

Применение Актовегина у пациентов с когнитивными нарушениями после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19

Куташов В.А.

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж
Россия, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10

Цель исследования — изучение эффективности длительного перорального приема Актовегина у пациентов с когнитивными нарушениями (КН), возникшими после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19.

Пациенты и методы. В исследовании принимали участие 444 пациента (142 мужчины, 302 женщины) с COVID-19 и КН. Половина из них — 222 пациента (70 мужчин и 152 женщины) — в дополнение к базовой терапии принимали Актовегин по 400 мг 3 раза в день в течение 60 дней, 222 пациента (72 мужчины и 150 женщин) составили группу сравнения. Когнитивные функции оценивались по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment test, MoCA-тест), астения — по Субъективной шкале оценки астении (The Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20), эмоциональные нарушения — по Шкале Spielbergera—Ханина.

Результаты и обсуждение. В группе пациентов, перенесших COVID-19 и имеющих КН, при приеме Актовегина через 60 дней отмечены более высокие показатели по MoCA-тесту ($p < 0,05$), более низкие показатели по MFI-20 ($p < 0,05$) и Шкале Spielbergera—Ханина ($p < 0,05$), чем в группе стандартной терапии.

Заключение. Отмечено положительное влияние Актовегина на когнитивные функции и эмоциональное состояние пациентов, перенесших COVID-19 и имеющих КН.

Ключевые слова: Актовегин; двусторонняя полисегментарная пневмония; иммуносупрессия; коронавирусная инфекция; COVID-19; SARS-CoV-2; коронавирусы; нервная система; цитокиновый шторм; когнитивные нарушения.

Контакты: Вячеслав Анатольевич Куташов; kutash@mail.ru

Для ссылки: Куташов В.А. Применение Актовегина у пациентов с когнитивными нарушениями после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021;13(2):65–72. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-2-65-72

Actovegin use in patients with cognitive impairment after coronavirus infection (COVID-19)

Kutashov V.A.

*N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Ministry of Health of Russia, Voronezh
10, Studencheskaya St., Voronezh 394036, Russia*

Objective: to investigate the effectiveness of long-term oral administration of Actovegin in post-COVID patients with cognitive impairment (CI).

Patients and methods. 444 patients (142 men, 302 women) with COVID-19 and CI participated in the study. One-half of the included participants — 222 patients (70 men and 152 women) — were prescribed with actovegin 400 mg 3 times a day in addition to the baseline therapy; 222 patients (72 men and 150 women) were randomized to the control group. Cognitive functions were assessed with Montreal Cognitive Assessment (Montreal Cognitive Assessment test, MoCA test), fatigue — with Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20), emotional disturbances — with Spielberger-Hanin test.

Results and discussion. Post-COVID patients with CI in the Actovegin group after 60 days follow-up had higher mean MoCA scores ($p < 0.05$), lower MFI ($p < 0.05$), and Spielberger-Hanin test scores ($p < 0.05$) compared to the control group.

Conclusion. Positive effect of Actovegin on the cognitive functions and emotional state of post-COVID patients with CI was observed.

Keywords: Actovegin; bilateral polysegmental pneumonia; immunosuppression; coronavirus infection; COVID-19; SARS-CoV-2; coronaviruses; nervous system; cytokine storm; cognitive impairment.

Contacts: Vyacheslav Anatolevich Kutashov; kutash@mail.ru

For reference: Kutashov V.A. Actovegin use in patients with cognitive impairment after coronavirus infection (COVID-19). *Nevrologiya, neuropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(2):65–72. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-2-65-72

За последние 50 лет свыше 300 раз в виде вспышек появлялись новые или давно забытые инфекции, в том числе трижды — коронавирусные инфекции (2002, 2012, 2019). На начало февраля 2021 г. Российская Федерация занимала пятое место в мире по числу выявленных случаев COVID-19

(3 808 348 заболевших). Число умерших от этой инфекции пациентов в мире уже превысило 2 227 905 человек. К моменту выхода данной статьи, вероятнее всего, значения соответствующих показателей (число заболевших и умерших), к сожалению, будут уже другими, более высокими. Системы

здравоохранения большинства стран мира перепрофилируют различные стационары, в том числе и стационары для лечения пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК), под пациентов с COVID-19 [1].

Группы пациентов, имеющих высокий риск развития осложнений при гриппе и коронавирусе, полностью совпадают. К ним относятся: пожилые люди (старше 65 лет); лица с сахарным диабетом, сопутствующими хроническими заболеваниями легких, сердечно-сосудистой и нервной систем, а также со сниженным иммунитетом или индексом массы тела >40. Схемы лечения COVID-19 и гриппа различаются принципиально, поэтому ошибка при дифференциальной диагностике приводит к негативным последствиям. Так, глюкокортикоиды (ГК), рекомендуемые при тяжелом течении коронавирусной инфекции, потенцируют репликацию вируса при гриппе [1].

