



Наумова Г.И.¹✉, Прусакова О.И.², Наумов А.Д.³

¹ Витебский областной диагностический центр, Витебск, Беларусь

² Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Витебск, Беларусь

³ Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины, Витебск, Беларусь

Ишемический инсульт и COVID-19. Обзор литературы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Наумова Г.И. – концепция и дизайн исследования; Прусакова О.И. – литературный обзор, редактирование; Наумов А.Д. – литературный обзор, редактирование.

Подана: 25.08.2022

Принята: 29.09.2022

Контакты: naumova@tut.by

Резюме

Целью работы являлся обзор литературы об экспериментальных и клинических исследованиях, отражающих патогенетическую роль возможного использования сукцинатов в коррекции гипоксии при ишемическом инсульте и COVID-19. Было проанализировано 57 зарубежных и отечественных литературных источников, касающихся роли Цитофлавина в лечении гипоксии при ишемическом инсульте и COVID-19. Анализ литературы показал, что в основе патогенеза COVID-19 и ишемических поражений головного мозга лежит гипоксия тканей, запускающая весь каскад патоморфологических событий, приводящих к развитию полиорганной недостаточности. В экспериментальных и клинических исследованиях отражен положительный эффект коррекции гипоксии тканей с использованием такого сукцината, как Цитофлавин. Назначение Цитофлавина приводит к лучшей и опережающей группу сравнения динамике неврологического, функционального и когнитивного статуса. Таким образом, по результатам проведенного анализа отечественной и зарубежной литературы выявлены высокая частота и полиморфность симптомов поражения ЦНС, а также важная роль сосудистого поражения головного мозга и нейродегенерации в патогенезе COVID-19.

Ключевые слова: ишемический инсульт, COVID-19, Цитофлавин, гипоксия



Naumova G.¹✉, Prusakova O.², Naumov A.³

¹ Vitebsk Regional Diagnostic Center, Vitebsk, Belarus

² Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

³ Vitebsk State Academy of Veterinary Medicine, Vitebsk, Belarus

Ischemic Stroke and COVID-19: A Literature Review

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Naumova G. – study concept and design; Prusakova O. – literature review, editing; Naumov A. – literature review, editing.

Submitted: 25.08.2022

Accepted: 29.09.2022

Contacts: naumova@tut.by

Abstract

The purpose of the work was to review the literature on experimental and clinical studies reflecting the pathogenetic role of the possible use of succinate in correction of hypoxia in ischemic stroke and COVID-19. 57 foreign and domestic literature sources regarding the role of Cytoflavin in hypoxia management in ischemic stroke and COVID-19 were analyzed. The analysis of the literature showed that the underlying the pathogenesis of COVID-19 and ischemic brain lesions is tissue hypoxia, triggering the whole cascade of pathomorphological events leading to the development of multiple organ failure. Both experimental and clinical studies reflect the positive effect of tissue hypoxia correction with the use of such succinate as Cytoflavin. The administration of Cytoflavin results in better and outpacing the comparison group dynamics of neurological, functional and cognitive status. Thus, the results of the analysis of domestic and foreign literature revealed a high incidence and polymorphism of CNS lesion symptoms, as well as an important role of cerebral vascular lesions and neurodegeneration in COVID-19 pathogenesis.

Keywords: ischemic stroke, COVID-19, Cytoflavin, hypoxia

Острые нарушения мозгового кровообращения – одни из наиболее распространенных и тяжелых патологических состояний в неврологической практике [1–5]. Заболеваемость инсультом в разных странах колеблется от одного до четырех новых случаев на 1000 населения в год [1, 5].

В Российской Федерации острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в структуре общей смертности занимают 2-е место после ишемической болезни сердца и составляют 21,4%, а инвалидизация после перенесенного инсульта достигает показателя 3,2 на 10 000 населения, занимая 1-е место среди всех причин стойкой утраты трудоспособности. Аналогичная ситуация и в Республике Беларусь.

Нарушения мозгового кровообращения сокращают продолжительность жизни на срок от года до почти трех с половиной лет (у мужчин на 1,62–3,41, у женщин – на 1,07–3,02 года) [1, 3]. Таким образом, широкое распространение, высокая смертность и инвалидизация населения вследствие цереброваскулярных заболеваний позволяют рассматривать их не только как медицинскую, но и как социальную проблему.

По прогнозу ВОЗ, к 2030 г. основной причиной смертности населения будет инсульт [1, 2], который уже сегодня является ведущим фактором стойкой утраты трудоспособности в развивающихся странах [1, 3, 4]. Однако, делая такой прогноз в 2017 г., в ВОЗ не предполагали, что новая коронавирусная инфекция (COVID-19), вызываемая вирусом SARS-CoV-2 и приведшая к развитию в 2020 г. пандемии в масштабе всей планеты, станет одним из самых серьезных вызовов для мирового сообщества и систем здравоохранения всех стран в обозримой исторической перспективе. За истекший с момента начала пандемии год, по данным сайта <https://coronavirus-monitor.ru/>, во всем мире зарегистрировано более 576 млн случаев инфицирования и почти 6,3 млн смертей, напрямую связанных с данной инфекцией.

Среди всех инсультов доля ишемических инсультов (ИИ) составляет, по данным российского регистра, около 80% (81,3% для мужчин и 82,3% для женщин в 2010 г.) [1, 6].

