

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-10-13

## Опыт коррекции астении у пациента с острым лимфобластным лейкозом после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (клиническое наблюдение)

А.Ю. Полушин<sup>1</sup>, Я.Б. Скиба<sup>1</sup>, О.Г. Смыкова<sup>1</sup>, И.Ю. Николаев<sup>1</sup>, Н.А. Елисеев<sup>1</sup>,  
Д.Н. Абуков<sup>1</sup>, А.Ю. Соколов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>ИФ РАН, Санкт-Петербург, Россия

### РЕЗЮМЕ

Астенический синдром является одним из наиболее часто встречающихся состояний в рутинной клинической практике врачей большинства терапевтических специальностей. Генез астенического расстройства многообразен и может быть представлен цереброваскулярной патологией, метаболическими нарушениями, гипоксией различного происхождения, а также интоксикацией. Астенический синдром может диагностироваться у 70–75% пациентов с онкологической патологией на различных этапах лечения. Представлено клиническое наблюдение развития астенического синдрома у пациента с острым лимфобластным лейкозом и успешной его коррекции курсовой метаболической терапией. Особенность клинического наблюдения заключается в появлении данного синдрома на фоне множественных факторов (инфекционных, метаболических, связанных с внутримозжечковым кровоизлиянием) в раннем периоде после проведенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. В статье приводится патогенетическое обоснование назначения терапии антигипоксантами (цитохром С) у пациентов с онкологической патологией для коррекции астенического синдрома у данной группы больных. Цитохром С является гемосодержащим естественным молекулярным белком — участником процесса клеточного дыхания и регулятором окислительно-восстановительных процессов в тканях. Успешная коррекция астенического синдрома у пациентов с онкологической патологией — важная задача, решение которой представляет несомненную практическую ценность.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** астения, астенический синдром, цитохром С, лейкоз, трансплантация, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, антигипоксанта, метаболическая терапия.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Полушин А.Ю., Скиба Я.Б., Смыкова О.Г., Николаев И.Ю., Елисеев Н.А., Абуков Д.Н., Соколов А.Ю. Опыт коррекции астении у пациента с острым лимфобластным лейкозом после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (клиническое наблюдение). РМЖ. Медицинское обозрение. 2023;7(10):693–699. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-10-13.

## Asthenia correction in a patient with acute lymphoblastic leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (case report)

A.Yu. Polushin<sup>1</sup>, Ya.B. Skiba<sup>1</sup>, O.G. Smykova<sup>1</sup>, I.Yu. Nikolaev<sup>1</sup>, N.A. Eliseev<sup>1</sup>,  
D.N. Abukov<sup>1</sup>, A.Yu. Sokolov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup>I.P. Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russian Federation

### ABSTRACT

Asthenic syndrome is one of the most common conditions in the clinical practice of medical specialists having various therapeutic spheres. The genesis of asthenic disorder is diverse and can be represented by cerebrovascular pathology, metabolic disorders, hypoxia of various origin, as well as intoxication. Asthenic syndrome can be diagnosed in 70–75% of patients with oncological pathology at various treatment stages. The article presents a case study concerning the asthenic syndrome progression in a patient with acute lymphoblastic leukemia (ALL) and its successful correction by metabolic therapy course. Case study pattern consist in the occurrence of this syndrome in the setting of multiple factors (infectious, metabolic, associated with intracranial hemorrhage) in the early period after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). The article provides a pathogenetic justification for the therapy indication with antihypoxants (cytochrome C) in patients with oncological pathology aimed at the asthenic syndrome correction in this patient cohort. Cytochrome C is a heme-containing protein of natural molecular origin. It is a participant in the process of cellular respiration and a regulator of redox processes in tissues. Successful correction of asthenic syndrome in patients with oncological pathology is an important task, the solution of which is of undoubted practical value.

**KEYWORDS:** asthenia, asthenic syndrome, cytochrome C, leukemia, transplantation, hematopoietic stem cell transplantation, antihypoxants, metabolic therapy.

**FOR CITATION:** Polushin A.Yu., Skiba Ya.B., Smykova O.G., Nikolaev I.Yu., Eliseev N.A., Abukov D.N., Sokolov A.Yu. Asthenia correction in a patient with acute lymphoblastic leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (case report). Russian Medical Inquiry. 2023;7(10):693–699 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-10-13.

## ВВЕДЕНИЕ

Астенический синдром является одним из наиболее часто встречающихся состояний в рутинной клинической практике врачей большинства терапевтических специальностей, достигая 3% от всех нарушений, обнаруживаемых на первичном приеме [1, 2]. Генез астенического расстройства многообразен и может быть представлен цереброваскулярной патологией (как при остром нарушении мозгового кровообращения с повреждением стратегически важных зон мозга и разобщением корково-подкорковых регуляторных связей, так и при хронической ишемии, сопровождающейся множественным поражением проводящих путей головного мозга в рамках церебральной микроангиопатии), метаболическими нарушениями, гипоксией различного происхождения (включая гемическую и гипоксическую), а также интоксикацией (например, при использовании ряда лекарственных препаратов) [3].