Роль иммунной системы в тяжелом течении COVID-19 крайне велика. Так, в организме нарушается баланс разных типов Т-клеток, а макрофаги секретируют огромное количество активных молекул, что приводит к развитию цитокинового шторма, представляющего собой гиперреакцию иммунной системы, когда происходит неконтролируемый массовый выброс активных молекул — цитокинов, которые вместо защиты организма разрушают его. Аналогичная реакция наблюдается и при других болезнях, например при рассеянном склерозе и панкреатите. Следует отметить еще два фундаментальных процесса, ведущих к полиорганной недостаточности и к летальному исходу. Первый — это гиперкоагуляция (повышенная свертываемость крови). Изменения в работе иммунной системы ведут и к повреждению эндотелия, провоцируют коагуляцию и в итоге вызывают образование тромбов. Второй процесс — тяжелая гипоксемия (низкий уровень кислорода в крови). Главная причина заключается в том, что функции легких нарушаются не только из-за цитокинового шторма: сам вирус разрушает альвеолярный эпителий, в альвеолах накапливаются продукты его распада и происходит инфильтрация клеток иммунной системы. Также поглощение кислорода легкими значительно ухудшается из-за появления тромбов в малом (легочном) круге кровообращения. Все эти факторы приводят к серьезным нарушениям оксигенации. Новый коронавирус «бьет» и по центральной нервной системе пациентов, вызывая немало неврологических симптомов. Так, в серьезных случаях у заболевших регистрируют ишемические инсульты и внутримозговые кровоизлияния [1–4].

По данным разных авторов [1–5], наиболее распространенными в начале заболевания являются следующие симптомы: повышение температуры тела (85–90% случаев), сухой кашель (80%), снижение аппетита (33%), повышенная утомляемость (44%), одышка (55%), миалгии (44%). Частота развития неврологических осложнений у пациентов варьирует от 50 до 75%.

Неврологические проявления при COVID-19, как в начале пандемии, так и во время «второй волны», отличались довольно значительным полиморфизмом, широкой распространенностью и, как правило, встречались у пациентов любого возраста. Наряду с поражением органов дыхания, печени, почек, сердечно-сосудистой и эндокринной систем, при COVID-19 довольно часто наблюдается вовлечение в патологический процесс нервной системы (головной и спинной мозг). Симптомы поражения нервной систе-

мы развиваются как в острой фазе заболевания, так и в более поздние сроки и являются высокоспецифичными: нарушение обоняния или вкуса, головная боль, головокружение, спутанность сознания, когнитивные нарушения (КН), апатия, последующая депрессия различной степени выраженности [2–4, 6, 7]. В 37% случаев неврологические симптомы являются манифестирующими при COVID-19. Белое вещество головного мозга (ГМ) особенно уязвимо для ишемического повреждения при COVID-19, что критически важно для нормальной реализации когнитивных функций (КФ). Вероятно, это связано с тем, что проникновение вируса SARS-CoV-2 может привести к истощению ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2), склоняя чашу весов в сторону активации ренин-ангиотензиновой системы, обостряющей гипоперфузию и способствующей процессу воспаления. Наблюдение за пациентами с КН при COVID-19 имеет особенно важное значение, когда во время острого развития респираторной инфекции развиваются цереброваскулярные и неврологические осложнения. SARS-CoV-2 вызывает повреждение сосудов ГМ, значительно увеличивая риск хронического повреждения ГМ не только из-за кумулятивного деструктивного эффекта мультифокальной церебральной ишемии или кровоизлияния, но и из-за хронических постинфекционных осложнений, включая дисфункцию эндотелия, гематоэнцефалического барьера и повышение уровня провоспалительных цитокинов в веществе ГМ [3]. Ранее ряд авторов сообщали, что длительное снижение КФ и нейродегенерация с ассоциированной атрофией гиппокампа осложняют системное воспаление, связанное с тяжелым сепсисом [8–10]. Острый респираторный дистресс-синдром часто проявляется клинически у пациентов с COVID-19, что также связано со снижением КФ и нейродегенерацией [11, 12]. Вирус SARS-CoV-2 действует на все ткани и органы, за исключением нейроцитов. В случаях присоединения COVID-19 к неврологической патологии у пациентов отмечалось изменение клинической картины и закономерное ухудшение течения основного неврологического заболевания [1, 3–7, 12]. Основными жалобами пациентов как в остром, так и в постковидном периоде являются: тахикардия, миалгия, сильная головная боль диффузного характера, несистемное головокружение, тошнота, снижение или полное отсутствие аппетита, спутанность сознания, апатия, трудности в подборе слов. КН выявляются, прежде всего, у возрастных больных, страдающих сахарным диабетом, ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью, хроническими заболеваниями легких. Неврологического же дефицита у пациентов не было. Важно отметить, что все симптомы обычно сопровождаются чувством тревоги, страха, беспоконья, бессонницей, тревожным, прерывистым сном, апатией, угнетенным настроением, переходящим в депрессию.

У пациентов молодого возраста, перенесших COVID-19, часто наблюдались панические атаки с преобладанием симпатотонических проявлений [4]. Диффузное или очаговое органическое поражение ГМ, включающее различные по степени тяжести и характеру неврологические синдромы при болезни малых сосудов, возникает в связи с несоответствием между имеющимся кровоснабжением и потребностями ткани ГМ в кислороде и глюкозе, что обусловлено микроангиопатией, эндотелиопатией и коагулопатией [4–6].

Вероятно, одним из механизмов развития неврологических симптомов при COVID-19 являются возникающие при нарушении микроциркуляции гипоксия, энергетический дисбаланс, нарушение метаболизма, а соответственно и функции нейроцитов и глии. В связи с новой коронавирусной инфекцией тема постковидной энцефалопатии стала весьма актуальной. Эндогенные биологические процессы, обуславливающие, прежде всего, защиту ткани ГМ от гипоксии и ишемических повреждений, оказываются недостаточно эффективны во время течения COVID-19 и могут быть простимулированы фармакологически. Учитывая все эти данные, мы сочли рациональным назначение депротенизированного гемодеривата крови телят (Актовегина) больным, перенесшим COVID-19 с КН [4].

