

Астения. Современный концепт

Е. Г. Демьяновская^{1, 2}, <https://orcid.org/0000-0002-2604-3485>, gamovaeg@mail.ru

А. С. Васильев², <https://orcid.org/0000-0001-9831-9922>, alexvasiliev@mail.ru

В. И. Шмырев², <https://orcid.org/0000-0002-6802-2789>, alexvasiliev@mail.ru

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы; 125310, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, 63

² Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А

Резюме

Введение. В статье приводятся современные данные по эпидемиологии, патогенезу, классификации и лечению астенического синдрома. Подробно разбирается патогенез астенического синдрома и физиологический субстрат астенического симптомокомплекса: стойкое чувство усталости, недомогания, упадка энергии, отсутствия ресурсов для работы и какой-либо деятельности, слабости в мышцах, расстройства сна, гиперестезии, аффективные нарушения и т. д. Подчеркивается центральная природа астенических проявлений, зачастую не связанная с характером и выраженностью соматического расстройства — провокатора астенического синдрома.

Цель работы. По данным современной литературы рассматривается современная концепция патогенетического механизма развития астении, которая подтверждается нейровизуализационными данными, разбирается феномен центральной гипоталамической сенситизации и его клиническое значение, влияние на течение астенического расстройства. Приводится интегрированная классификация астенических расстройств, удобная для применения в реальной клинической практике, перечисляются возможные способы кодирования астении согласно действующей Международной классификации болезней 10-го пересмотра, отдельно для астенических расстройств, связанных с COVID-19.

Результаты. Указывается необходимость дифференциальной диагностики астении и синдрома хронической усталости (миалгического энцефаломиелита) с приведением пересмотренных диагностических критериев последнего. Приводятся примеры клинического значения астенического синдрома, перечисляются некоторые заболевания, сопровождающиеся развитием астенизации у пациентов, в том числе описываются редкие клинические ситуации. Обозначается вектор лечения астении с применением немедикаментозных методов и лекарственной терапии. Подбираются актуальные данные по патогенетическому обоснованному медикаментозному лечению, приводятся результаты современных исследований.

Заключение. Акцентируется внимание на механизме действия и клинических данных по применению ноотропного препарата Актитропил (фонтурацетам) с дофаминергическим эффектом, его антиастенической активности, безопасности.

Ключевые слова: астения, паравентрикулярное ядро, гипоталамус, фонтурацетам.

Для цитирования: Демьяновская Е. Г., Васильев А. С., Шмырев В. И. Астения. Современный концепт. Лечащий Врач. 2023; 10 (26): 18–23. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.10.003>

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Asthenia. Modern concept

Ekaterina G. Demianovskaya^{1, 2}, <https://orcid.org/0000-0002-2604-3485>, gamovaeg@mail.ru

Aleksey S. Vasilev², <https://orcid.org/0000-0001-9831-9922>, alexvasiliev@mail.ru

Vladimir I. Shmyrev², <https://orcid.org/0000-0002-6802-2789>, alexvasiliev@mail.ru

¹ State Budgetary Healthcare Institution Infectious Clinical Hospital No. 1 of the Moscow Department of Healthcare; 63 Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125310, Russia

² Federal State Budgetary Institution of Additional Professional Education Central State Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation; 19 b. 1A Marshala Timoshenko str., Moscow, 121359, Russia

Abstract

Background. This article provides contemporary data on the epidemiology, pathogenesis, classification and treatment of asthenic syndrome. The pathogenesis of asthenic syndrome and the physiological substrate of asthenic symptom complex are analyzed in detail: persistent feeling of fatigue, malaise, loss of energy, lack of resources for work and any activity, muscle weakness, sleep disorders, hyperesthesia, affective disorders, etc. The central nature of asthenic manifestations is emphasized, which is often unrelated to the nature and severity of somatic disorder — the provocation of asthenic syndrome.

Objective. The modern concept of the pathogenetic mechanism of asthenia development is considered, which is confirmed by neuroimaging data, the phenomenon of central hypothalamic sensitization and its clinical significance, influence on the course of asthenic disorder are analyzed. An integrated classification of asthenic disorders, convenient for use in real clinical practice, is given, possible

ways of coding asthenia according to the current classification of diseases of the 10th revision are listed, separately for asthenic disorders associated with COVID-19.

Results. The necessity of differential diagnosis of asthenia and chronic fatigue syndrome (myalgic encephalomyelitis) with the introduction of revised diagnostic criteria of the latter is indicated. Examples of the clinical significance of asthenic syndrome are given, some diseases accompanied by the development of asthenization in patients are listed, including rare clinical situations are described. The vector of treatment of asthenia with the use of non-drug methods and drug therapy is indicated. The current data on pathogenetically justified drug treatment are selected, the results of modern research are presented.

