

Роль новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в прогрессировании и развитии сосудистых заболеваний головного мозга.

Грамотный выбор средств патогенетической терапии – залог успеха лечения и профилактики.

Взгляд специалиста из «красной зоны»

Ковальчук В.В.

Центр медицинской реабилитации СПб ГБУЗ «Городская больница №38 им. Н.А. Семашко», Санкт-Петербург
Россия, 196602, Санкт-Петербург, г. Пушкин, Госпитальная ул., 7/2 литер А

COVID-19 ухудшает течение цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), в том числе хронической ишемии головного мозга (ХИГМ). Препарат Актовегин давно и широко применяется в лечении ХИГМ, обладает антиоксидантным и эндотелиопротективным эффектом. Целесообразно изучить влияние терапии данным препаратом на клинические проявления ХИГМ у пациентов, перенесших COVID-19.

Цель исследования – оценить эффективность Актовегина в лечении ХИГМ у пациентов, перенесших COVID-19.

Пациенты и методы. В исследование было включено 440 пациентов (234 женщины и 206 мужчин), перенесших COVID-19 и страдающих ХИГМ, средний возраст которых составил 67,8 года (от 54 до 85 лет). Все пациенты были разделены на две группы по 220 человек (1-я группа – получавшие, 2-я – не получавшие Актовегин). Все пациенты наблюдались в течение 90 дней, их состояние оценивалось по выраженности клинических проявлений ХИГМ с помощью специальных шкал и опросников.

Результаты и обсуждение. Через 90 дней наблюдения в 1-й группе пациентов частота жалоб на когнитивные нарушения, расстройство сна, головокружение, астению, нарушения эмоционального состояния и головную боль была достоверно ниже, чем во 2-й группе ($p < 0,05$). Средние показатели по Краткой шкале оценки психического статуса, по Монреальской шкале оценки когнитивных функций, по субъективной шкале оценки астении, по Шкале оценки субъективных характеристик сна Шпигеля улучшились значимо больше в 1-й группе пациентов, чем во 2-й ($p < 0,05$). Отсутствие нарушений качества жизни и их минимальная выраженность наблюдались в 1-й группе у 77,9%, во 2-й группе – у 33,7% ($p < 0,001$). Статистически значимые различия между группами пациентов наблюдались и в отношении нормализации эмоционального состояния по данным Шкалы Уэйкфилда и Шкалы Спилбергера–Ханина.

Заключение. На основе наблюдательного исследования отмечена эффективность Актовегина в лечении основных клинических проявлений ХИГМ у пациентов, перенесших COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19; лечение; сосудистые заболевания головного мозга; хроническая ишемия головного мозга; когнитивные нарушения; Актовегин.

Контакты: Виталий Владимирович Ковальчук; vikoal67@mail.ru

Для ссылки: Ковальчук ВВ. Роль новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в прогрессировании 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

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'

Kovalchuk V.V.

*Saint Petersburg Centre of Medical Rehabilitation, N.A. Semashko City Hospital Thirty Eight, Saint Petersburg,
7/2, Gospitalnaya St., liter A, Town of Pushkin, Saint Petersburg 196602, Russia*

COVID-19 worsens the course of cerebrovascular diseases (CVD), including chronic cerebral ischaemia (CCI). The Actovegin drug, which has long been widely used in CCI treatment, has an antioxidant and endothelium protective effect. It makes sense to study the effect of Actovegin therapy on the clinical manifestations of CCI in patients with a recent experience of COVID-19.

Objective: to evaluate Actovegin efficacy in the treatment of CCI in patients with a recent experience of COVID-19.

Patients and methods. The study included 440 patients (234 female; 206 male) with a recent experience of COVID-19, suffering from CCI, their average age being 67.8 years (from 54 to 85 years). All patients were broken down into two groups of 220 people (the patients in Group 1 were administrated Actovegin, the ones in Group 2 – were not). All patients were followed up for 90 days; their condition was assessed by the severity of clinical manifestations of CCI, using special scales and questionnaires.

Results and discussion. After 90 days of follow-up, the frequency of complaints of cognitive impairment, sleep disorder, dizziness, fatigue, emotional disorders, and headache in Group 1 was significantly lower than in Group 2 ($p < 0.05$). According to Mini-Mental State Examination (MMSE), the Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20), and Spiegel Sleep Questionnaire (SSQ), the average indicators improved significantly more in Group 1 than in Group 2 ($p < 0.05$). The absence of quality of life impairment and their minimal severity were observed in Group 1 in 77.9%; in Group 2 – in 33.7% ($p < 0.001$). Statistically significant differences between the groups of patients were also observed in relation to emotional state recovery according to the Wakefield Questionnaire and the Spielberger State Trait Anxiety inventory.