Уже давно хорошо изученный и всем известный нейротропный препарат Актовегин обладает прежде всего полимодальным действием. По фармакологическому действию препарат относится к группе антигипоксантов и антиоксидантов [13, 14]. Он увеличивает поступление кислорода и глюкозы в клетки, а также активирует аэробный гликолиз, снижая тем самым уровень лактата и улучшая энергетическое обеспечение клеток [13, 14]. Препарат не только значительно улучшает транспорт глюкозы и кислорода, но и стимулирует их утилизацию, что уменьшает образование свободных радикалов [13, 14]. Транспорт и утилизация кислорода улучшаются не только в нейронах, но и в клетках разных органов и систем, в том числе в альвеолах легких, что способствует улучшению оксигенации и микроциркуляции в дыхательной системе, уменьшая тем самым вероятность возникновения гипоксической энцефалопатии [13, 14]. Доказанным является эндотелиопротективный эффект Актовегина. Особенно ценен тот факт, что данный препарат способствует улучшению реологических свойств эритроцитов, повышению пластичности их мембран, что не может не способствовать облегчению проникновения эритроцитов в наиболее труднодоступные участки микроциркуляторного русла [15]. Применение Актовегина, по результатам многочисленных исследований, не только приводит к регрессу КН, но также способно оказывать и непосредственное влияние на сосуды микроциркуляторного русла, значительно улучшая параметры микрогемодинамики и вазомоторной активности микрососудистого эндотелия [14, 15]. Для подтверждения эффективности применения лекарственного препарата Актовегин нами и была проведена данная комплексная исследовательская работа.

Цель исследования — изучение эффективности использования Актовегина, применяемого перорально в таблетированной лекарственной форме в дозе 400 мг (2 таблетки по 200 мг) 3 раза в день (не более 1200 мг/сут) на протяжении 60 дней в комплексной лекарственной терапии у 444 пациентов с наличием КН после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19.

Пациенты и методы. Исследование проводилось в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (good clinical practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование от всех участников получено соответствующее письменное информированное согласие. Исследование проводилось на протяжении 10 мес (с 01.04.2020 г. по 31.01.2021 г.) в условиях «красной зоны».

В исследовании принимали участие 444 пациента (142 мужчины и 302 женщины), находящихся на стационарном лечении в БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница №1» и последующем амбулаторном лечении в Европейской клинике «Сиена-Мед» (клиническая база кафедры неврологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России) с КН, развившимися на фоне перенесенного COVID-19. Средний возраст больных составил $67,7 \pm 1,1$ года (от 40 до 75 лет).

Критериями включения пациентов в настоящее исследование являлись:

- верифицированные нейропсихологическим тестированием КН по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment test, MoCA-тест); наличие астенического состояния — по Субъективной шкале оценки астении (The Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20);
- перенесенная коронавирусная инфекция — вирус идентифицирован у всех пациентов (положительные результаты взятия мазков на COVID-19). Наличие COVID-19 у пациентов определялось также методом полимеразной цепной реакции идентифицированного вируса SARS-CoV-2 (IgM и IgG), а также по результатам КТ-исследования (признаки вирусной пневмонии, симптом «матового стекла»);
- отсутствие лекарственной терапии препаратами вазоактивного, ноотропного, нейротрофического, нейрорегенерационного и антиоксидантного действия (в том числе с действующим веществом депротенизированный гемодериват крови телят) за 3 мес до включения пациента в исследование.

У всех пациентов до лечения и на фоне него в ходе динамического наблюдения оценивались следующие параметры:

- 1) астенический синдром — по MFI-20;
- 2) психоэмоциональное состояние — по Шкале тревожности Спилбергера—Ханина;
- 3) КФ — по MoCA-тесту.

Все пациенты получали базовую (сопутствующую) терапию, включающую препараты, действие которых направлено на достижение полной коррекции имеющихся у них факторов риска (гипотензивные, сердечно-сосудистые, антитромботические препараты — строго по показаниям).

Пациентам, участвующим в исследовании, не назначались следующие группы препаратов: вазоактивные, ноотропные, антиоксидантная терапия, препараты с нейротрофическим и нейрорегенеративным действием.

В основную группу (1-я группа) вошли 222 пациента (70 мужчин и 152 женщины) с КН на фоне перенесенного COVID-19, получающих Актовегин перорально по 2 таблетки (400 мг) 3 раза в день в течение 60 дней.

Группу сравнения (2-я группа) составили 222 пациента (72 мужчины и 150 женщин) с КН на фоне перенесенной COVID-19, получающих (как и пациенты 1-й группы) базисную терапию — коррекцию имеющихся у пациентов факторов риска (антигипертензивная, гиполипидемическая, антиагрегантная или антикоагулянтная терапия, коррекция эмоционального статуса). Продолжительность исследования составила 57 ± 3 дня от начала включения в настоящее исследование и динамическое наблюдение.

Пациенты 1-й и 2-й групп с КН после перенесенного COVID-19 были стандартизированы по таким показателям, как возраст; пол; степень тяжести течения COVID-19 и степень поражения легочной ткани по результатам компьютерной томографии (КТ): КТ1, КТ2, КТ3, КТ4; распространенность нарушений отдельных высших мозговых функций; виды и методы медикаментозной, физической и психотерапевтической реабилитации (принцип *matched-controlled*). Объективная сравнительная характеристика этих двух групп представлена в табл. 1.