Факторы риска развития ИИ и ТИА принято разделять на модифицируемые и немодифицируемые. К немодифицируемым относятся пожилой возраст, мужской пол, наследственная отягощенность, низкая масса тела при рождении (менее 2500 г) и расовая принадлежность. В качестве основных модифицируемых факторов риска ИИ на основании многочисленных проспективных и ретроспективных исследований в настоящее время рассматриваются артериальная гипертензия, гиперлипидемия, атеросклероз, курение (пассивное и активное) [1, 7, 8], ишемическая болезнь сердца, кардиальные аритмии, клапанные и другие пороки сердца, малоподвижный образ жизни, ожирение, сахарный диабет, злоупотребление алкоголем. Среди предикторов или факторов риска инсульта также выделяют мигрень с аурой, апноэ во сне, эректильную дисфункцию, гипергомоцистеинемию, прием пероральных контрацептивов, антипсихотиков, кортикостероидов, заболевания крови, гиперкоагуляцию, различные васкулиты, поражение артериальных и венозных сосудов нижних конечностей [1, 7, 9]. На смертность в результате ишемического инсульта влияют социально-экономические факторы: при более низком уровне дохода смертность выше [1, 10, 11].

Патогенез фокальной церебральной ишемии (в бассейне отдельных артерий вследствие тромбоза или эмболии) описывается классической триадой Вирхова: снижение скорости кровотока, повреждение сосудистой стенки и повышение свертываемости крови. Острая фокальная ишемия мозга вызывает определенную последовательность молекулярно-биохимических изменений в веществе мозга, способных привести к тканевым нарушениям, заканчивающимся гибелью клеток (инфарктом мозга). Характер изменений зависит от величины снижения мозгового кровотока, длительности этого снижения, а также от чувствительности вещества мозга к ишемии.

В норме объемный мозговой кровоток составляет 50–55 мл крови на 100 г вещества мозга в минуту. Умеренное снижение кровотока (≈ 40 мл/100 г/мин) сопровождается селективной экспрессией генов и изменением процессов синтеза белка. Более выраженное снижение кровотока (до 30 мл на 100 г/мин) сопровождается активацией анаэробного гликолиза и развитием лактацидоза. При снижении объемного мозгового кровотока до 20 мл на 100 г/мин развивается глутаматная эксайтотоксичность и увеличивается содержание внутриклеточного кальция, что запускает механизмы структурного повреждения мембран и других внутриклеточных



образований. При значительной ишемии (до 10 мл на 100 г/мин) происходит аноксическая деполяризация мембран, гибель клеток обычно наступает в течение 6–8 минут [1, 10–12].

Важную роль играет разнонаправленность изменений функционального состояния интракраниальных сосудов: окклюзии и спазм артерий со снижением венозного тонуса и затруднением венозного оттока, уменьшение артериальной перфузии в зоне ишемического очага и ее избыточность в других областях мозга и др. Положение осложняется еще и тем, что нередко возникает несопряженность изменения гемодинамики и метаболизма мозга [1, 5]. Окислительный стресс, запускающий апоптоз и некроз клеток мозга при инсульте, всегда является следствием субстратного (кислородно-глюкозного) дефицита, вызванного ишемией, коррекция оксидантного и энергетического дисбаланса составляет неотъемлемую часть мероприятий при терапии инсульта [1, 7–10].

В терапии острой фазы ИИ используется довольно широкий спектр лекарственных средств: антикоагулянты, антиагреганты, антиоксиданты, вазоактивные препараты, нейропротекторы, ноотропы и др. Новые подходы к лечению церебральной ишемии включают использование современных высокоэффективных методов реперфузии вещества головного мозга в первые часы заболевания с помощью применения как системной тромболитической терапии (ТЛТ), так и антиоксидантов, что позволяет предотвратить поражение головного мозга или минимизировать его объем и тяжесть.

В стандарты лечения включены антиоксидантные препараты. В большинстве случаев такую терапию проводят посредством назначения «ловушки» свободных радикалов – аскорбиновой кислоты (АК), но в этом отношении были получены противоречивые результаты. Нейропротективная и нейрометаболическая терапия призвана уменьшить повреждения, которые вызваны патологическими процессами, протекающими в веществе мозга при его ишемическом повреждении, активировать процессы нейропластичности и нейрорепарации [1, 7, 13–16]. Для этого широко используются такие препараты, как Цитофлавин, пирацетам, холина альфосцерат, винпоцетин, цитиколин, стандартный экстракт гинкго билоба. Большой опыт клинического применения в остром и восстановительном периодах ИИ накоплен в отношении нейропротективного и нейрометаболического препарата Цитофлавин.

Учитывая ситуацию с пандемией COVID-19, необходимо отдельно остановиться на поражении нервной системы при данной инфекции.

Несмотря на то что структуры центральной нервной системы (ЦНС) хорошо защищены от большинства инфекционных возбудителей, в том числе вирусных, гематоэнцефалическим и гематоликворным барьерами, предотвращающими проникновение вирусов в цереброспинальную жидкость и нейроны, а также микроглией, обеспечивающей иммунную защиту нервной системы [17, 18], семейство коронавирусов хорошо известно нейротропностью и нейроинвазивностью, или способностью проникать в клетки ЦНС. В частности, при контактном, воздушно-капельном заражении коронавирусы, внедрившись в эпителиальные клетки полости носа и носоглотки, размножаясь в них, способны мигрировать по аксонам терминальных ветвей блуждающего и краниальных нервов ретроградно, антероградно и транссинаптически [17, 19–21]. Поражение нервной системы при коронавирусной инфекции связано

с прямым избирательным воздействием вируса SARS-CoV-2 на черепные нервы и ткань головного мозга, чему способствуют выработка вирусом нейротоксинов, активация медиаторов воспаления и вторичное повреждение ЦНС вследствие острого или подострого аутоиммунного процесса, а также внедрение коронавируса в ткань ЦНС через эндотелий церебральных сосудов [17, 22].