Несмотря на гетерогенность причин развития данного синдрома, его клинические проявления, как правило, складываются из четырех основных групп симптомов: физических, интеллектуальных, психологических и нарушений половой функции; отдельно стоит добавить расстройство сна. Концептуально развитие астенического синдрома рассматривается как «сигнал опасности», указывающий прежде всего на энергетический дефицит и нарушение перфузии в ретикулярной формации и зрительных буграх головного мозга. Именно дисфункция ретикулярной формации, являющейся регуляторным звеном, необходимым для адекватного функционирования подавляющего большинства органов и систем, рассматривается как ключевой элемент долгосрочного негативного влияния данного синдрома на повседневную жизнь пациентов. Указанная позиция в настоящее время дополнена сведениями о влиянии астении на риск развития нейродегенеративных заболеваний. Именно наличие расстройства сна в структуре астенического синдрома в среднем возрасте является предиктором возникновения деменции в пожилом возрасте [4]. Патологической основой такой взаимосвязи может быть нарушение клиренса амилоидного белка [5], накопление которого запускает развитие ряда нейродегенеративных патологий [6].

Именно астения как недооцененный симптомокомплекс может влиять на качество жизни некоторых групп пациентов, что определяет важность коррекции данного состояния. К таким группам можно отнести лиц с онкологической патологией, так как взгляд невролога в этом случае направлен прежде всего на выявление жизнеугрожающих или инвалидизирующих осложнений онкологического процесса и/или его лечения [7]. С учетом достигнутого прогресса в лечении злокачественных новообразований и, как следствие, увеличения продолжительности жизни пациентов, внимание к выявлению «малых» синдромов (т. е. не угрожающих жизни и не требующих от врача-онколога смены терапии) выглядит вполне оправданным [8].

Представляем собственный опыт успешной коррекции астенического состояния у пациента с лейкозом, которое развилось после повторной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК).

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

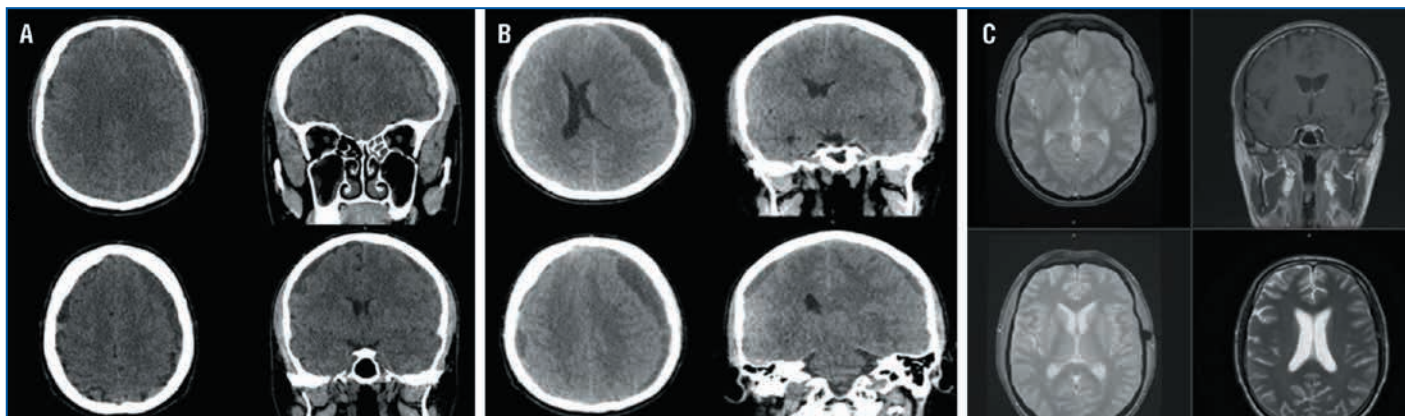
Пациент М., 33 года, соматический анамнез до дебюта болезни крови неотягощен. У пациента был верифицирован диагноз Ph-позитивного острого лимфобластного лейкоза,

по данным диагностической люмбальной пункции с морфологическим исследованием цереброспинальной жидкости признаков нейрорлейкемии не выявлено. Пациент получил программную химиотерапию по протоколу ALL-Ph (+) 2012. Клинико-гематологическая ремиссия была достигнута после первой фазы индукции, однако отмечалась персистенция минимальной остаточной болезни. С учетом характера острого лимфобластного лейкоза и сохранения минимальной остаточной болезни пациенту была выполнена аллогенная ТГСК. При предтрансплантационном обследовании неврологический статус у пациента был в норме, за исключением персистирующих чувствительных нарушений в рамках нейропатии наружного кожного нерва бедра.