Conclusion. Attention is focused on the mechanism of action and clinical data on the use of a nootropic drug with a dopaminergic effect, its antiasthenic activity, and safety.

Keywords: asthenia, paraventricular nucleus, hypothalamus, fonturacetam.

For citation: Demianovskaya E. G., Vasilev A. S., Shmyrev V. I. Asthenia. Modern concept. Lechaschi Vrach. 2023; 10 (26): 18-23. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.10.003>

Conflict of interests. Not declared.

Астенические расстройства интегрированы в структуру неврологических, соматических и психических заболеваний, имеют разнообразную этиологию и патогенез, характеризуются относительной неспецифичностью симптомокомплекса и известной долей субъективности клинических проявлений, что затрудняет их своевременную диагностику [1]. Между тем симптомы астении могут быть весьма тягостными для пациентов, ощущаться самими пациентами как значимые ограничения, вплоть до инвалидизации, и существенно снижать качество их жизни, вплоть до развития социальной дезадаптации [2, 3]. Частота встречаемости астенического синдрома у пациентов с хроническими соматическими заболеваниями в амбулаторной практике составляет от 45% до 90%, у пациентов с острыми патологиями — около 55%; частота обращения за врачебной помощью по поводу астении в общей практике составляет около 30%, в неврологической — порядка 80% [4, 5]. В доковидную эпоху частота встречаемости астенического синдрома в общей популяции составляла, по разным данным, от 3% до 15% [6, 7]. Метаанализ семи крупных исследований с суммарным включением почти 48 тыс. участников, перенесших COVID-19, показал, что у 80% после перенесенной новой коронавирусной инфекции сохраняется хотя бы один симптом, и среди таких проявлений самым частым была именно астения — 58% [8], при этом постковидная астения может персистировать в срок от нескольких недель до 6 мес и более [9].

Клинические проявления астении

Термин «астения» имеет греческое происхождение и в дословном переводе означает «бессилие». Действительно, основными жалобами пациентов с астенией являются стойкое чувство усталости, недомогания, упадка энергии, отсутствия ресурсов для работы и какой-либо деятельности, слабости в мышцах и т. п. [10]. Подобный симптомокомплекс описан в трудах врачей еще II–III вв. до нашей эры, а объединен под термином «астения» в 1735 г. [1]. На протяжении всего периода изучения под астенией понимали «истощение нервных сил», подчеркивая тем самым центральную природу астенических проявлений [11]. Одно из первых определений астении, относящееся к началу XX века, звучало следующим образом: «болезненное состояние нервной системы, главными клиническими признаками которого являются ненормально легкая возбудимость и чрезмерно быстрая истощаемость нервных функций» [1].

Симптомокомплекс астении полностью складывается из жалоб субъективного плана. Их можно условно разделить на следующие группы [1, 7, 10]:

- расстройства мотивации: быстрая истощаемость, снижение способности к целенаправленной деятельности;
- аффективные расстройства: снижение фона настроения, раздражительность, тревожность, страхи;
- когнитивные проявления: снижение памяти, внимания, концентрации;
- болевые расстройства: головная боль, цервикалгия, миалгии;
- вегетативные симптомы: гипергидроз, тахикардия, одышка;
- гиперестезии: фото- и фонофобия;
- расстройства сна: сонливость, нарушение циркадных ритмов.

Клиническая классификация астенических расстройств

В литературе приводятся различные варианты классификации астении, для удобства в ежедневной практике при формулировании диагноза можно использовать их интегрированный вариант, указывая предполагаемую или установленную этиологию и сроки существования астенических проявлений [1, 10, 11]. В зависимости от этиологических факторов, вызвавших развитие астении, выделяют:

1. Вторичную, или соматогенную, астению, которая развивается на фоне соматических, эндокринных, психических заболеваний, а также является следствием перенесенных травм, психотравм, оперативных вмешательств. Особенностью вторичных астений является вероятность развития стойких астенических явлений даже после однократной и кратковременной экспозиции этиологического фактора и их персистенция после его устранения. Это обусловлено особенностями центральных звеньев патогенеза астении, которые также рассматриваются в данной статье [12].

2. Первичную, или идиопатическую, астению, возникающую у пациентов на фоне соматического и психического здоровья по невыявленным причинам. Указания на инфекционное заболевание в анамнезе, предшествующее по времени дебюту астении, отсутствуют. Однако, опять же, с учетом особенностей патогенеза астенического симптомокомплекса, можно предполагать бессимптомное протекание инфекционного заболевания, спровоцировавшего астенические проявления.