Все пациенты в стационаре и после выписки из него выполняли дыхательную гимнастику, получали противовирусные препараты (виферон в виде ректальных суппозиторов 3 млн МЕ 2 раза в день в течение 10 дней), антиагреганты и антикоагулянты — в 100% случаев в обеих группах. Массаж, рефлексотерапия, психотерапия, антибактериальная терапия, гипотензивная терапия, нестероидные противовоспалительные препараты, ГК, ингибиторы интерлейкина, а также противомаларийные препараты (гидроксихлорохин) назначались индивидуально и строго по показаниям. При этом общее число пациентов, получающих тот или иной вид лечебной и медикаментозной терапии, в 1-й и 2-й группах было сопоставимо (см. табл. 1).

Оценка состояния пациентов проводилась в 1-й день исследования и далее — на 15, 45, 60-й дни наблюдения. Критериями оценки эффективности проводимой терапии являлись данные стандартных и общепринятых физикальных объективных методов обследования (артериальное давление, частота сердечных сокращений и др.), динамика субъективных жалоб пациентов и следующие объективные шкалы: MoCA-тест, MFI 20. Статистическую обработку результатов исследования проводили в программном пакете MS Excel. Статистическую значимость различий в исследуемых группах вычисляли с использованием непараметрических статистических критериев Манна–Уитни, Вилкоксона, Пирсона. Оценку различий между группами по качественным признакам производили с использованием точного критерия Фишера.

Результаты. Тщательное изучение анамнеза заболевания всех 444 пациентов позволило установить следующие особенности дебюта заболевания. Длительность инкубационного периода инфекционного заболевания варьировала от 2 до 12 дней и составила в среднем 7 дней как в основной группе, так и в группе сравнения. Характерные клинические проявления начала заболевания у пациентов 1-й и 2-й групп были статистически однородны, что свидетельствует об объективном отборе пациентов в исследуемые группы и об универсальной однородности особенностей посимптомного развития заболевания и соответствующих жалоб пациентов.

Так, в общем контингенте исследуемых лиц ($n=444$) пациенты предъявляли жалобы на повышенную утомляемость (79,05%), повышение температуры тела выше $37,5^{\circ}\text{C}$ (92,12%), а также сухой или с небольшим количеством мокроты кашель (85,71%), одышку (88,29%), ощущение дискомфорта и заложенности в грудной клетке (77,48%), насыщение крови кислородом по показателям пульсоксиметрии ($\text{SpO}_2 \leq 95\%$ (100%), боль в горле (81,98%), заложенность носа (85,58%), гипосмию или anosмию (92,34%), потерю вкуса (87,39%), конъюнктивит (57,43%), общую слабость, сопровождающуюся мышечной и головной болью различ-

ной интенсивности (88,51%), диффузного, как правило, распирающего характера; тахикардию (от 100 до 160 уд/мин), вызывающую характерное беспокойство больного и даже панический страх (76,13%); тошноту (13,29%), рвоту (3,15%), диарею (4,28%), кожную сыпь (4,28%). Наиболее тяжелая одышка развивалась у пациентов к 7-му дню от дебюта заболевания. Также среди первых симптомов отмечались миалгия (10,14%), спутанность сознания (9,0%), головная боль (8,12%). Характерное сочетание лихорадки, кашля и одышки (стойкая триада при заболевании COVID-19) отмечалось у 88,29% пациентов из 444 (см. табл. 1).

В патогенезе COVID-19 поражение микроциркуляторного русла играет определяющую и ключевую роль. Специфическое вирусное и вызванное цитокиновым штормом, а в более поздние сроки — и аутоиммунное повреждение эндотелия сосудов, получившее название «SARS-CoV-2-ассоциированный эндотелиит», — основа микроангиопатии не только легких, но и других органов (миокарда, ГМ) с развитием локального легочного или системного продуктивно-деструктивного тромбоваскулита.

Отмечается тропность вируса («тихий убийца») к эпителию гортани, мерцательному эпителию дыхательных путей на всем протяжении, альвеолоцитам I и II типов, однако вирусные поражения проходят без выраженного эксудативного воспаления и катаральных явлений. Критическая форма COVID-19 — разновидность цитокинового шторма. Это сходно с первичным и вторичным гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом или синдромом активации макрофагов с патологической парадоксальной активацией врожденного и приобретенного иммунитета с патологическим увеличением показателей маркеров воспаления (С-реактивный белок, ферритин). При тяжелом течении COVID-19 возникают васкулярная эндотелиальная дисфункция, коагулопатия, тромбозы с наличием антител к фосфолипидам, что напоминает клиническую картину катастрофического антифосфолипидного синдрома.

Все пациенты, участвующие в программе исследования, смогли завершить полный курс терапии (60 дней). На момент начала исследовательской программы (первое посещение) у больных основной группы и группы сравнения определялась вполне объективно сопоставимая выраженность неврологической симптоматики. При этом у больных преобладали жалобы астенического характера (92%), легкие вестибуло-атактические и координаторные расстройства (80%), психоэмоциональная симптоматика (77%).

При гипертермии (температура тела выше $38,0-38,5^{\circ}\text{C}$) всем пациентам давали парацетамол по 500–1000 мг до 4 раз в день (не более 4 г в сутки) в дозе, строго соответствующей индивидуальной клинической картине. Лечение ринита, фарингита, заложенности или выделений из носа начинали с применения местных солевых средств на основе морской воды (изотонических, а при заложенности — гипертонических).

По шкале MFI-20 уровень выраженности астенической симптоматики при первом посещении составил в 1-й группе $70,50 \pm 1,12$ балла, а во 2-й — $64,64 \pm 0,76$ балла, что свидетельствует о значительной астении. Ко второму посещению (15-й день терапии) выраженность астенической симптоматики снизилась, особенно у пациентов, принимавших Актвегин: в 1-й группе — $52,7 \pm 0,81$ балла, во 2-й — $59,3 \pm 0,9$.