Из значимых осложнений в раннем посттрансплантационном периоде у пациента развились: постцитостатическая панцитопения (нейтропения 4-й степени, тромбоцитопения 4-й степени, анемия 3-й степени), синдром выброса цитокинов 3-й степени, фебрильная нейтропения, острая реакция «трансплантат против хозяина» с поражением кожи 2-й степени, полисинусит с вовлечением левой верхнечелюстной пазухи и ячеек решетчатой кости, а также тромбоз правой внутренней яремной вены. Приживление трансплантата было зафиксировано спустя 20 дней после ТГСК, полный донорский химеризм достигнут на 35-й день. На фоне реактивации цитомегаловируса и вируса герпеса 6-го типа у пациента персистировала гипофункция трансплантата, на 77-й день после ТГСК развилось желудочно-кишечное кровотечение (выполнен гемостаз). В динамике отмечалось дальнейшее снижение показателей периферической крови и донорского химеризма, была зафиксирована вторичная несостоятельность трансплантата, потребовавшая выполнения повторной трансплантации.

В период предтрансплантационной подготовки у пациента развилось внутричерепное кровоизлияние в виде двухсторонних субдуральных гематом, было начато консервативное лечение данного осложнения (рис. 1А). Несмотря на осложнения, по жизненным показаниям пациенту была выполнена повторная ТГСК, и на следующие сутки после нее (спустя 7 дней от момента развития первого внутричерепного кровоизлияния) состояние пациента резко ухудшилось, произошел рецидив внутричерепного кровоизлияния с формированием отечно-дислокационного синдрома (рис. 1В). По неотложным показаниям выполнено хирургическое лечение — дренирование гематомы. Послеоперационный период протекал без особенностей, в неврологическом статусе — регресс общемозговой симптоматики (рис. 1С). Пациент выписан из стационара под амбулаторное наблюдение в режиме дневного стационара.

В дневном стационаре, спустя 50 дней после повторной ТГСК, пациент начал предъявлять жалобы на ежедневные периодически возникающие ощущения избыточной дневной сонливости и общей слабости, а также сухости во рту. Указанные симптомы персистировали на протяжении месяца, при этом степень их выраженности уменьшилась на фоне отмены М-холинолитиков (назначались для коррекции дизурии). Снижение толерантности к физической нагрузке затрудняло выполнение пациентом лечебных назначений в условиях дневного стационара, при этом требовалось продолжение системной антибактериальной терапии по поводу инфекционной патологии легких. Тестирование по шкале субъективной оценки астении (MFI-20) показало 70 баллов (выраженная астения). Диагностирован астенический синдром, начато лечение препаратом Цитохром С, внутривен-

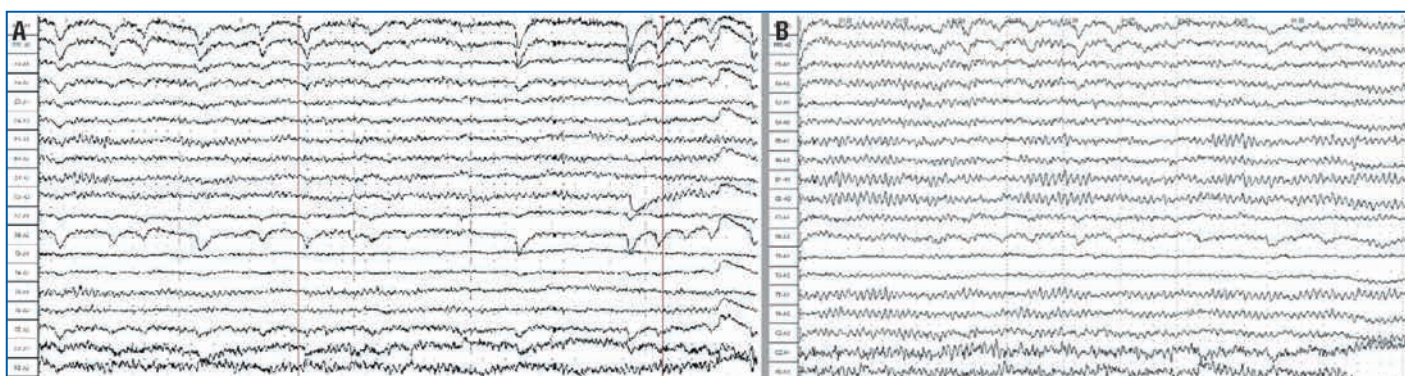


**Рис. 1.** Компьютерная томограмма головы пациента М. в динамике.

А — 14.03.2023: вдоль конвексительных отделов левой гемисферы головного мозга определяется подоболочечное скопление гетерогенной структуры за счет гиперденсных включений (кровь), общим размером 100×12×60 мм. Аналогичное скопление визуализируется вдоль конвексительных отделов правой теменной доли размером 66×7×33 мм; В — 20.03.2023: определяется отрицательная динамика в виде увеличения объема подоболочечного скопления по конвексительной поверхности левой гемисферы головного мозга толщиной до 20 мм. На этом фоне определяется компримирование левого бокового желудочка и дислокация срединных структур вправо на 13 мм. Также отмечается нарастание объема подоболочечного скопления по конвексительной поверхности правой теменной доли толщиной до 10 мм; С — 25.03.2023: состояние после чресфрезевого дренирования субдуральной гематомы левой лобной области от 21.03.2023. Положительная динамика в виде полного регресса двусторонних оболочечных скоплений по конвексительной поверхности обеих гемисфер головного мозга. Боковые желудочки не компримированы. Смещение срединных структур не определяется