3. Реактивную, или симптоматическую, астению, с которой могут столкнуться пациенты всех возрастов с сохранным здоровьем, если испытают действие установленных доброкачественных стрессогенных факторов: физическое переутомление, недосыпание, джетлаг, финансовые трудности, эмоциональное перенапряжение и т. п. Как правило, реак-

тивная астения не требует систематического длительного лечения и хорошо купируется, если воздействие стрессового фактора прекращается. Явления астении существуют в пределах срока, установленного для острой астении [5].

Течение астенического синдрома может проходить в несколько фаз [5]:

1. Длительная усталость — срок демонстрации астенических проявлений ограничивается 30 днями.

2. Хроническая астения — астенический синдром персистирует 6 мес и более.

При кодировании диагноза по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), в зависимости от клинической ситуации и специальности врача, можно использовать следующие рубрики: «Неврастения (F48.0)», «Психастения (F48.8)», «Органическое эмоционально-лабильное (астеническое) расстройство (F06.6)», «Синдром утомляемости после вирусной инфекции (G93.3)», «Недомогание и утомляемость (R53)» и «Переутомление (Z73.0)» [13].

Кодирование астенических расстройств, связанных с COVID-19, можно осуществлять с использованием относительно недавно введенных рубрик: «Личный анамнез COVID-19 неуточненный (U08.9)» (при фиксации более раннего эпизода подтвержденного или вероятного COVID-19, который оказывает влияние на состояние здоровья данного пациента, но при этом этот пациент уже не болеет COVID-19), и «Состояние после COVID-19 неуточненное (U09.9)» (код также используется, когда пациент уже не болеет COVID-19, и обозначает связь текущего состояния с ранее перенесенным COVID-19) [13].

Многие исследователи подчеркивают, что при установлении диагноза астении необходимо исключать развитие у пациента синдрома хронической усталости (СХУ), или миалгического энцефаломиелимита [3, 5]. Согласно предложенным в 2015 г. диагностическим критериям, для постановки диагноза СХУ необходимо присутствие трех обязательных и хотя бы одного дополнительного признака [14].

Обязательные критерии СХУ:

1. Существенное снижение или нарушение способности участия в активности по сравнению с преморбидным периодом.

2. Недомогание после нагрузок.

3. Отсутствие чувства отдыха и свежести после сна.

Дополнительные критерии СХУ:

1. Когнитивные расстройства.

2. Ортостатическая нетолерантность.

«Замкнутый круг» патогенеза астении

Как при идиопатической, так и при соматогенной астении, как правило, не обнаруживаются явных причин для развития симптоматики представленной степени выраженности, какого-либо соматического субстрата или дефекта с прямой патофизиологической связью с развитием перечисленных выше клинических нарушений и их персистенцией в той степени, чтобы вызывать у пациента слабость и впечатление собственной беспомощности [3]. На сегодняшний день ведущей теорией развития астенических расстройств является представление о центральной стрессовой сенсibilизации гипоталамических центров головного мозга [12]. В роли стрессоров могут выступать цитокины, как и в случае COVID-19, а также изменения гормонального фона (пубертат, менопауза), психоэмоциональная или физическая травма (утрата, хирургическое вмешательство, потеря работы), острая депривация сна, психофизическое перенапряжение, отрав-

ления, воздействия стрессовых факторов внешней среды и др. Стресс-центр мозга в паравентрикулярном ядре гипоталамуса в этих случаях становится мишенью для хемокинов или провоспалительных цитокинов. Паравентрикулярные ядра имеют тесные анатомические взаимодействия с астроцитами и клетками микроглии, которым передается патологическое возбуждение. Они, в свою очередь, имеют нейрональные связи с клетками лимбической системы, которые также получают патологические сигналы — этим объясняется наличие при астении вегетативных симптомов. Однажды сенсibilизированное мощной атакой биологически активных веществ паравентрикулярное ядро гипоталамуса в дальнейшем становится чувствительным к любым физиологическим стрессорам, которые воздействуют на пациента, — таким образом, поддерживается персистенция симптомов [12]. Подтверждением данной гипотезы является выявление нейровоспаления при постинфекционной астении с помощью позитронно-эмиссионной томографии и магнитно-резонансной томографии в гипоталамусе, среднем мозге, базальных ядрах, поясной извилине [15]. В результате снижения порога стрессоустойчивости гипоталамуса у пациентов с астенией возникает ощущение чрезмерного истощения вследствие воздействий, которые толерантно переносятся здоровыми людьми: физическое или умственное перенапряжение, эмоциональный или финансовый стресс, недосыпание, воздействие химических токсинов, вакцинация, инфекционные заболевания, употребление алкоголя и т. п. Тот факт, что не у всех людей развивается астения, объясняется наследственными особенностями, обуславливающими низкую устойчивость гипоталамуса к химическим стрессорам. Для сенсibilизации гипоталамических центров при наличии генетической предрасположенности достаточно одной экспозиции стрессора любой степени выраженности, поэтому астения может развиваться даже после легкой инфекции или умеренного психоэмоционального воздействия [12].