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов, получавших (1-я группа) и не получавших (2-я группа) Актовегин, n (%)

Table 1. Comparative characteristics of the patients, who received (group 1) and did not receive (group 2) Actovegin, n (%)

Показатели	Всего (n=444)	1-я группа (n=222)	2-я группа (n=222)	p
Пол, n (%): мужчины женщины	142 (31,98) 302 (68,02)	70 (31,53) 152 (68,47)	72 (32,43) 150 (67,57)	0,920
Средний возраст, годы, M±σ	67,7±1,1	67,5±1,2	68,2±1,4	0,987
Степень тяжести течения COVID-19, n (%): легкая средняя тяжелая	171 (38,51) 239 (53,83) 34 (7,66)	82 (36,94) 122 (54,95) 18 (8,11)	89 (40,09) 117 (52,7) 16 (7,21)	0,785 0,730 0,870
Степень поражения легочной ткани, n (%): КТ1 КТ2 КТ3 КТ4	29 (6,53) 291 (65,54) 91 (20,50) 33 (7,43)	16 (7,21) 147 (66,22) 42 (18,9) 17 (7,67)	13 (5,86) 144 (64,86) 49 (22,07) 16 (7,21)	0,821 0,810 0,750 0,970
Длительность инкубационного периода, дни, M±σ	7±0,75	7±1	7±0,5	1,000
Повышенная утомляемость, n (%)	351 (79,05)	178 (80,18)	173 (77,93)	0,851
Повышение температура тела выше 37,5 °C, n (%)	409 (92,12)	209 (94,14)	200 (90,09)	0,750
Кашель, сухой или с небольшим количеством мокроты, n (%)	385 (85,71)	189 (85,14)	196 (88,29)	0,770
Одышка, n (%)	392 (88,29)	196 (88,29)	196 (88,29)	1,000
Ощущение чувства дискомфорта и заложенности в грудной клетке, n (%)	344 (77,48)	173 (77,93)	171 (77,03)	0,888
Насыщение крови кислородом по показателям пульсоксиметрии (SpO ₂) ≤95%, n (%)	444 (100)	222 (100)	222 (100)	1,000
Боль в горле, n (%)	364 (81,98)	182 (81,98)	182 (81,98)	1,000
Заложенность носа, n (%)	380 (85,58)	187 (84,23)	193 (86,94)	0,777
Гипосмия или anosmia, n (%)	410 (92,34)	199 (89,63)	211 (95,05)	0,434
Потеря вкуса (дисгевзия), n (%)	388 (87,39)	189 (85,14)	199 (89,64)	0,455
Конъюнктивит, n (%)	255 (57,43)	133 (59,91)	122 (54,96)	0,555
Общая слабость, сопровождающаяся мышечной болью, головной болью различной интенсивности, диффузного, как правило, распирающего характера, n (%)	393 (88,51)	199 (89,63)	194 (87,39)	0,788
Тахикардия (от 100 до 160 уд/мин), вызывающая характерное беспокойство больного и даже панический страх, n (%)	338 (76,13)	171 (77,03)	167 (75,23)	0,801
Тошнота, n (%)	59 (13,29)	27 (12,16)	32 (14,41)	0,755
Рвота, n (%)	14 (3,15)	7 (3,15)	7 (3,15)	1,000
Диарея, n (%)	19 (4,28)	12 (5,41)	7 (3,15)	0,665
Кожная сыпь, n (%)	19 (4,28)	12 (5,41)	7 (3,15)	0,665

К концу терапевтического курса (60-й день лечения) сохранялась положительная динамика: 41,4±0,7 – в 1-й группе и 54,2±1,1 балла – во 2-й. У пациентов, принимающих Актовегин, были практически нивелированы все симптомы астенического синдрома (табл. 2).

При поступлении пациентов в стационар КН были выявлены у 75% пациентов. Было отмечено умеренное снижение КФ по МоСА-тесту: у пациентов основной группы средний балл при поступлении составлял 21±0,2, а у пациентов группы сравнения – 20±0,3 (табл. 3).

В основной группе показатели когнитивной сферы по МоСА-тесту выросли в среднем на 5,78 балла (22,23% от исходного уровня). Максимальный рост был выявлен среди следующих показателей: память (25,2%), внимание (22,5%), зрительно-конструктивные навыки (27,7%; p<0,005).

Во время второго посещения отмечалась стойкая положительная динамика в обеих группах исследования, но более всего – в основной группе (см. табл. 3).

После лечения Актовегином у пациентов отмечалось улучшение КФ по отношению к группе сравнения. Так, по МоСА-тесту средние показатели улучшались до варианта нормы (норма – 26/30) – 27±0,4 балла против 24±0,3 балла в группе сравнения (см. табл. 3).

У большинства обратившихся к нам пациентов были выявлены легкие и умеренно выраженные КН, в структуре которых мы отмечали: нарушения внимания, запоминания, воображения, кратковременной и оперативной памяти, замедленность мышления и трудности в подборе слов. Также у наших пациентов встречались: выраженная астения, апатия, обсессивно-компульсивные явления, нежелание вести речевой диалог.

В ряде клинических случаев, особенно при легкой и умеренной степени КН, применение Актовегина положительно влияло на КФ, улучшало психологические и поведенческие реакции [4]. Эмпирическим путем нами установлено, что повторные курсы неврологического лечения пациентов следует проводить с интервалом 6–8 мес.