**Fig. 1.** Dynamic computed tomography of the head, patient M., male.

А — 14.03.2023: along the convex sections of the left hemisphere, a heterogeneous meningeal cluster is determined due to hyperdense inclusions (blood), size of 100×12×60 mm. A similar cluster is visualized along the convex sections of the right parietal lobe, size 66×7×33 mm; В — 20.03.2023: negative trend is determined in the increased volume of the meningeal cluster along the convex surface of the left hemisphere, thickness of up to 20 mm. Against this background, left lateral ventricle compression and midline shift to the right by 13 mm are determined. There is also an increased volume of the meningeal cluster along the convex surface of the right parietal lobe, thickness of up to 10 mm; С — 25.03.2023: the condition after burr hole drainage of subdural hematoma on the left frontal region, dated 21.03.2023. Positive trend in the form of a complete regression of bilateral meningeal clusters on the convex surface of both hemispheres. The lateral ventricles are not compressed. The midline shift is not determined



**Рис. 2.** Фоновая запись электроэнцефалограммы (масштаб 10 мкВ/мм, скорость записи 30 мм/с, стандартная схема монтажа 10–20, монтаж монополярный 19) пациента М. до и после применения препарата Цитохром С.

А — до начала терапии: легкие нарушения биоэлектрической активности головного мозга, представленные умеренно выраженной дизритмией фоновой активности; пароксизмальной, в том числе эпилептиформной, активности не зарегистрировано; В — после окончания курса терапии: регистрируется увеличение индекса и амплитуды фонового альфа-ритма с уменьшением выраженности дизритмии фоновой активности

**Fig. 2.** Electroencephalogram background recording (scale 10  $\mu$ V/mm, recording speed 30 mm/s, 10–20 standard measurement scheme, unipolar measurement 19), patient M., male, before and after the use of the Cytochrome C.

А — before therapy: mild dysfunction of bioelectrical brain activity, represented by moderate dysrhythmia of background activity; paroxysmal, including epileptiform activity, were not registered; В — after the end of therapy course: an increase in the index and amplitude of the background alpha rhythm is recorded with a decrease in the dysrhythmia severity of background activity

но медленно по 10 мг 1 р/сут в течение 10 дней. Далее после 10-дневного перерыва курс терапии был повторен. После окончания лечения пациент отмечал сохранение легкой слабости, значительное расширение двигательного режима и повышение толерантности к физической нагрузке, улучшение качества сна. MFI-20 — 22 балла. При контрольных нейрофизиологических исследованиях отмечалось уменьшение выраженности фоновой дизритмии (рис. 2), нарастание индекса альфа-ритма в теменных отведениях и снижение индекса медленно-волновой активности (табл. 1, 2).

## Обсуждение клинического наблюдения

Астенический синдром может быть диагностирован у 70–75% пациентов с онкологической патологией на различных этапах лечения [9], а также после ТГСК [10] и таких осложнений, как внутричерепное кровоизлияние [11]. При этом доказано, что астения может влиять на качество жизни пациентов не только после перенесенной инфекционной патологии [12], но и при прогрессирующей патологии центральной нервной системы (ЦНС) [13], а также после острых сосудистых мозговых катастроф [14].

**Таблица 1.** Значения индекса ритмов (%) у пациента М. до терапии (фоновая запись)  
**Table 1.** Rhythm index values (%) in a patient before therapy (background recording)

Отведение Derivation	Весь диапазон Whole range	Дельта-ритм Delta rhythm	Тета-ритм Theta rhythm	Альфа-ритм Alpha rhythm	Бета НЧ ритм Low amplitude beta rhythm	Бета ВЧ ритм High amplitude beta rhythm	Альфа/Тета Alpha/Theta	Тета/Бета Theta/Beta	Тета/Бета НЧ Theta/Low amplitude beta	Тета+Альфа Theta+Alpha
FP1-A1	100	38,3	14,1	20,0	8,6	18,8	1,42	0,51	1,64	34,3
FP2-A2	100	37,6	13,9	22,0	8,8	17,4	1,58	0,53	1,58	36,2
F3-A1	100	23,8	13,7	27,8	11,7	22,8	2,03	0,40	1,17	41,8
F4-A2	100	24,5	13,6	28,9	11,5	21,3	2,13	0,41	1,18	42,7
C3-A1	100	18,5	12,6	31,7	13,6	23,4	2,52	0,34	0,93	44,5
C4-A2	100	18,4	12,1	31,4	12,8	25,0	2,6	0,32	0,95	43,8
P3-A1	100	17,5	12,7	38,7	12,9	17,9	3,05	0,41	0,98	51,6
P4-A2	100	19,1	11,9	36,7	13,1	18,8	3,08	0,37	0,91	48,9
O1-A1	100	17,3	12,9	41,0	12,5	16,0	3,18	0,45	1,03	54,2
O2-A2	100	18,6	12,4	38,5	12,5	17,6	3,10	0,41	0,99	51,3
F7-A1	100	28,5	12,2	24,7	11,2	23,3	2,02	0,35	1,09	37,1
F8-A2	100	39,1	12,8	22,0	9,2	16,7	1,72	0,49	1,39	35,0
T3-A1	100	23,0	12,7	23,9	12,9	27,4	1,88	0,32	0,98	36,7
T4-A2	100	26,4	11,7	26,5	11,6	23,6	2,26	0,33	1,01	38,4
T5-A1	100	16,6	11,9	42,7	12,2	16,5	3,59	0,41	0,98	54,7
T6-A2	100	20,3	11,6	37,1	12,2	18,6	3,20	0,38	0,95	48,9
FZ-A2	100	26,3	15,0	29,6	11,0	17,8	1,97	0,52	1,36	44,9
CZ-A1	100	24,3	13,9	29,6	12,4	19,6	2,13	0,43	1,12	43,6
PZ-A2	100	23,5	12,2	32,7	12,2	19,0	2,68	0,39	1,00	45,3