Частные случаи вторичной астении

Соматогенная астения может развиваться в рамках большого количества соматических заболеваний (вторичная астения), и в некоторых случаях именно выраженная астенизация пациента, нехарактерная для предполагаемой нозологии, приводит клиницистов к мысли пересмотреть возможный диагноз. Например, в литературе описан клинический пример пациентки 10 лет с жалобами на лихорадку до 38,7 °C, миалгию и астению [16]. Выраженная астенизация у пациентки детского возраста при отсутствии изменений на рентгенограмме органов грудной клетки вызвала сомнения в диагнозе острого инфекционного заболевания, заставила обратить внимание на наличие систолического шума при аускультации сердца и назначить эхокардиографию. В результате было выявлено подвздошное объемное образование правого предсердия диаметром 45×31 мм (миксома), прикрепленное к межпредсердной перегородке. Оно не вызывало обструкции кровотока, однако провоцировало недостаточность трикуспидального клапана средней степени и обструкцию нижней полой вены. Тромбоэмболических осложнений на момент осмотра не было выявлено. Пациентке было проведено оперативное лечение, которое привело к купированию симптоматики [16]. Другой клинический пример демонстрирует диагностический поиск у взрослого пациента с выраженной астенизацией, в результате чего было выявлено туберкулезное поражение с нетипичной локализацией: туберкулез селезенки [17]. Описано развитие вторичной астении в рамках действия профессиональных

вредных факторов, в частности, при вдыхании паров растворителей у художников [18]. Астенизация характерна для многих неврологических заболеваний, в том числе для болезни Паркинсона: такие симптомы, как повышенная утомляемость, брадифрения, нарушения сна, дневная сонливость, психоэмоциональная лабильность, миалгии рассматриваются специалистами в рамках астенического синдрома [19]. Частота встречаемости астении увеличивается соответственно стадии заболевания: на I стадии по Hoehn & Yahr [20] астенический синдром встречается в 37,7% случаев, на IV — уже в 81,6% [21]. При нарастании проявлений астенического синдрома происходит снижение приверженности противопаркинсонической терапии, что приводит к ухудшению прогноза заболевания [22]. Астения является также одним из частых симптомокомплексов при рассеянном склерозе [23].

Современные опции лечения астении

При астении большое значение имеют мероприятия по коррекции образа жизни и немедикаментозные методы лечения. В частности, дозированная физическая нагрузка в течение 3 мес способствовала достоверному регрессу астенических проявлений [24], а ее сочетание с плаванием, лечебной гимнастикой, массажем способствовало еще более выраженному повышению эффективности лечения [25].

Ядро медикаментозной терапии астении составляют препараты ноотропного действия. С учетом патогенеза астенических проявлений, описанного выше, целесообразно отдавать предпочтение препаратам с патогенетическим компонентом действия. Согласно ранее проведенным исследованиям, в клетках гипоталамуса обнаруживается нейромедиатор дофамин, который регулирует идеаторную функцию, моторную активность [26]. В этом контексте вызывает интерес фонтурецетам (Актитропил®), близкий по химическому строению к естественным эндогенным медиаторам. Фонтурецетам используется в клинической практике в качестве ноотропного средства (фармакотерапевтическая группа АТХ N06BX). Молекула фонтурецетама активирует дофаминовую передачу, что играет основную роль в стимулирующем действии по отношению к когнитивным функциям. Также фонтурецетам оказывает положительное действие на когницию и нейропластичность через никотиновые ацетилхолиновые и NMDA-рецепторы, что приводит к дополнительной стимуляции процессов памяти и обучения. В отличие от мономодально-специфических ноотропных препаратов, воздействующих на одну из нейромедиаторных систем мозга, фонтурецетам оказывает полимодальное действие, которое клинически проявляется совокупностью таких взаимодополняющих эффектов, как ноотропный, антиастенический, адаптогенный, противосудорожный, антидепрессантный, нейрометаболический и нейропротекторный [27]. По результатам экспериментальных и клинических исследований фонтурецетам значительно превосходит пирацетам по ноотропному, антигипоксическому и антиоксидантному действию [28].

