gunnes N, Tveito K i wsp. Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME) is associated with pandemic influenza infection, but not with an adjuvanted pandemic influenza vaccine. *Vaccine* 2015; 33: 6173-7.
10. Devanur LD, Kerr JR. Chronic fatigue syndrome. *J Clin Virol* 2006; 37: 139-50.
11. Fletcher MA, Zeng XR, Barnes Z i wsp. Plasma cytokines in women with chronic fatigue syndrome. *J Transl Med* 2009; 7: 96.
12. Brenu EW, van Driel ML, Staines DR i wsp. Immunological abnormalities as potential biomarkers in Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis. *J Transl Med* 2011; 9: 81.
13. Russell L, Broderick G, Taylor R i wsp. Illness progression in chronic fatigue syndrome: a shifting immune baseline. *BMC Immunol* 2016; 17: 3.
14. Hornig M, Montoya JG, Klimas NG i wsp. Distinct plasma immune signatures in ME/CFS are present early in the course of illness. *Sci Adv* 2015; 1pii: e1400121.H.
15. Alter H, Harvey J, Switzer WM i wsp. A multicenter blinded analysis indicates no association between chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis and either xenotropic murine leukemia virus-related virus or polytropic murine leukemia virus. *mBio* 2012; 5: e00266-12.
16. Kaiser J. Family puts \$10 million into chronic fatigue research. *ScienceInsider* 2011; 5: 14.
17. Hardcastle SL, Brenu EW, Johnston S i wsp. Serum Immune Proteins in Moderate and Severe Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis Patients. *Int J Med Sci* 2015; 12: 76472.
18. Zhang HY, Liu ZD, Hu CJ i wsp. Up-regulation of TGF- β 1 mRNA expression in peripheral blood mononuclear cells of patients with chronic fatigue syndrome. *J Formos Med Assoc* 2011; 110: 701-4.
19. Roerink ME, Knoop H, Bredie SJ i wsp. Cytokine inhibition in chronic fatigue syndrome patients: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2015; 16: 439.
20. Cavelti-Weder C, Furrer R, Keller C i wsp. Inhibition of IL-1 β improves fatigue in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: e158.
21. Fletcher MA, Zeng XR, Maher K i wsp. Biomarkers in chronic fatigue syndrome: evaluation of natural killer cell function and dipeptidyl peptidase IV/CD26. *PLoS One* 2010; 5: e10817.
22. Hardcastle SL, Brenu EW, Johnston S i wsp. Longitudinal analysis of immune abnormalities in varying severities of Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis patients. *J Transl Med* 2015; 13: 299.
23. Ramos S, Brenu E, Broadley S i wsp. Regulatory T, natural killer T and $\gamma\delta$ T cells in multiple sclerosis and chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a comparison. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2016; 34: 300-5.
24. Larun L, Brurberg KG, Odgaard-Jensen J, Price JR. Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 24: CD003200.
25. Broadbent S, Coutts R. Graded versus Intermittent Exercise Effects on Lymphocytes in Chronic Fatigue Syndrome. *Med Sci Sports Exerc* 2016; 48: 1655-63.
26. Lloyd A, Gandevia S, Brockman A i wsp. Cytokine production and fatigue in patients with chronic fatigue syndrome and healthy control subjects in response to exercise. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 142-6.
27. Peterson PK, Sirt SA, Grammitch FC i wsp. Effects of mild exercise on cytokines and cerebral blood flow in chronic fatigue syndrome patients. *Clin Diagn Lab Immunol* 1994; 1: 222-6.
28. Robinson M, Gray SR, Watson MS i wsp. Plasma IL-6, its soluble receptors and F2-isoprostanes at rest and during exercise in chronic fatigue syndrome. *Scand J Med Sci Sports* 2010; 20: 282-90.
29. Nijs J, Nees A, Paul L i wsp. Altered immune response to exercise in patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a systematic literature review. *Exerc Immunol Rev* 2014; 20: 94-116.