**Примечание.** Здесь и в табл. 2: ВЧ — высокочастотный, НЧ — низкочастотный.

Представленное нами клиническое наблюдение коррекции астении у пациента с онкологическим заболеванием позволяет обсудить не только ее практический аспект, но и поднять вопрос терминологии. В настоящее время активно формируется и уже имеет четко обозначенные клинические границы концепция синдрома «затуманенного мозга» (синоним «химического мозга», в оригинале — brain fog или chemobrain). Пристальное внимание данному синдрому стали уделять после публикаций о первых осложнениях COVID-19 [15], однако исторически такое наименование впервые было предложено для обозначения совокупности симптомов, полностью совпадающих с проявлениями всех основных доменов астенического состояния, которые возникали у пациентов после лечения онкологической патологии [16]. Представление о патогенезе данного синдрома в последнее время дополнено новыми сведениями о роли эпигенетических и генетических факторов в его развитии [17], однако базовые аспекты его формирования остаются неизменными: развитие окислительного стресса в условиях тканевой гипоксии и последующий апоптоз, активация микроглии и влияние на ремоделирование хроматина — все это приводит к aberrантной экспрессии нейротрофических белков в головном мозге [18].

В настоящее время не подвергается сомнению эффективность коррекции астении назначением метаболической терапии при цереброваскулярных [19] и нейродегенеративных заболеваниях [20]. Использование такой терапии выглядит оправданным, а в определенных клинических ситуациях — необходимым для снижения негативного влияния астенического синдрома у пациентов с актуальной онкологической патологией.

Примененный нами антиоксидант/антигипоксикант Цитохром С является гемсодержащим естественным молекулярным белком — участником процесса клеточного дыхания и регулятором окислительно-восстановительных процессов в тканях. Данный препарат играет роль переносчика электронов в дыхательной цепи митохондрий между комплексами «кофермент Q — цитохром С — редуктаза» и «цитохром С — оксидаза» и, не связывая кислород, участвует в тканевом дыхании [21–23]. При гипоксических состояниях происходят структурные нарушения в митохондриях, при которых органеллы теряют часть своих компонентов, поэтому применение Цитохрома С фактически является заместительной терапией. Доказанная в экспериментальных исследованиях способность экзогенного цитохрома С проникать в клетку и митохондрии и встраиваться в дыхательную цепь по сути является базовым меха-

**Таблица 2.** Значения индекса ритмов (%) у пациента М. после терапии (фоновая запись)**Table 2.** Rhythm index values (%) in a patient after therapy (background recording)

Отведение Derivation	Весь диапазон Whole range	Дельта-ритм Delta rhythm	Тета-ритм Theta rhythm	Альфа-ритм Alpha rhythm	Бета НЧ ритм Low amplitude beta rhythm	Бета ВЧ ритм High amplitude beta rhythm	Альфа/Тета Alpha/Theta	Тета/Бета Theta/Beta	Тета/Бета НЧ Theta/Low amplitude beta	Тета+Альфа Theta+Alpha
FP1-A1	100	40,7	14,1	21,2	7,9	15,9	1,5	0,59	1,78	35,5
FP2-A2	100	41,7	13,9	20,6	7,7	16,0	1,48	0,59	1,81	34,6
F3-A1	100	26,6	14,3	30,0	10,8	18,0	2,1	0,5	1,32	44,6
F4-A2	100	26,9	12,9	28,6	10,8	20,7	2,22	0,41	1,19	41,6
C3-A1	100	18,9	13,2	34,6	13,6	19,4	2,62	0,4	0,97	48
C4-A2	100	17,7	12,4	33,8	13,3	22,7	2,73	0,34	0,93	46,3
P3-A1	100	17,6	12,9	37,8	13,6	18,0	2,93	0,41	0,95	50,8
P4-A2	100	18,0	12,2	35,0	14,0	20,6	2,87	0,35	0,87	47,3
O1-A1	100	15,7	12,8	41,8	12,6	17,0	3,27	0,43	1,02	54,8
O2-A2	100	16,8	12,9	38,1	12,9	19,0	2,95	0,40	1,00	51,3
F7-A1	100	29,1	13,0	28,5	10,4	18,8	2,19	0,45	1,25	41,7
F8-A2	100	36,0	12,7	24,0	9,3	17,9	1,89	0,47	1,37	36,8
T3-A1	100	21,7	12,1	26,8	12,8	26,4	2,21	0,31	0,95	39,0
T4-A2	100	21,3	11,4	28,7	12,2	26,2	2,52	0,30	0,93	40,2
T5-A1	100	16,4	11,8	41,5	12,4	17,8	3,52	0,39	0,95	53,4
T6-A2	100	17,2	11,6	37,5	12,8	20,6	3,23	0,35	0,91	49,4
FZ-A2	100	23,5	13,9	31,2	11,1	20,0	2,24	0,45	1,25	45,3
CZ-A1	100	21,8	13,3	29,2	12,9	22,7	2,20	0,37	1,03	42,7
PZ-A2	100	20,7	12,3	30,8	13,1	23,0	2,50	0,34	0,94	43,2