В клиническом действии фонтурецетама сочетаются умеренный психостимулирующий эффект и анксиолитическая активность, что способствует улучшению фона настроения. Препарат оказывает некоторое анальгезирующее действие, повышая порог болевой чувствительности. Проведенные доклинические эксперименты *in vivo* и *in vitro* подтвердили выраженные ноотропные и нейропротекторные свойства фонтурецетама [29]. Кроме того, эффективность и безопасность данной молекулы подтверждены более чем 50 клиническими исследова-

ниями, в том числе с самым высоким уровнем доказательности — двойными слепыми рандомизированными плацебо-контролируемыми [27, 30]. В комплексной терапии фонтурецетам может использоваться при лечении когнитивных нарушений различного генеза, при хронической ишемии головного мозга, а также при астении (в частности, вызванной постковидным синдромом) [31]. Психостимулирующее действие препарата преобладает в идеаторной сфере. Адаптогенное действие проявляется в повышении устойчивости организма к стрессу в условиях чрезмерных психических и физических нагрузок, при утомлении, гипокинезии и иммобилизации, при низких температурах. Фонтурецетам обладает антиамнестическим эффектом и улучшает холинергическую передачу за счет прямого сродства к Н-холинорецепторам, оказывает положительное влияние на обменные процессы и кровообращение головного мозга, обладает нейропротективной активностью. При курсовом применении препарата не развиваются лекарственная зависимость, толерантность, «синдром отмены», отсутствуют признаки непродуктивной когнитивной деятельности, такие как «скачки мыслей», непоследовательность в их течении, а также явления инверсии аффекта и зависимости [32]. Накоплена доказательная база по антиастеническому действию фонтурецетама, показано, что препарат эффективно восстанавливает работоспособность, повышает толерантность к нагрузкам, снижает симптомы утомления [32, 33]. Препарат обладает умеренно выраженным эффектом в отношении двигательной активности, в связи с чем мягко улучшает физическую работоспособность [33].

По результатам наблюдательной программы лечения астении реактивного (после перенесенного COVID-19) и органического генеза (на фоне рассеянного склероза) при применении Актитропила (фонтурецетама) в дозе 200 мг/сут в 2 приема с длительностью курса 30 дней (общая продолжительность наблюдения — 60 дней) отмечалось снижение выраженности астенического синдрома, что подтверждалось оценками по специализированным шкалам измерения выраженности астении [32]. Также было установлено статистически значимое уменьшение степени депрессии и тревоги — это представляется чрезвычайно важным для пациентов с органической астенией на фоне рассеянного склероза, т. к. при включении в программу у 90% участников с рассеянным склерозом была выявлена достоверно выраженная депрессия. Наряду с этим результаты подтвердили значительный анксиолитический эффект препарата у пациентов с астеническим синдромом при рассеянном склерозе. У всех участников, независимо от генеза астении, выраженность астенических проявлений снижалась не только во время применения препарата, но и в отсроченном периоде через 60 дней после окончания курса лечения [32].

Было изучено антиастеническое действие фонтурецетама при болезни Паркинсона и рассеянном склерозе. Было показано, что в суточной дозе 200 мг он эффективен в отношении проявлений астенического синдрома и психоэмоциональных нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона различной степени тяжести [34].

Препарат быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, легко проникает через гематоэнцефалический барьер, обладает высокой биодоступностью (100%) [27]. Что касается доказательств безопасности, по данным доклинических исследований установлено, что фонтурецетам в пероральных формах проявляет токсичность в дозировках, многократно превышающих терапевтические, что позволяет отнести препарат к IV классу малотоксичных лекарственных веществ по классификации Hodge и Sterner и к 5-му классу опасности

по согласованной на глобальном уровне системе классификации и маркировки химических веществ GHS [29]. Применение препарата в течение 30 дней не вызывало статистически значимых изменений исследуемых биохимических показателей крови и состояния костного мозга. Также фонтурцетам в экспериментах не оказывал раздражающего действия на пищевод, желудок и кишечник.

Исследователи отмечают, что фонтурцетам высокоэффективен в лечении симптомов астении, отчетливый эффект наблюдается уже с первой дозы препарата [35]. Препарат значительно уменьшает соматовегетативные проявления астении: головную боль, головокружение, потливость, функциональный тремор рук, а также оказывает выраженное психостимулирующее действие на идеаторную сферу: ускоряется течение мыслей, процесс принятия решений, появляется ощущение «прилива сил» [35]. Во всех исследованиях делается вывод о том, что фонтурцетам может быть рекомендован к применению пациентам с астеническим синдромом, в том числе соматогенной природы, в качестве дополнения к терапии основного заболевания [27–33].