К настоящему времени опубликованы работы [23–25], в которых рассматриваются вопросы поражения нервной системы вирусом SARS-CoV-2 (далее – COVID-19). Первый обзор неврологических проявлений проведен L. Мао и соавт. [23, 26] у пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19, находившихся в больнице г. Ухань. Согласно материалам, представленным L. Мао и соавт., из 214 пациентов у 88 (41,1%) было тяжелое течение заболевания, у 126 (58,9%) – легкое или средней тяжести. Неврологическая симптоматика была выявлена у 78 (36,4%) из 214 пациентов и чаще отмечена при тяжелом течении (45,5% и 30,2%). В этой же группе чаще развивались церебральные инсульты (5,7% и 0,8%), нарушения сознания (14,8% и 2,4%) и поражение мышц (19,3% и 4,8%). В целом, если обобщить имеющиеся на текущий момент публикации, то можно выделить три варианта поражения нервной системы при COVID-19: поражение ЦНС, поражение периферической нервной системы и поражение мышечной системы.

Сегодня хорошо известно, что вирус SARS-CoV-2 вызывает тяжелые формы заболевания у пожилых лиц и у пациентов, имеющих отягощенный анамнез (метаболический синдром, ожирение, сахарный диабет) [27, 28]. По мнению экспертов, это связано с предшествующей возрастзависимой митохондриальной дисфункцией, играющей важную роль в патогенезе этих заболеваний [27, 29, 30]. Недавние исследования показали, что вирус SARS-CoV-2 способен вызывать и существенно усугублять митохондриальную дисфункцию, оказывая комплексное патологическое действие: прямое повреждение внутренней мембраны митохондрий, нарушение функционирования ферментов дыхательной цепи, повышение выработки активных форм кислорода с вторичным повреждением митохондриальных мембран, гиперстимуляцию иммунного ответа, ведущую, с одной стороны, к цитокиновому шторму, а с другой – к истощению пула предшественников макроэргов [27, 31–35].

К симптомам COVID-19, традиционно рассматриваемым в структуре синдрома общей инфекционной интоксикации, при этом возможно связанным с поражением ЦНС, относятся гипертермия (более 90% случаев), повышенная утомляемость (45%), головная боль (8–70%), головокружение (до 20% случаев). Гипертермия является частым симптомом в структуре синдрома общей инфекционной интоксикации при острых респираторных заболеваниях, однако при COVID-19 отмечается низкая эффективность применения жаропонижающих средств, что характеризует преимущественно центральный генез гипертермии. Клиническая картина поражения ЦНС при COVID-19 включает нарушение обоняния (5–98% случаев), нарушение вкусовой чувствительности (6–89%), дисфонию (28%), дисфагию (19%), количественные и качественные нарушения сознания (3–53%), астенический синдром (50%), менее 3% случаев – нарушение зрения, слуха, атаксия, судорожный приступ, инсульт.

Рассмотрим одно из таких клинических проявлений поражения центральной нервной системы.

Астенический синдром является одним из наиболее частых среди длительно существующих симптомокомплексов у пациентов, перенесших COVID-19 [17, 36, 37],



нередко наблюдается в течение >100 дней после первоначального инфицирования [17, 38]. Как у пациентов трудоспособного возраста со среднетяжелым течением COVID-19, так и у пожилых пациентов астенический синдром может возникать уже в дебюте заболевания в одинаковом проценте случаев – 63,3 [17, 38, 39]. У 1/2 пациентов моложе 70 лет астенические проявления отмечаются через 1 месяц от начала заболевания, у 40% – через 2 месяца [17, 40]. Особенно тяжелая и выраженная астения наблюдается у 55% пациентов старше 70 лет, перенесших COVID-19 [17, 41]. Когнитивные нарушения (КН) наряду с быстрой утомляемостью или общей слабостью относятся к частым проявлениям по результатам онлайн-опроса 4182 пациентов, перенесших COVID-19; 85,1% исследуемых имели КН, описывая их как «туман в голове» [17, 42]. При подробном анализе КН выявлено, что чаще всего у пациентов наблюдались снижение концентрации внимания (74,8%), трудности при выполнении интеллектуальной работы (64,9%), нарушение управляющих функций (57,6%), проблемы в принятии решений (54,1%) и замедленность мышления (49,1%) [17, 42]. Нарушение внимания является одним из пяти наиболее частых проявлений перенесенного COVID-19, отмечается почти у 44% пациентов [17, 43]. Анализ данных 431 051 пациента, перенесшего COVID-19, из Биобанка Великобритании обнаружил, что только один фактор инфицирования COVID-19 является статистически значимым для последующего развития КН [17, 44], при этом механизмы и патогенетические процессы данных расстройств не до конца понятны.

Новая коронавирусная инфекция COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, наряду с поражением дыхательной системы может приводить, как уже отмечалось ранее, к вовлечению центральной и периферической нервной системы и мышечной системы. Имеется связь между тяжестью COVID-19 и выраженностью и частотой неврологических нарушений. Выраженные неврологические расстройства преимущественно осложняют тяжелое течение COVID-19 и могут проявляться ОНМК.