Низкий уровень ситуационной тревожности (нормальные значения)

Продолжение табл. 1
Continuing of Table 1

Показатели	Всего (n=444)	1-я группа (n=222)	2-я группа (n=222)	P
Миалгия, n (%)	45 (10,14)	27 (12,16)	18 (8,11)	0,550
Спутанность сознания, n (%)	40 (9,0)	20 (9,0)	20 (9,0)	1,000
Головная боль, n (%)	36 (8,12)	18 (8,12)	18 (8,12)	1,000
Сочетание лихорадки, кашля и одышки (стойкая триада при заболевании COVID-19), n (%)	392 (88,29)	196 (88,29)	196 (88,29)	1,000
Выполняли дыхательную гимнастику, n (%)	444 (100)	222 (100)	222 (100)	1,000
Получали массаж, n (%)	141 (31,76)	67 (30,18)	74 (33,33)	0,750
Проходили иглорефлексотерапию, n (%)	189 (42,57)	89 (40,09)	100 (45,05)	0,575
Проходили психотерапию, n (%)	112 (25,23)	56 (25,23)	56 (25,23)	1,000
Получали противовирусные препараты (виферон 3 млн МЕ 2 раза в день), n (%)	444 (100)	222 (100)	222 (100)	1,000
Получали гипотензивную терапию, n (%)	382 (86,04)	189 (85,14)	193 (86,94)	0,487
Получали антиагреганты и антикоагулянты, n (%)	444 (100)	222 (100)	222 (100)	1,000
Получали антибактериальную терапию, n (%)	348 (78,38)	171 (77,03)	177 (79,73)	0,777
Получали нестероидные противовоспалительные препараты, n (%)	93 (20,95)	49 (22,07)	44 (19,82)	0,670
Получали ГК, n (%)	382 (86,04)	189 (85,14)	193 (86,93)	0,870
Получали ингибиторы интерлейкина, n (%)	30 (6,76)	14 (6,31)	16 (7,21)	0,890
Получали противомаларийные препараты (гидроксихлорохин), n (%)	129 (29,05)	62 (27,93)	67 (30,18)	0,777

Таблица 2. Показатели астении по шкале MFI-20

Table 2. MFI-20 fatigue scores

Посещение	1-я группа	2-я группа	p
Первое	70,50±1,12	64,64±0,76	<0,01
Второе	52,7±0,81	59,3±0,9	<0,01
Третье	41,4±0,7	54,2±1,1	<0,05

Таблица 3. Показатели MoCA-теста, баллы, M±m

Table 3. MoCA scores, points, M±m

Посещение	1-я группа	2-я группа	p
Первое	21±0,2	20±0,3	≥0,05
Второе	25±0,3	22±0,2	<0,05
Третье	27±0,4	24±0,3	<0,01

в 1-й группе отмечался у 77,3% пациентов, во 2-й группе – у 22,7% (p<0,01); высокая степень выраженности тревоги не наблюдалась ни у одного пациента в основной группе и отмечалась у 34,7% в группе сравнения (p<0,05)

Как мы видим, очень низкая степень тревожности чаще встречается среди пациентов, не получавших Актовегин. Однако очень низкая степень тревожности (<12 баллов по Шкале тревожности Спилбергера–Ханина) характеризует выраженное нарушение эмоционального состояния, так как отражает наличие у пациента выраженной депрессии и состояния с крайне низким уровнем мотивации.

Обсуждение. Основными этиопатогенетическими факторами, ухудшающими функции органов и систем при COVID-19, являются: сложный комплекс изменения реологических свойств крови; коагулопатии, приводящие к тромбocyтарным нарушениям и нарушениям факторов свертывания крови; макро- и микроангиопатии [эндотелиит, эндотелиальный, тромбовоспалительный синдром, MicroCLOTs (от англ. microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome – микрососудистый COVID-19 легочно-сосудистый обструктивный тромбовоспалительный синдром)]; развитие цитокинового шторма; формирование гипоксии исключительно всех органов и систем, включая центральную нервную систему (головной

и спинной мозг). Но основной механизм возникновения сосудистых нарушений при COVID-19 – эндотелиальная дисфункция [3, 4, 6, 7, 16], на фоне которой и возникают вторичные осложнения (синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания – ДВС-синдром; артериальные и венозные тромбозы и тромбoэмболии), ведущие к смерти пациента [7, 16]. Вирус потенцирует развитие оксидативного стресса и энергодефицита в органах и тканях, включая и ГМ. Именно таким образом COVID-19 способствует более быстрому развитию и приводит к тяжелому течению хронических сосудистых заболеваний ГМ, о чем свидетельствуют клинические наблюдения [2, 3, 5–7, 16].

Этиопатогенетическое лечение пациентов с COVID-19, эффективная профилактика и предупреждение осложнений, полноценная комплексная реабилитация больных данной категории – крайне актуальные задачи медицины XXI в. [17]. В первую очередь лечение должно воздействовать на определяющее патогенетическое звено заболевания путем коррекции эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса, кислородного голодания клеток организма человека и энергодефицита. К сожалению, принципиально качественно новых эффективных препаратов для лечения COVID-19 и развивающихся на его фоне хрониче-

ских цереброваскулярных заболеваний, точно бьющих в желаемую цель, до настоящего времени не предложено. Поэтому мы обратили внимание на использование уже давно известных и апробированных в неврологической практике препаратов.