Заключение

Астенический синдром является субъективным симптомокомплексом, развивающимся как самостоятельно, так и на фоне соматических и неврологических заболеваний, а также после перенесенных инфекций [1, 3, 5, 10]. Ведущей теорией патогенеза астении является сенсibilизация гипоталамических структур с дальнейшей передачей патологического возбуждения нейронам лимбической системы, что обуславливает характерный астенический симптомокомплекс [5]. Наличие астении является поводом для более детальной клинической и параклинической оценки пациента [16–19].

Терапия астении складывается из медикаментозных и немедикаментозных методов лечения. Физические нагрузки должны быть дозированными, их можно дополнять гимнастикой, плаванием, массажем, что повышает эффективность лечения [24, 25]. Медикаментозные вмешательства чаще всего подразумевают назначение ноотропных препаратов, многие исследователи указывают на целесообразность подбора средств с дофаминергической активностью — одним из таких препаратов является Актитропил (фонтурцетам). Доказанное сочетание мягкого психостимулирующего действия, анксиолитического, противотревожного, идеаторного эффектов складывается в итоге в антиастенический концепт, положительное влияние которого подтверждено в целом ряде исследований [28–35]. ■

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Литература/References

1. Чутко Л. С., Сурушкина С. Ю. Астенические расстройства. История и современность. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2020; 120 (6): 131–136. <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120061131>. <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120061131>. [Chutko L. S., Surushkina S. Yu. Asthenic disorders. History and modernity. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova. 2020; 120 (6): 131–136. <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120061131> <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120061131>. (In Russ.)]

2. Kjeldsberg M., Tschudi-Madsen H., Bruusgaard D., Natvig B. Factors related to self-rated health: a survey among patients and their general practitioners. Scand J Prim Health Care. 2022; 40 (2): 320–328. DOI: 10.1080/02813432.2021.2022341.
3. Васенина Е. Е., Ганькина О. А., Левин О. С. Стресс, астения и когнитивные расстройства. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2022; 122 (5): 23–29. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212205123>. [Vasenina Ye. Ye., Gan'kina O. A., Levin O. S. Stress, asthenia and cognitive disorders. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova. 2022; 122 (5): 23–29. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212205123>. (In Russ.)]
4. Акарачкова Е. С. Хроническая усталость и подходы к ее лечению. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2010; 1 (2): 48–54. [Akarachkova Ye. S. Chronic fatigue and approaches to its treatment. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova. 2010; 1 (2): 48–54. (In Russ.)]
5. Young P., Finn B. C., Bruetman J., Pellegrini D., Kremer A. Enfoque del síndrome de astenia crónica [The chronic asthenia syndrome: a clinical approach]. Medicina (B Aires). 2010; 70 (3): 284–292.
6. Wessely S., Chalder T., Hirsch S., et al. The prevalence and morbidity of chronic fatigue and the chronic fatigue syndrome: a prospective primary care study. Am. J. Public Health. 1997; 9 (87): 1449–1455.
7. Watanabe N., Stewart R., Jenkins R., Bhugra D. K., Furukawa T. A. The epidemiology of chronic fatigue, physical illness, and symptoms of common mental disorders: a cross-sectional survey from the second British National Survey of Psychiatric Morbidity. J Psychosom Res. 2008; 64 (4): 357–362. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2007.12.003.
8. Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Perelman C., et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2021; 11 (1): 16144. DOI: 10.1038/s41598-021-95565-8.
9. Fukuda K., Straus S. E., Hickie I., et al. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International chronic fatigue syndrome study group. Ann Intern Med. 1994; 121 (12): 953–959. DOI: 10.7326/0003-4819-121-12-199412150-00009.
10. Дюкова Г. М. Астенический синдром: проблемы диагностики и терапии. Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. 2012; 1: 40–45. [Dyukova G. M. Asthenic syndrome: problems of diagnosis and therapy. Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya i psikiatriya. 2012; 1: 40–45. (In Russ.)]
11. Котова О. В., Акарачкова Е. С. Астенический синдром в практике невролога и семейного врача. РМЖ. 2016; 13: 824–829. [Kotova O. V., Akarachkova Ye. S. Asthenic syndrome in the practice of a neurologist and family doctor. RMJ. 2016; 13: 824–829. (In Russ.)]
12. Mackay A. A. Paradigm for Post-Covid-19 Fatigue Syndrome Analogous to ME/CFS. Front Neurol. 2021; 12: 701419. DOI: 10.3389/fneur.2021.701419.
13. Электронный ресурс <https://icd.who.int/browse10/2019/en>. Дата обращения 24.09.2023. [Electronic resource <https://icd.who.int/browse10/2019/en>. Accessed 24.09.2023.]
14. Deumer U. S., Varesi A., Floris V., et al. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS): An Overview. J Clin Med. 2021; 10 (20): 4786. <https://doi.org/10.3390/jcm10204786>.
15. Nakatomi Y., Mizuno K., Ishii A., Wada Y., Tanaka M., Tazawa S., et al. Neuroinflammation in patients with Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis: an 11C-(R)-PK11195 PET Study. J Nucl Med. 2014; 55: 945–950. DOI: 10.2967/jnumed.113.131045.
16. Giménez Roca C., Felipe Villalobos A., Cambra Lasaosa F. J., Prada Martínez F., Caffarena Calvar J. M., Jou Muñoz C. Fiebre, astenia, mialgia y soplo por mixoma cardíaco [Fever, asthenia, myalgia and murmur due to cardiac myxoma]. An Pediatr (Barc). 2013; 79 (4): 257–260. DOI: 10.1016/j.anpedi.2013.02.018.
17. Cobelschi C., Maier A., Hoge M. D., Gheorghiu A. R., Toader I. Splenic Tuberculosis — Case Report. Chirurgia (Bucur). 2016; 111 (2): 165–169.
18. Pirenne D., Mairiaux P. Asthénie et troubles visuels chez un peintre de 48 ans [Asthenia and visual impairment in a 48-year old painter]. Rev Med Liege. 2002; 57 (12): 785–788.