В связи с вышеизложенными особенностями инфекции представлен обзор применения лекарственного средства Цитофлавин, где в ряде фундаментальных исследований показано, что повышение устойчивости клеток и митохондрий к гипоксии при активации анаэробного окисления сукцината обусловлено тем, что именно процесс анаэробного образования сукцината обеспечивает протекание ряда ферментативных реакций в цикле трикарбоновых кислот и в дыхательной цепи, несмотря на отсутствие кислорода. При этом скорости тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования при окислении сукцината намного выше, чем при окислении пировата [45, 46]. Представленные данные свидетельствуют о важной роли анаэробного образования сукцината при аноксических и гипоксических состояниях, а также об активации окисления сукцината в условиях гипоксии. Отсюда следует, что в качестве средств поддержания энергетики животных клеток в условиях кислородного голодания при аноксии и гипоксии целесообразно использовать субстраты, способные участвовать в анаэробном образовании сукцината, тогда как в гипоксических условиях имеет смысл использовать собственно сукцинат [45, 47].

Воспаление и гипоксия приводят к активации иммунных клеток и высвобождению последними новой порции медиаторов (цитокиновый шторм) вследствие формирования неконтролируемой положительной обратной связи между воспалением и гипоксией [45, 48]. Нейтрофилы являются ключевыми эффекторными клетками врожденного иммунитета, быстро синтезируемыми для защиты хозяина

от вторжения патогенов. Нейтрофилы могут «убивать» патогенные микроорганизмы внутриклеточно, путем фагоцитоза, или внеклеточно, путем дегрануляции и высвобождения внеклеточных ловушек нейтрофилов. Порочный круг вызывает разрушение тканей в очаге воспаления с одновременным распространением гипоксического эквивалента реакции на соседние ткани (некий вариант масс-эффекта). Таким образом, гипоксия по мере прогрессирования приобретает системный характер, охватывая весь организм в целом. Цепь дальнейших событий может выглядеть как продолжение ответа на гипоксию. Следовательно, патогенез COVID-19 может быть рассмотрен в цепи событий: 1 – внедрение возбудителя в альвеолярные клетки II типа легких; 2 – развитие диффузного альвеолярного повреждения; 3 – уменьшение площади «дышащих» альвеол; 4 – диффузное уплотнение легких; 5 – гипоперфузия в капиллярах легких, выраженное полнокровие капилляров межальвеолярных перегородок, сладжи эритроцитов; 6 – внутрибронхиальные, внутрибронхиоларные и интраальвеолярные кровоизлияния; 7 – уменьшение диффузии кислорода в системный кровоток; 8 – гипоксемия и гипоксия клеток эндотелия ветвей легочных артерий и вен; 9 – гиперфибриногенемия и организация тромбов; 10 – воспаление; 11 – цитокиновый шторм; 12 – активация Т-клеток, макрофагов; 13 – манифестация воспаления, усугубление локальной гипоксии; 14 – генерализация расстройств гемодинамики, гемостаза, ухудшение доставки кислорода; 15 – генерализация гипоксии клеток различных органов; 16 – полиорганная недостаточность; 17 – летальный исход. Очевидно, что, начиная со второго этапа, вся патогенетическая цепочка носит явную гипоксическую направленность и все структурно-метаболические повреждения являются прямым или косвенным следствием гипоксии. В зависимости от глубины кислородного голодания различают гипоксию и аноксию. На уровне митохондрий состояния гипоксии и аноксии различаются по степени восстановления дыхательных переносчиков.

На коррекции митохондриальной дисфункции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, как на потенциальной терапевтической мишени сконцентрировано внимание многих исследователей [27, 49].

С целью коррекции КН и устранения астенических проявлений инфекции COVID-19 оправданный интерес представляет препарат Цитофлавин.

Цитофлавин представляет собой комбинацию двух метаболитов (янтарной кислоты и рибоксина) и двух коферментов – витаминов (рибофлавина – витамина B₂ и никотинамида – витамина PP). Это метаболический цитопротектор, антигипоксикант, антиоксидант и энергокорректор, активизирующий энергообразование и дыхание в клетках, восстанавливающий активность факторов антиоксидантной защиты организма, повышающий способность клеток утилизировать глюкозу и кислород, стимулирующий синтез белка внутри клеток, через шунт Робертса способствующий ресинтезу в нейронах гамма-аминомасляной кислоты и участвующий в процессе быстрой утилизации жирных кислот. Благодаря этим эффектам происходят улучшение коронарного и мозгового кровотока, стабилизация метаболической активности центральной нервной системы, восстановление интеллектуально-мнестических функций, сознания, регресс расстройств чувствительности и нарушений рефлекторной деятельности [50, 51]. Использование Цитофлавина в острейшем периоде ИИ способствует более полному восстановлению нарушенных неврологических функций [1, 52–54]. Необходимо отметить, что у лекарственного средства Цитофлавин есть



потенцирование сахароснижающего действия противодиабетических препаратов у пациентов, получающих многокомпонентную гипогликемическую терапию.