Актовегин (депротеинизированный гемодериват крови телят) обладает достаточно мощным антиоксидантным и нейропротективным действием. Его неоспоримое преимущество заключается еще и в том, что он стимулирует функцию эндотелиальной синтазы оксида азота, обеспечивая выраженный эндотелиопротективный эффект, положительно влияя на реологические свойства эритроцитов, способствует увеличению зон активации нейрональных структур головного мозга и улучшает микроциркуляцию в нем [13, 14, 18–22]. Актовегин широко используется в современной медицине. Результаты данного исследования сопоставимы с данными других авторов, отмечающих эффективность применения данного лекарственного препарата при КН [18–21, 23]. Проведенные зарубежными и российскими авторами исследования показали эффективность Актовегина в отношении улучшения памяти и внимания, психоэмоционального состояния, снижения выраженности астении [22–24]. У пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции наблюдается прогрессирование КН, сосудистого поражения головного мозга, развитие инсультов [16, 17, 24].

Широко распространена среди пациентов, перенесших COVID-19, повышенная тревожность, что в значительной степени препятствует проведению оптимальной терапии, реабилитации, а также ухудшает качество жизни паци-

ентов; в связи с этим снижение уровня тревожности пациентов на фоне применения Актовегина имеет существенное значение в комплексном их лечении [16, 17, 21, 24].

Согласно результатам представленного исследования, терапия Актовегином способствует в статистически значимой степени снижению выраженности КН, активизации пациентов, нормализации их сна, значительному улучшению КФ, нормализации эмоционального состояния и повышению качества жизни. Уменьшение выраженности астении является практически значимым аспектом, так как астения часто встречается среди пациентов, перенесших COVID-19, и замедляет возвращение человека к привычной жизнедеятельности [16, 17, 19, 21, 24].

Заключение. Лечение нарушений КФ после перенесенного COVID-19 должно включать коррекцию имеющихся сердечно-сосудистых нарушений (гипертонической болезни, атеросклероза, фибрилляции предсердий), сахарного диабета, в обязательном порядке – соблюдение здорового образа жизни (отказ от курения и злоупотребления алкоголем, улучшение КФ) [16]. Препаратом выбора мы считаем Актовегин, давно и широко применяемый в России. Результаты нашей работы соответствуют данным других авторов, отмечающих эффективность и безопасность применения Актовегина при нарушениях КФ [13, 14, 18–21].

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности последовательной и максимально длительной терапии препаратом Актовегин у пациентов, перенесших COVID-19, с КН.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10 (08.02.2021)» (утв. Минздравом России). С. 1–18. Доступно по ссылке: https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/Временные_МР_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf [Vremennyye metodicheskiye rekomendatsii «Profilaktika, diagnostika i lecheniye novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19). Versiya 10 (08.02.2021)» (utv. Minzdravom Rossii)] [Interim guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 10 (02/08/2021)» (approved by the Ministry of Health of Russia)]. Available from: https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/Временные_МР_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf (In Russ.).
2. Куташов ВА, Дутова ТИ, Банин ИН и др. Поражение нервной системы у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (клиническое наблюдение). *Вселенная мозга*. 2020;2(4(7)):23–8. [Kutashov VA, Dutova TI, Banin IN, et al. Damage to the nervous system in patients with a new coronavirus infection (clinical observation). *Vselennaya mozga = Universe of the Brain*. 2020;2(4(7)):23–8 (In Russ.).]
3. Heneka MT, Golenbock D, Latz E, et al. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimers Res Ther*. 2020 Jun 4;12(1):69. doi: 10.1186/s13195-020-00640-3
4. Paterson RW, Brown RL, Benjamin L. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain*. 2020 Oct 1;143(10):3104–20. doi: 10.1093/brain/awaa240
5. Гусев ЕИ, Мартынов МЮ, Бойко АН и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и поражение нервной системы: механизмы неврологических расстройств, клинические проявления, организация неврологической помощи. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(6):7–16. doi: 10.17116/jnevro20201200617 [Gusev EI, Martynov MYu, Boyko AN, et al. New coronavirus infection (COVID-19) and damage to the nervous system: mechanisms of neurological disorders, clinical manifestations, organization of neurological care. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = Journal of Neurology and Psychiatry. S.S. Korsakov*. 2020;120(6):7–16. doi: 10.17116/jnevro20201200617 (In Russ.).]
6. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020 Jun 1;77(6):683–90. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127
7. Hernandez-Fernandez F, Sandoval Valencia H, Barbella-Aponte RA, et al. Cerebrovascular disease in patients with COVID-19: neuroimaging, histological and clinical description. *Brain*. 2020 Oct 1;143(10):3089–103. doi: 10.1093/brain/awaa239
8. Lindlau A, Widmann CN, Putensen C, et al. Predictors of hippocampal atrophy in critically ill patients. *Eur J Neurol*. 2015 Feb;22(2):410–5. doi: 10.1111/ene.12443. Epub 2014 Apr 12.
9. Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA*. 2010 Oct 27;304(16):1787–94. doi: 10.1001/jama.2010.1553
10. Widmann CN, Heneka MT. Long-term cerebral consequences of sepsis. *Lancet Neurol*. 2014 Jun;13(6):630–6. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70017-1
11. Girard T, Thompson J, Pandharipande P, et al. Clinical phenotypes of delirium during critical illness and severity of subsequent long-term cognitive impairment: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2018 Mar;6(3):213–22. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30062-6