19. Жукова И. А., Колупаева Е. С., Жукова Н. Г. Болезнь Паркинсона и астенический синдром. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2018; 118 (11): 60–63.
[Zhukova I. A., Kolupayeva Ye. S., Zhukova N. G. Parkinson's disease and asthenic syndrome. Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova. 2018; 118 (11): 60–63. (In Russ.)]
20. Hoehn M. M., Yahr M. D. Parkinsonism: Onset, progression, and mortality. *Neurology*. 1967; 17 (5): 427–442.
21. Barone P., Antonini A., Colosimo C., Marconi R., Morgante L., Avarello T. P., Bottacchi E., et al. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009; 24 (11): 1641–1649. <https://doi.org/10.1002/mds.22643>.
22. Hagell P., Brundin L. Towards an understanding of fatigue in Parkinson disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009; 80 (5): 489–492. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.159772>.
23. Bauer V., Aleric Z., Jancic E. Comparing voice self-assessment with auditory perceptual analysis in patients with multiple sclerosis. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2015; 19 (2): 100–105. DOI: 10.1055/s-0034-1397332.
24. Fulcher K. Y., White P. D. Strength and physiological response to exercise in patients with chronic fatigue syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000; 69 (3): 302–307. DOI: 10.1136/jnnp.69.3.302.
25. Moss-Morris R., Sharon C., Tobin R., Baldi J. C. A randomized controlled graded exercise trial for chronic fatigue syndrome: outcomes and mechanisms of change. *J. Health Psychol*. 2005; 10 (2): 245–25913.
26. Van den Pol A. N., Cao V., Belousov A. B. Dopamine enhancement and depression of glutamate-regulated calcium and electrical activity in hypothalamic neurons. *J Neurophysiol*. 1996; 76 (6): 3934–3948. DOI: 10.1152/jn.1996.76.6.3934.
27. Федин А. И. и др. Применение Фенотропила у больных с хронической ишемией мозга и умеренными когнитивными нарушениями. Результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования. *Нервные болезни*. 2010; 3.
[Fedin A. I. i dr. The use of Phenotropil in patients with chronic cerebral ischemia and moderate cognitive impairment. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nervnyye bolezni*. 2010; 3. (In Russ.)]
28. Мокина Т. В., Антипенко Е. А., Густов А. В. Эффективность Фенотропила при лечении астенического синдрома у больных дисциркуляторной энцефалопатией. *Лечебное дело*. 2010; 4: 44–47.
[Mokina T. V., Antipenko Ye. A., Gustov A. V. Efficacy of Phenotropil in the treatment of asthenic syndrome in patients with dyscirculatory encephalopathy. *Lechebnoye delo*. 2010. № 4. P. 44–47. (In Russ.)]
29. Белоусов Ю. Б., Мухина М. А. Фенотропил — ноотропный препарат нового поколения. *Качественная клиническая практика*. 2005; (3): 1.
[Belousov Yu. B., Mukhina M. A. Phenotropil is a new generation nootropic drug. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika*. 2005; (3). S.1. (In Russ.)]
30. Воронков А. В. и соавт. Влияние новых перспективных актопротекторов на развитие когнитивного дефицита у крыс на фоне истощающих физических нагрузок. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2018; 2 (66): 107–111.
[Voronkov A. V. i soavt. The influence of new promising actoprotectors on the development of cognitive deficits in rats against the background of debilitating physical activity. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2018. Vol. 66, № 2 P. 107–111. (In Russ.)]
31. Малавин А. Г. Последствия коронавирусной инфекции COVID-19: распространенность и подходы к терапии симптомов Long-COVID. *Терапия*. 2021; 10: 148–159.
[Malyavin A. G. Consequences of coronavirus infection COVID-19: prevalence and approaches to the treatment of Long-COVID symptoms. *Terapiya*. 2021; 10: 148–159. (In Russ.)]
32. Девликамова Ф. И. Эффективность и безопасность препарата Актитропил у пациентов с астеническим синдромом: результаты наблюдательной клинической программы. *Нервные болезни*. 2022; 4: 36–46. DOI: 10.24412/2226-0757-2022-12933.
- [Devlikamova F. I. (2022). Efficacy and safety of the drug Actitropil in patients with asthenic syndrome: results of an observational clinical program. *Nervnyye bolezni*, (4), 36–46. doi: 10.24412/2226-0757-2022-12933 (In Russ.)]
33. Zvejniece L., Svalbe B., Veinberg G., Grinberga S., Vorona M., Kalvinsh I., Dambrova M. Investigation into stereoselective pharmacological activity of phenotropil. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2011.
34. Жукова Н. Г., Масенко А. Я., Кузнецова К. С., Кичеров Н. А., Жукова И. А., Гапонова О. В. Нейрометаболическая терапия при болезни Паркинсона. *Лечащий Врач*. 2023; 6 (26): 62–68. DOI: 10.51793/OS.2023.26.6.009.
[Zhukova N. G., Masenko A. Ya., Kuznetsova K. S., Kuchеров N. A., Zhukova I. A., Gaponova O. V. Neurometabolic therapy in Parkinson's disease. *Lechaschi Vrach*. 2023; 6 (26): 62–68. DOI: 10.51793/OS.2023.26.6.009.]
35. Ахапкина В. И., Федин А. И., Аведисова А. С., Ахапкин Р. В. Эффективность Фенотропила при лечении астенического синдрома и синдрома хронической усталости. *Атмосфера. Нервные болезни*. 2004; 3: 28–32.
[Akhapkina V. I., Fedin A. I., Avedisova A. S., Akhapkin R. V. The effectiveness of Phenotropil in the treatment of asthenic syndrome and chronic fatigue syndrome. *Atmosfera. Nervnye bolezni*. 2004; 3: 28–32.]