низмом, объясняющим успешные результаты применения этого препарата в клинической практике [24, 25].

Особенностью представленного нами клинического наблюдения является развитие выраженного астенического синдрома у молодого пациента с предшествующим токсическим воздействием на ЦНС в рамках химиотерапии основного заболевания и кондиционирования в структуре ТГСК, развития осложнений со стороны ЦНС (относительно редкое, но влияющее на исход заболевания [26] внутричерепное кровоизлияние с последующим оперативным лечением) на фоне других потенциальных факторов риска возникновения астении, таких как инфекционная патология легких, грубая цитопения и дизиммунные осложнения (реакция «трансплантат против хозяина»). Кроме того, важно дополнить, что на фоне успешной и своевременной коррекции осложнений лечащим врачом-онкологом развитие астенического синдрома на определенном этапе времени не только значительно влияло на качество жизни пациента, но и затрудняло возможность реализации протокола лечения основного заболевания в амбулаторном режиме.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, успешная коррекция астенического синдрома является важной задачей, решение которой у па-

циентов с онкологической патологией представляет несомненную практическую ценность. Цитохром С как препарат с антигипоксическим действием, создающий минимальный риск развития межлекарственных взаимодействий и системных побочных эффектов, может рассматриваться как наиболее подходящий для коррекции астении у данной группы пациентов. ▲

## Литература / References

1. Bates D.W., Schmitt W., Buchwald D. et al. Prevalence of fatigue and chronic fatigue syndrome in a primary care practice. Arch Intern Med. 1993;153(24):2759–2765. PMID: 8257251.
2. Wessely S., Chalder T., Hirsch S. et al. The prevalence and morbidity of chronic fatigue and chronic fatigue syndrome: a prospective primary care study. Am J Public Health. 1997;87(9):1449–1455. DOI: 10.2105/ajph.87.9.1449.
3. Соколова Л.П., Старых Е.В. Астенический синдром в общетерапевтической практике. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022;122(4):44–51. DOI: 10.17116/jnevro202212204144. [Sokolova L.P., Starykh E.V. Asthenic syndrome in general therapeutic practice. Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova. 2022;122(4):44–51 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro202212204144.
4. Carvalho D.Z., St Louis E.K., Boeve B.F. et al. Excessive daytime sleepiness and fatigue may indicate accelerated brain aging in cognitively normal late middle-aged and older adults. Sleep Med. 2017;32:236–243. DOI: 10.1016/j.sleep.2016.08.023.