Проведен анализ большого количества исследований по использованию Цитофлавина в разные периоды ИИ. Так, в одном из них – многоцентровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, включающем 300 пациентов в остром периоде ИИ, основная группа принимала Цитофлавин в дозе 10 мл/сут в течение 10 дней, контрольная группа – плацебо. Одновременно все пациенты получали АСК (100 мг/сут) и индивидуально подобранную антигипертензивную терапию. В основной группе достоверно улучшились память, речь и другие когнитивные функции, наблюдалась более значимая (по сравнению с группой плацебо) положительная динамика неврологического статуса. В другом исследовании прием Цитофлавина способствовал более быстрому восстановлению неврологических функций и снижению степени инвалидизации после перенесенного инсульта [1, 54]. Оптимальным представляется «ступенчатое» назначение Цитофлавина, когда в течение 10–15 дней используется парентеральная форма препарата, а затем – пероральная в течение не менее 25 дней.

По данным А.И. Федина и соавт. (2005), было проведено исследование 600 пациентов с ИИ, целью которого являлась оценка эффективности применения Цитофлавина в качестве метаболического нейропротектора в терапии пациентов с ИИ в остром периоде при поступлении в клинику вне периода «терапевтического окна» в первые 6–24 часа от начала развития заболевания. Проведенное клиническое исследование показало, что при назначении Цитофлавина на фоне базисной терапии в период от 6 до 24 часов от начала развития острого нарушения мозгового кровообращения летальность пациентов в группе в период наблюдения до 120 суток достоверно снижается в 1,9 раза по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо-терапию. Детальное исследование показало, что назначение Цитофлавина в ранние сроки в период 6–12 часов от начала развития инсульта, но позднее «терапевтического окна», на фоне базисной терапии достоверно снижает в 2,4 раза трехнедельную летальность (с 11,7% до 4,8%) по сравнению с плацебо. При более позднем назначении Цитофлавина в период с 12–24 часов от начала инсульта летальность в группе пациентов также снижается в 1,8 раза (с 17,1% до 9,6%). Установлено, что при назначении препарата в период от 6–12 часов от начала развития инсульта Цитофлавин снижает летальность не только в остром, но и в раннем восстановительном периоде в 2,0 раза в сравнении с группой пациентов, получавших плацебо-базисную терапию. В то же время при позднем назначении препарата в период от 12 до 24 часов от начала развития инсульта летальность пациентов в раннем восстановительном периоде до 120 суток снизилась только в 1,7 раза по сравнению с группой, получавшей плацебо-базисную терапию. В процессе лечения у лиц, получавших Цитофлавин (к 21-м суткам от начала лечения), наблюдалась положительная динамика неврологической очаговой симптоматики в обеих группах, однако достоверные отличия отмечались только в отдаленном периоде на 120-е сутки от начала развития ИИ. В ходе клинического исследования было установлено значительное уменьшение числа пациентов с наиболее тяжелыми формами поражения нервной системы (афатическими расстройствами, дизартрией, гемипарезом) в группе с проведением терапии Цитофлавином, в сравнении с группой пациентов, получавших плацебо-терапию.

В период 2010–2014 гг. на базах региональных сосудистых центров РФ (Москва, Санкт-Петербург, Тверь, Ульяновск, Кировск и Краснодар) провели мультицентровое рандомизированное сравнительное проспективное клинико-инструментальное исследование по применению Цитофлавина при ИИ. В соответствии с критериями включения и исключения были отобраны 373 пациента. Результат исследования позволил сделать вывод о том, что назначение Цитофлавина приводит к лучшей и опережающей группе сравнения динамике неврологического, функционального и когнитивного статуса ($p < 0,05$). У тяжелых пациентов, у которых при госпитализации определялось значение ≥ 16 баллов по шкале NIHSS, длительная терапия Цитофлавином (в течение 20 дней) способствовала достоверно лучшей динамике, чем 10-дневные инфузии. Клинических различий у нетяжелых пациентов (< 14 баллов по шкале NIHSS в 1-е сутки инсульта) между 10- и 20-дневными курсами Цитофлавина не зарегистрировано. Сказанное выше свидетельствует о необходимости назначения персонализированной энергокорректирующей антиоксидантной терапии, особенно при тяжелом инсульте.

Открытое рандомизированное контролируемое исследование, проведенное на базе первичного сосудистого центра БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1» (сравнительный анализ динамики восстановления функциональной активности пациентов, оцененной по шкалам Ривермид, Рэнкина, Бартел), показало, что включение препарата Цитофлавин в дозы 10 и 20 мл/сут в комплексную медикаментозную терапию пациентов с ИИ в остром периоде достоверно способствует регрессу неврологического дефицита, улучшает повседневную активность и, следовательно, улучшает функциональную независимость в повседневной жизни, доказан дозозависимый эффект применения Цитофлавина: применение препарата в дозе 20 мл/сут приводит к более быстрому регрессу неврологической симптоматики в период стационарного лечения, а также к более высоким показателям повседневной активности и функциональной независимости пациентов, что имеет большое значение для эффективности последующей реабилитации [55].

Недавно опубликованные результаты научно-исследовательской работы по оценке перспективы применения сукцинатов при тяжелом течении новой коронавирусной инфекции показали, что Цитофлавин увеличивает потребление и утилизацию глюкозы и кислорода за счет активации аэробного и анаэробного окисления, что стабилизирует энергетический потенциал нейронов в условиях ишемии [56, 57].