Сведения об авторах:

Демьяновская Екатерина Геннадьевна, к.м.н., невролог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы; 125310, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, 63; доцент кафедры неврологии Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А; gatovaeg@mail.ru

Васильев Алексей Сергеевич, к.м.н., заведующий учебной частью, доцент кафедры неврологии Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А; alexvasiliev@mail.ru

Шмырев Владимир Иванович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А; alexvasiliev@mail.ru

Information about the authors:

Ekaterina G. Demianovskaya, Cand. of Sci. (Med.), Neurologist of the State Budgetary Healthcare Institution Infectious Clinical Hospital No. 1 of the Moscow Department of Healthcare; 63 Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125310, Russia; Associate Professor of the Department of Neurology at the Federal State Budgetary Institution of Additional Professional Education Central State Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation; 19 b. 1A Marshala Timoshenko str., Moscow, 121359, Russia; gatovaeg@mail.ru

Aleksey S. Vasilev, Cand. of Sci. (Med.), Head of Education, Associate Professor of the Department of Neurology at the Federal State Budgetary Institution of Additional Professional Education Central State Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation; 19 b. 1A Marshala Timoshenko str., Moscow, 121359, Russia; alexvasiliev@mail.ru

Vladimir I. Shmyrev, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Neurology at the Federal State Budgetary Institution of Additional Professional Education Central State Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation; 19 b. 1A Marshala Timoshenko str., Moscow, 121359, Russia; alexvasiliev@mail.ru

Поступила/Received 30.08.2023

Поступила после рецензирования/Revised 25.09.2023

Принята в печать/Accepted 04.10.2023