12. Sasannejad C, Ely EW, Lahiri S. Long-term cognitive impairment after acute respiratory distress syndrome: a review of clinical impact and pathophysiological mechanisms. *Crit Care*. 2019 Nov 12;23(1):352. doi: 10.1186/s13054-019-2626-z
13. Коняева ВВ. Энцефалопатия, ассоциированная с COVID-19: опыт клинических наблюдений в практической работе невролога. *Лечебное дело*. 2020;(3):43-6. doi: 10.24412/2071-5315-2020-12255 [Konyayeva VV. Encephalopathy Associated with COVID-19: Experience of Clinical Observations in Practical Work of Neurologist. *Lechebnoye delo = General Medicine*. 2020;(3):43-6. doi: 10.24412/2071-5315-2020-12255 (In Russ.)].
14. Федорович АА, Соболева ГН. Состояние системы микроциркуляции у больных с артериальной гипертензией в сочетании с ишемической болезнью сердца и нарушениями когнитивных функций на терапии Актовегином. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2015;14(3):40-51. doi: 10.24884/1682-6655-2015-14-3-40-51 [Fedorovich AA, Soboleva GN. Microcirculation in patients with arterial hypertension, coronary heart disease and cognitive impairment on treatment with Actovegin. *Regionarnoye krovoobrashcheniye i mikrosirkulyatsiya = Regional Blood Circulation and Microcirculation*. 2015;14(3):40-51. doi: 10.24884/1682-6655-2015-14-3-40-51 (In Russ.)].
15. Танашян ММ, Шабалина АА, Лагода ОВ и др. Мультиимодальный подход к коррекции неврологических проявлений хронической ишемии мозга. *Терапевтический архив*. 2018;(12):61-7. doi: 10.26442/00403660.2018.12.000010 [Tanashyan MM, Shabalina AA, Lagoda OV, etc. Multimodal approach to the correction of neurological manifestations of chronic brain ischemia. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive*. 2018;(12):61-7. doi: 10.26442/00403660.2018.12.000010 (In Russ.)].
16. Ковальчук ВВ. Роль новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в прогрессирующей и развитии сосудистых заболеваний головного мозга. Грамотный выбор средств патогенетической терапии — залог успеха лечения и профилактики. Взгляд специалиста из «красной зоны». *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(1):57-66. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-57-66 [Kovalchuk VV. The role of the new coronavirus infection (COVID-19) in the progression and development of cerebrovascular diseases. A competent choice of pathogenic treatment is the key to success in treatment and prevention. An expert's view from the 'red zone'. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):57-66. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-57-66 (In Russ.)].
17. Wade DT. Rehabilitation after COVID-19: an evidence-based approach. *Clin Med (Lond)*. 2020 Jul;20(4):359-65. doi: 10.7861/clinmed.2020-0353. Epub 2020 Jun 9.
18. Борискина ЛМ. Актовегин в терапии больных с когнитивными нарушениями при хронической ишемии головного мозга. *Нервно-мышечные болезни*. 2015;5(4):25-31. doi: 10.17650/2222-8721-2015-5-4-25-31 [Boriskina LM. Actovegin in the treatment of patients with cognitive impairment in chronic cerebral ischemia. *Nervno-myshechnyye bolezni*. 2015;5(4):25-31. doi: 10.17650/2222-8721-2015-5-4-25-31 (In Russ.)].
19. Михайлова НМ, Селезнева НД, Калын ЯБ и др. Эффективность лечения актовегином больных пожилого возраста с синдромом мягкого когнитивного снижения сосудистого генеза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2013;113(7-2):69-76. Доступно по ссылке: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova-2/2013/7/031997-72982013728> [Mikhaylova NM, Selezneva ND, Kalyn YaB, et al. The effectiveness of Actovegin treatment in elderly patients with a syndrome of mild cognitive decline in vascular genesis. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova. Spetsvypuski*. 2013;113(7-2):69-76. Available from: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova-2/2013/7/031997-72982013728> (In Russ.)].
20. Захаров ВВ, Сосина ВВ. Возможности антигипоксантов в лечении умеренных когнитивных нарушений у больных сахарным диабетом. *Лечащий врач*. 2010;(3):87-91. Доступно по ссылке: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21546938> [Zakharov VV, Sosina VB. Possibilities of antihypoxants in the treatment of moderate cognitive impairments in patients with diabetes mellitus. *Lechashchiy vrach*. 2010;(3):87-91. Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21546938> (In Russ.)].
21. Кольцова ЕА. Применение Актовегина для профилактики когнитивных нарушений после инсульта. *Фарматека*. 2018;5(358):66-70. Доступно по ссылке: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=34998854> [Kol'tsova EA. The use of Actovegin for the prevention of cognitive impairment after a stroke. *Farmateka*. 2018;5(358):66-70. Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=34998854> (In Russ.)].
22. Guekht A, Skoog I, Edmundson S, et al. ARTEMIDA Trial (A Randomized Trial of Efficacy, 12 Months International Double-Blind Actovegin): A Randomized Controlled Trial to Assess the Efficacy of Actovegin in Poststroke Cognitive Impairment. *Stroke*. 2017 May;48(5):1262-70. doi: 10.1161/STROKEA-HA.116.014321
23. Kanowski S, Kinzler E, Lehmann E, et al. Confirmed clinical efficacy of Actovegin in elderly patients with organic brain syndrome. *Pharmacopsychiatry*. 1995 Jul;28(4):125-33. doi: 10.1055/s-2007-979604
24. Белопасов ВВ, Яшу Я, Самойлова ЕМ, Баклаушев ВП. Поражение нервной системы при COVID-19. *Клиническая практика*. 2020;11(2):60-80. doi: 10.17816/clinpract34851 [Belopasov VV, Yashu Ya, Samoylova EM, Baklaushev VP. Damage to the nervous system in COVID-19. *Klinicheskaya praktika*. 2020;11(2):60-80. doi: 10.17816/clinpract34851 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

21.01.2021/13.03.2021/16.03.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Автор принимал участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The author has participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by the author.

Куташов В.А. <https://orcid.org/0000-0001-7535-8718>