В проспективное сравнительное открытое исследование по оценке нейроцитопротективной терапии с использованием препарата Цитофлавин были включены 1450 пациентов, перенесших инфаркт головного мозга и рандомизированных на группу терапии Цитофлавином 10 мл/сут и группу базисной терапии. Динамика когнитивных функций по шкале MoCA показала более выраженное улучшение выполнения зрительно-конструктивных навыков, памяти и ориентации у пациентов группы терапии Цитофлавином по сравнению с группой базисной терапии. Полученные результаты позволили сделать вывод о том, что Цитофлавин способствует повышению эффективности реабилитации пациентов, нормализации когнитивных функций, улучшению психоэмоционального состояния. По данным А.Е. Терешина и соавт., изучена эффективность курсового внутривенного введения Цитофлавина в сочетании со стандартной программой реабилитации постковидного синдрома



для коррекции астенического синдрома, одним из механизмов которого является митохондриальная дисфункция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, на базе отделения реабилитации СПб ГБУЗ «Николаевская больница» с июня по октябрь 2020 г. Полученные в результате исследования данные свидетельствуют о том, что добавление курсового внутривенного введения комплексного метаболического препарата Цитофлавин в схему постковидной реабилитации позволяет существенно улучшить ее результаты. Внутривенные инфузии Цитофлавина позволяют достоверно повышать реабилитационный потенциал, способствуют купированию депрессии и астенизации, а также повышают толерантность к физическим нагрузкам. В качестве основных механизмов действия Цитофлавина могут рассматриваться восполнение дефицита предшественников АТФ и коррекция митохондриальной дисфункции, развивающейся при коронавирусной инфекции. Это позволяет рекомендовать Цитофлавин к включению в базовые схемы комплексной реабилитации пациентов, перенесших COVID-19, с целью повышения эффективности всего реабилитационного процесса за счет повышения его энергообеспеченности.

Следует обратить внимание на то, что использование Цитофлавина регламентируется нормативными правовыми актами, касающимися системы здравоохранения РФ: приказом Минздрава России от 22.01.2016 № 36н «Об утверждении требований к комплектации лекарственными препаратами и медицинскими изделиями упаковок и наборов для оказания скорой медицинской помощи», приказом Минздрава России от 29.12.2012 № 1740н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга». Цитофлавин включен в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2017 г. (распоряжение Правительства России от 28.12.2016 № 2885-р).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, по результатам проведенного анализа отечественной и зарубежной литературы показаны высокая частота и полиморфность симптомов поражения ЦНС, а также важная роль сосудистого поражения головного мозга и нейродегенерации в патогенезе COVID-19.