5. Insel P.S., Mohlenhoff B.S., Neylan T.C. et al. Association of Sleep and  $\beta$ -Amyloid Pathology Among Older Cognitively Unimpaired Adults. *JAMA Netw Open*. 2021;4(7):e2117573. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.17573.
6. Левин О.С., Боголепова А.Н., Лобзин В.Ю. Общие механизмы патогенеза нейродегенеративных и цереброваскулярных заболеваний и возможности их коррекции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(5):11–16. DOI: 10.17116/jnevro202212205111. [Levin O.S., Bogolepova A.N., Lobzin V.Yu. General mechanisms of the pathogenesis of neurodegenerative and cerebrovascular diseases and the possibilities of their correction. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(5):11–16 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro202212205111.
7. Скиба Я.Б., Полушин А.Ю., Прокудин М.Ю. и др. Остро возникшие симптоматические эпилептические приступы при проведении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2021;13(1):65–82. DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.049. [Skiba Ya.B., Polushin A.Yu., Prokudin M.Yu. et al. Acute symptomatic seizures during haematopoietic stem cell transplantation. *Epilepsia i paroksizmalnye sostoania*. 2021;13(1):65–82 (in Russ.)]. DOI: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.049.
8. Скиба Я.Б., Полушин А.Ю., Владовская М.Д. Частота встречаемости различных форм головной боли у взрослых пациентов с онкогематологическими заболеваниями перед проведением аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Российский неврологический журнал*. 2022;27(1):80–87. DOI: 10.30629/2658-7947-2022-27-1-80-87. [Skiba I.B., Polushin A.Yu., Vladovskaya M.D. Prevalence of different types of headaches in adult onco-haematological patients before allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Russian neurological journal*. 2022;27(1):80–87 (in Russ.)]. DOI: 10.30629/2658-7947-2022-27-1-80-87.
9. González Barón M., Feijóo M., Escobar Alvarez Y. An epidemiological study of the perception of asthenia by oncologists in cancer patients: POA study. *Clin Transl Oncol*. 2008;10(5):288–293. DOI: 10.1007/s12094-008-0199-4.
10. Alsuliman T., Jondreville L., Baylet C. et al. Sexual and Emotional Health after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Comprehensive Review and Guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC). *J Clin Med*. 2022;11(5):1196. DOI: 10.3390/jcm11051196.
11. Tang W.K., Wang L., Tsoi K.K.F. et al. Apathy after subarachnoid haemorrhage: A systematic review. *J Psychosom Res*. 2022;155:110742. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2022.110742.
12. Золотовская И.А., Шацкая П.Р., Давыдкин И.Л. и др. Астенический синдром у пациентов, перенесших COVID-19. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(4):25–30. [Zolotovskaya I.A., Shatskaia P.R., Davydkin I.L. et al. Post-COVID-19 asthenic syndrome. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(4):25–30 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro202112104125.
13. Лебедева А.В., Шукин И.А., Солдатов М.А. и др. Астения, эмоциональные расстройства и качество жизни у пациентов с рассеянным склерозом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(10-2):99–104. [Lebedeva A.V., Shchukin I.A., Soldatov M.A. et al. Asthenia, emotional disorders and quality of life of patients with multiple sclerosis. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2014;114(10-2):99–104 (in Russ.)].
14. Бойко А.Н., Лебедева А.В., Шукин И.А. и др. Эмоциональные расстройства и качество жизни у пациентов с постинсультной астенией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(11):27–33. [Boiko A.N., Lebedeva A.V., Shchukin I.A. et al. Emotional disorders and quality of life in patients with post stroke asthenia. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2013;113(11):27–33 (in Russ.)].
15. Asadi-Pooya A.A., Akbari A., Emami A. et al. Long COVID syndrome-associated brain fog. *J Med Virol*. 2022;94(3):979–984. DOI: 10.1002/jmv.27404.
16. Kovalchuk A., Kolb B. Chemo brain: From discerning mechanisms to lifting the brain fog—An aging connection. *Cell Cycle*. 2017;16(14):1345–1349. DOI: 10.1080/15384101.2017.1334022.
17. Wang X.M., Walitt B., Saligan L. et al. Chemobrain: a critical review and causal hypothesis of link between cytokines and epigenetic reprogramming associated with chemotherapy. *Cytokine*. 2015;72(1):86–96. DOI: 10.1016/j.cyto.2014.12.006.
18. Christie L.A., Acharya M.M., Parihar V.K. et al. Impaired cognitive function and hippocampal neurogenesis following cancer chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2012;18(7):1954–1965. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2000.
19. Тынтерова А.М., Белоусова Я.Д., Резник Э.Я. Клинические проявления и метаболическая терапия астенического синдрома в остром и раннем восстановительном периодах ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(3-2):94–100. [Tynterova A.M., Belousova Ya.D., Reznik E.Ya. Clinical characteristics and metabolic therapy of fatigue in the acute and early recovery periods of ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2023;123(3-2):94–100 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro202312303294.
20. 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. DOI: 10.17116/jnevro20181181160. [Zhukova I.A., Kolupaeva E.S., Zhukova N.G. Parkinson disease and asthenic syndrome. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(11):60–63 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro20181181160.
21. Chertkova R.V., Brazhe N.A., Bryantseva T.V. et al. New insight into the mechanism of mitochondrial cytochrome c function. *PLoS One*. 2017;12(5):e0178280. DOI: 10.1371/journal.pone.0178280.
22. Горошко О.А., Кукес В.Г., Прокофьев А.Б. и др. Клинико-фармакологические аспекты применения антиоксидантных лекарственных средств. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016;4-5:905–912. [Goroshko O.A., Kukes V.G., Prokof'yev A.B. Clinical and pharmacological aspects of the use of antioxidant drugs. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2016;4-5:905–912 (in Russ.)].
23. Ивкин Д.Ю., Оковитый С.В. Патогенетическая терапия состояний гипоксии органов и тканей на клеточном уровне. *Лечащий врач*. 2017;7:11. [Ivkin D.Yu., Okovityy S.V. Pathogenic therapy of organ and tissue hypoxia at cellular level. *Lechashchiy vrach*. 2017;7:11 (in Russ.)].
24. Путилина М.В. Опыт применения препарата Цитохром С у пациента с постковидной астенией. *Эффективная фармакотерапия*. 2022;18(23):28–33. DOI: 10.33978/2307-3586-2022-18-23-28-32. [Putilina M.V. Experience of using the drug Cytochrome C in a patient with post-Covid asthenia. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2022;18(23):28–33 (in Russ.)]. DOI: 10.33978/2307-3586-2022-18-23-28-32.
25. Шукин И.А., Журавлева М.В., Путилина М.В. Коморбидный пациент на приеме у невролога. Вопросы и решения. *РМЖ*. 2023;3:49–56. [Shchukin I.A., Zhuravleva M.V., Putilina M.V. Comorbid patient at a neurologist's office. Questions and solutions. *RMJ*. 2023;3:49–56 (in Russ.)].
26. Полушин А.Ю., Скиба Я.Б., Бакин Е.А. и др. Цереброваскулярные осложнения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с онкогематологическими заболеваниями. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2023;17(1):27–35. DOI: 10.54101/ACEN.2023.1.4. [Polushin A.Yu., Skiba I.B., Bakin E.A. et al. Cerebrovascular complications of hematopoietic stem cell transplantation in patients with hematologic malignancies. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2023;17(1):27–35 (in Russ.)]. DOI: 10.54101/ACEN.2023.1.4.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Полушин Алексей Юрьевич** — к.м.н., руководитель отделения химиотерапии и трансплантации костного мозга при онкологических и аутоиммунных заболеваниях, ведущий научный сотрудник лаборатории нейронологии и аутоиммунных заболеваний НИИ ДОГуТ им. Р.М. Горбачевой, доцент кафедры неврологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID iD 0000-0001-8699-2482.