По данным проведенных исследований, установлен выраженный клинический эффект при включении Цитофлавина в терапию ИИ, что проявлялось уменьшением летальных исходов, сокращением периода госпитализации, а также более быстрым восстановлением сознания, неврологического статуса. Полученные результаты позволили сделать вывод о том, что Цитофлавин способствует повышению эффективности реабилитации пациентов, нормализации когнитивных функций, улучшению психоэмоционального состояния. Авторы заключили, что препарат Цитофлавин рационально включать в комплексную программу реабилитации с учетом клинической симптоматики пациента. Большинство исследователей оптимальной признана ступенчатая схема назначения Цитофлавина при цереброваскулярных заболеваниях и их последствиях.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Zakharov V.V., Kalimeeva E.Yu. *Neuroprotective therapy in the acute and recovery periods of ischemic stroke*. 2017. (in Russian)
2. Faizulin E.R. *Rehabilitation of patients with cerebral ischemic stroke in late recovery period at the outpatient stage* (PhD Thesis). Sciences. Irkutsk, 2009. (in Russian)
3. Gusev E.I., Skvortsova V.I., Stakhovskaya T.V. Epidemiology of stroke in Russia. *Journal of Neurology and Psychiatry*. S.S. Korsakov. Application "Stroke". 2003;8:4–9. (in Russian)
4. Zakharov V.V. Treatment of ischemic stroke. *Russian medical journal*. 2006;14(4):242–246. (in Russian)
5. Stakhovskaya L.V., Klochikhina O.A., Bogatyreva M.D., Chugunova S.A. Analysis of the epidemiological indicators of recurrent strokes in the regions of the Russian Federations (according to the results of the territorial population register 2009–2014). *Consilium Medicum*. 2016;18(9): 8–11. (in Russian)
6. Stakhovskaya L.V., Klochikhina O.A., Bogatyreva M.D., Kovalenko V.V. Epidemiology of stroke in Russia according to the results of the territorial-population register (2009–2010). *Journal of Neurology and Psychiatry them. S.S. Korsakov*. 2013;113(5):4–10. (in Russian)
7. Parfenov V.A., Khasanova D.R. *Ischemic stroke*. M.: MIA, 2012. (in Russian)
8. Lee W., Hwang S.H., Choi H. The association between smoking or passive smoking and cardiovascular diseases using a Bayesian hierarchical model: based on the 2008–2013 Korea Community Health Survey. *Epidemiol. health*. 2017;39:e2017026. (in Russian)
9. Hippisley-Cox J., Coupland C., Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. *BMJ*. 2017;357:j2099. (in Russian)
10. Shin J., Choi Y., Kim S.W. Cross-level interaction between individual socioeconomic status and regional deprivation on overall survival after onset of ischemic stroke: National health insurance cohort sample data from 2002 to 2013. *J. Epidemiol.* 2017;27:381–388. (in Russian)
11. Song T., Pan Y., Chen R. Is there a correlation between socioeconomic disparity and functional outcome after acute ischemic stroke? *PLOS One*. 2017;12(7):e0181196. (in Russian)
12. Damulin I.V., Parfenov V.A., Skoromets A.A., Yakhno N.N. *Circulatory disorders in the head and spinal brain. Diseases of the nervous system. Guide for doctors T. 1*. M.: Medicine, 2005:232–303. (in Russian)
13. Parfenov V.A. Prevention of recurrent ischemic stroke. *Russian Medical Journal*. 2008;16(12):1694–1699. (in Russian)
14. Kiprensky Yu.V., Kadykov A.S., Kiprensky A.Yu. Treatment and prevention of patients with cardioembolic ischemic stroke. *Neurology and rheumatology. Supplement to Consilium Medicum*. 2014;1:33–38. (in Russian)
15. Suslova E.Yu., Vakhnina N.V. Management of patients in early recovery period of a stroke. *Medical advice*. 2014;18:6–11. (in Russian)
16. Zakharov V.V., Vakhnina N.V. Peculiarities of management of patients with post-stroke cognitive impairments. *Atmosfera. Nervous diseases*. 2011;3:14–20. (in Russian)
17. Ekusheva E.V., Voitenkov V.B., Rizakhanova O.A. The effectiveness of Cytoflavin in the complex therapy of patients with COVID-19. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(12):33–39. Available at: <https://doi.org/10.17116/jnevro20211212133>. (in Russian)
18. Desforges M., Coupance A.L., Dubeau P. Human coronaviruses and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? *Viruses*. 2019;12(1):14–20. Available at: <https://doi.org/10.3390/v12010014>
19. Buzhdygan T.P., DeOre B.J., Baldwin-Leclair A. The SARS-CoV-2 spike protein alters barrier function in 2D static and 3D microfluidic in-vitro models of the human blood – brain barrier. *Neurobiology of Diseases*. 2020;146:105131. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.105131>
20. Mori I. Transolfactory neuroinvasion by viruses threatens the human brain. *Acta Virologica*. 2015;59:338–349. Available at: https://doi.org/10.4149/av_2015_04_338
21. Singh A.K., Bhushan B., Maurya A. Novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) and neurodegenerative disorders. *Dermatologic Therapy*. 2020;33(4):13591. Available at: <https://doi.org/10.1111/dth.13591>
22. Yuki K., Fujiogi M., Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: a review. *Clinical Immunology*. 2020;215:108427. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108427>
23. Gusev E.I., Martynov M.Yu., Boyko A.N., Voznyuk I.A., Lasch N.Yu., Sivertseva S.A., Spirin N.N., Shamalov N.A. Novel coronavirus infection (COVID-19) and damage to the nervous system: mechanisms of neurological disorders, clinical manifestations, organization of neurological care. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(6):7–16. Available at: <https://doi.org/10.17116/jnevro20201200617>. (in Russian)
24. Baig A.M., Khaleeq A., Ali U., Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11(7):995–998. Available at: <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00122>
25. Li Y.C., Bai W.Z., Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV-2 may be at least partially responsible for the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020;92:552–555. Available at: <https://doi.org/10.1002/jmv.25728>
26. Mao L., Jin H., Wang M., Hu Y., Chen S., He Q., Chang J., Hong C., Zhou Y., Wang D., Miao X., Li Y., Hu B. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;e201127. Available at: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>
27. Tereshin A.E., Kiryanova V.V., Reshetnik D.A. Correction of mitochondrial dysfunction in the complex rehabilitation of patients after COVID-19. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(8):25–29. Available at: <https://doi.org/10.17116/jnevro202112108125>. (in Russian)
28. Holder K., Reddy P.H. The COVID-19 Effect on the Immune System and Mitochondrial Dynamics in Diabetes, Obesity, and Dementia. *Neuroscientist*. 2020. Available at: <https://doi.org/10.1177/1073858420960443>
29. Fernández-Ayala D., Navas P., López-Lluch G. Age-related mitochondrial dysfunction as a key factor in COVID-19 disease. *Exp Gerontol*. 2020. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.exger.2020.111147>
30. Nunn A., Guy G., Brysch W. SARS-CoV-2 and mitochondrial health: implications of lifestyle and ageing. *Immun Ageing*. 2020;17(1):33. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12979-020-00204-x>
31. Bartscher J., Cappellano G., Omori A. Mitochondria: In the Cross Fire of SARS-CoV-2 and Immunity. *iScience*. 2020;23(10):101631. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101631>
32. Gibellini L., De Biasi S., Paolini A. Altered bioenergetics and mitochondrial dysfunction of monocytes in patients with COVID-19 pneumonia. *EMBO Mol Med*. 2020;12(12):e13001. Available at: <https://doi.org/10.15252/emmm.202013001>
33. Shenoy S. Coronavirus (Covid-19) sepsis: revisiting mitochondrial dysfunction in pathogenesis, aging, inflammation, and mortality. *Inflamm Res*. 2020;69(11):1077–1085. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00011-020-01389-z>
34. Gatti P., Ilatamhi H.S., Todkar K., Germain M. Mitochondria Targeted Viral Replication and Survival Strategies-Prospective on SARS-CoV-2. *Front Pharmacol*. 2020;11:578599. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32982760/#affiliation-2>. doi:<https://doi.org/10.3389/fphar.2020.578599>
35. Gvozdkakova A., Klauco F., Kucharska J., Sumbalova Z. Is mitochondrial bioenergetics and coenzyme Q10 the target of a virus causing COVID-19? *Bratislav Lek Listy*. 2020;121(11):775–778. Available at: https://doi.org/10.4149/BLL_2020_126



36. Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Perelman C. More than 50 Longterm effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *MedRxiv*. 2021;2021.01.27.21250617. Available at: <https://doi.org/10.1101/2021.01.27.21250617>
37. Townsend L., Dyer A.H., Jones K. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS One*. 2020;15(11):e0240784. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240784>
38. Desai A.D., Boursiquot B.C., Melki L., Wan E.Y. Management of arrhythmias associated with COVID-19. *Current Cardiology Reports*. 2020;23(1):2. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11886-020-01434-7>
39. Kanjwal K., Jamal S., Kichloo A., Grubb B.P. New-onset postural orthostatic tachycardia syndrome following coronavirus disease 2019 infection. *The Journal of Innovation in Cardiac Rhythm Management*. 2020;11(11):4302–4304. Available at: <https://doi.org/10.19102/icrm.2020.111102>
40. Carvalho-Schneider C., Laurent E., Lemaignan A. Follow-up of adults with non-critical COVID-19 two months after symptoms' onset. *Clinical Microbiol and Infection*. 2021;27(2):258–263. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.052>
41. Annweiler C., Sacco G., Salles N. National French survey of Coronavirus disease (COVID-19) symptoms in people aged 70 and over. *Clinical Infectious Diseases*. 2021;72(3):490–494. Available at: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa792>
42. Sudre C.H., Murray B., Varsavsky T. Attributes and predictors of long COVID. *Nature Medicine*. 2021;27(4):626–631. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01292-y>
43. Hellmuth J., Barnett T.A., Asken B.M. Persistent COVID-19-associated neurocognitive symptoms in non-hospitalized patients. *The Journal of Neurovirology*. 2021;27(1):191–195. Available at: <https://doi.org/10.1007/s13365-021-00954-4>
44. Batty G.D., Deary I.J., Luciano M. Psychosocial factors and hospitalisations for COVID-19: Prospective cohort study based on a community sample. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2020;89:569–578. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.06.021>
45. Orlov Yu.P., Afanasiev V.V., Khilenko I.A. Prospects for succinates under hypoxic conditions during COVID-19. doi: 10.37489/0235-2990-2021-66-1-2-66-75. (in Russian)
46. Scholz R., Thurman R.G., Williamson J.R., Chance B., Bücher T. Flavin and pyridine nucleotide oxidation-reduction changes in perfused rat liver. I. Anoxia and subcellular localization of fluorescent flavoproteins. *J Biol Chem*. 1969;244(9):2317–2324.
47. Lukyanova L.D. *Signaling mechanisms of hypoxia*. Moscow: RAN. 2019; 215 p. (in Russian)
48. Lodge K.M., Cowburn A.S., Li W., Condliffe A.M. The Impact of hypoxia on neutrophil degranulation and consequences for the host. *Int J Mol Sci*. 2020;21(4):1183. doi: 10.3390/ijms21041183
49. Ouyang L., Gong J. Mitochondrial-targeted ubiquinone: A potential treatment for COVID-19. *Med Hypotheses*. 2020;144:110161. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110161>
50. Sazonov I.E., Kudinov A.A., Fedotova E.P. Study of the dose-dependent effect of cytoflavin in the treatment of the acute period of ischemic stroke. 2017. doi: 10.17116/jnevro20171172164-67. (in Russian)
51. Rummyantseva S.A., Kovalenko A.A., Silina E.V., Stupin V.A., Kabaeva E.N., Chichanovskaya L.V., Nazarov M.V., Tsukurova L.A., Burenichev D.V., Golikov K.V., Salnikov M.V., Belova L.A., Mashin V.V., Mazina N.K., Zhilina E.A., Kolotik-Kameneva O.Yu., Sherman M.A. Efficiency of complex antioxidant energy correction of different duration in the treatment of cerebral infarction (results of a multicenter randomized study). *Magazine neurology and psychiatry. S.S. Korsakov*. 2015;115:8:45–52. (in Russian)
52. Yudenkova O., Zhukov V. Application of Cytoflavin during the first hours of development of acute cerebrovascular ischemia. *Doctor*. 2006;5: 67–70. (in Russian)
53. Agafina A., Kovalenko A., Rummyantseva S. Efficiency neurometabolic protector Cytoflavin in patients with ischemic stroke in the early recovery period (multicenter randomized research). *Doctor*. 2006;1:60–65. (in Russian)
54. Muratov F.Kh., Shermukhamedova F.K., Batotsyrenov B.V., Kharitonova T.V. Multimodal action Cytoflavin in acute cerebral stroke that developed against the background of metabolic syndrome. *Journal neurology and psychiatry. S.S. Korsakov*. 2016;116(12):44–47. (in Russian)
55. Sazonov I.E. The use of cytoflavin in reperfusion therapy of ischemic stroke. *Neurology and Psychiatry*. 2017;2:64–67. (in Russian)
56. Shapovalov K.G., Tsydenpilov G.A., Lukyanov S.A. Prospects for the use of succinates in severe cases of coronavirus infections. Available at: medi.ru/info/26500/. (in Russian)
57. Kovalchuk V.V. Therapeutic options for improving cognitive function, psycho-emotional state and quality life of patients after a stroke. *Journal of Neurology and Psychiatry. S.S. Korsakov*. 2015;115(12):92–97. (in Russian)