**Скиба Ярослав Богданович** — к.м.н., врач-невролог, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории нейроонкологии и аутоиммунных заболеваний НИИ ДОГуТ им. Р.М. Горбачевой, заведующий лабораторией клинической фармакологии и терапии боли отдела нейрофармакологии Института фармакологии им. А.В. Вальдмана ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID iD 0000-0003-1955-1032.

**Смыкова Олеся Геннадьевна** — врач-гематолог клиники НИИ ДОГуТ им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID iD 0009-0004-5604-0666.

**Николаев Илья Юрьевич** — врач-рентгенолог клиники НИИ ДОГуТ им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID iD 0000-0002-8589-4618.

**Елисеев Николай Александрович** — врач функциональной диагностики поликлиники № 31 с консультативно-диагностическим центром ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID iD 0009-0002-3007-3430.

**Абуков Дахир Нурмагоматович** — врач-нейрохирург нейрохирургического отделения 1 ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID iD 0000-0001-8217-734.

**Соколов Алексей Юрьевич** — д.м.н., доцент, заведующий отделом нейрофармакологии Института фармакологии им. А.В. Вальдмана, профессор кафедры фармакологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; старший научный сотрудник лаборатории кортико-висцеральной физиологии ИФ РАН; 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6; ORCID iD 0000-0002-6141-486X.

**Контактная информация:** Скиба Ярослав Богданович, e-mail: yaver-99@mail.ru.

**Прозрачность финансовой деятельности:** авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила** 17.07.2023.

**Поступила после рецензирования** 07.08.2023.

**Принята в печать** 28.08.2023.

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Alexey Yu. Polushin** — C. Sc. (Med.), neurologist, Head of the Department of Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation in Oncological and Autoimmune Diseases,

Head of the Laboratory of Neuro-Oncology and Autoimmune Diseases of the R.M. Gorbacheva Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Associate Professor of the Department of Neurology, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8699-2482.

**Yaroslav B. Skiba** — C. Sc. (Med.), neurologist, Researcher at the Laboratory of Neuro-Oncology and Autoimmune Diseases of the R.M. Gorbacheva Research Institute of Children Oncology, Head of the Laboratory of Clinical Pharmacology and Pain Management of the Department of Neuropharmacology of the A.V. Valdman Institute of Pharmacology, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1955-1032.

**Olesya G. Smykova** — hematologist of the Clinic of the R.M. Gorbacheva Research Institute of Children Oncology, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0009-0004-5604-0666.

**Ilya Yu. Nikolaev** — radiologist of the Clinic of the R.M. Gorbacheva Research Institute of Children Oncology, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8589-4618.

**Nikolay A. Yeliseev** — functional medicine practitioner of Outpatient Clinic No. 31 with Consulting and Diagnostic Center, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0009-0002-3007-3430.

**Dahir N. Abukov** — neurosurgeon of the Neurosurgical Department 1, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8217-734.

**Alexey Yu. Sokolov** — Dr. Sc. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Neuropharmacology, A.V. Valdman Institute of Pharmacology; Professor of the Department of Pharmacology, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; Senior Researcher at the Laboratory of Cortico-visceral Physiology, I.P. Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences; 6, Makarov emb., St. Petersburg, 199034, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6141-486X.

**Contact information:** Yaroslav V. Skiba, e-mail: yaver-99@mail.ru.

**Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interest.

**Received** 17.07.2023.

**Revised** 07.08.2023.

**Accepted** 28.08.2023.