Conclusion. The observational study demonstrated the efficacy of Actovegin in the treatment of main clinical manifestations of CCI in patients with recent COVID-19 experience.

Keywords: COVID-19; treatment; cerebrovascular diseases; chronic cerebral ischaemia; cognitive impairment; Actovegin.

Contacts: Vitaly Vladimirovich Kovalchuk; vikoval67@mail.ru

For reference: 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

Одной из наиболее острых медико-социальных проблем современного общества уже в течение года являются новая коронавирусная инфекция – COVID-19 – и поиски путей адекватного ведения пациентов с данным заболеванием и его осложнениями. В конце 2019 г. были зарегистрированы первые случаи COVID-19 и выявлен ее возбудитель – SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), представляющий собой оболочечный одноцепочечный РНК-вирус, который может передаваться от человека к человеку [1]. С COVID-19 ассоциировано развитие таких неврологических заболеваний, как острая некротическая геморрагическая энцефалопатия, менингиты и энцефалиты, лейкоэнцефалопатия, сосудистые заболевания головного мозга, острые заболевания периферической нервной системы (синдром Гийена–Барре, синдром Миллера Фишера) [2–7].

Наиболее распространенными заболеваниями нервной системы, развивающимися или прогрессирующими на фоне COVID-19, являются сосудистые заболевания головного мозга (СЗГМ), как острые, так и хронические. К основным причинам возможного развития и прогрессирования СЗГМ у пациентов, перенесших COVID-19, относятся [8–10]:

- 1) вызванные инфекционным процессом нарушения реологических свойств крови, а также коагулопатии, которые, в свою очередь, способствуют тромбоцитарным нарушениям и нарушениям факторов свертывания крови;
- 2) наблюдающийся при COVID-19 выраженный цитокиновый шторм;
- 3) развитие гипоксии различных органов, включая головной мозг;
- 4) 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).

Одним из ведущих механизмов развития сосудистых нарушений при COVID-19 является эндотелиальная дисфункция [11], на фоне которой нередко развиваются вторичные осложнения (синдром диссеминированного внут-

рисосудистого свертывания – ДВС-синдром; артериальные и венозные тромбозы и тромбоземболии), существенно усугубляющие течение COVID-19 и способные привести к смерти пациента [9, 12]. Вирус провоцирует развитие оксидативного стресса и энергодефицита в органах и тканях, включая головной мозг. COVID-19 способствует более быстрому развитию и более тяжелому течению хронических СЗГМ, о чем свидетельствуют и наш собственный опыт, и результаты ряда исследований [12–17].

Патогенетическая терапия хронической ишемии головного мозга (ХИГМ) у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, должна быть направлена на коррекцию эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса, энергодефицита. Новых эффективных препаратов для лечения COVID-19 и прогрессирующих на его фоне хронических ЦВЗ не разработано. Поэтому необходимо рассмотреть возможности применения препаратов, известных в неврологической практике. В российской практике для лечения ХИГМ широко применяется препарат Актовегин (депротеинизированный гемодериват крови телят). Известно, что Актовегин обладает антиоксидантным и нейропротективным действием [18–21]. Данный препарат стимулирует функцию эндотелиальной синтазы оксида азота, что обеспечивает эндотелиопротективный эффект. Было показано, что Актовегин оказывает положительное влияние на реологические свойства эритроцитов, способствует увеличению зон активации нейрональных структур головного мозга и улучшает микроциркуляцию в головном мозге [22]. В связи с этим представляется целесообразным изучение эффективности и безопасности применения препарата Актовегин в лечении ХИГМ у пациентов, перенесших COVID-19.

Цель исследования – оценить эффективность препарата Актовегин в лечении ХИГМ у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию.

Пациенты и методы. В исследование было включено 440 пациентов (234 женщины и 206 мужчин), перенесших COVID-19 и страдающих ХИГМ, средний возраст которых составил 67,8 года (от 54 до 85 лет). Все пациенты были разделены на две группы по 220 человек (1-я группа – получавшие, 2-я – не получавшие Актовегин), которые были стандартизированы по различным показателям, таким как воз-

раст, пол, стадия ХИГМ и степень тяжести течения COVID-19, степень поражения легочной ткани, распространенность нарушений отдельных высших мозговых функций (ВМФ), а также проводимые виды и методы медикаментозной, физической и психотерапевтической реабилитации (принцип matched-controlled). Сравнительная характеристика исследуемых групп представлена в табл. 1.

Актовегин назначали в следующих дозировках по схеме:

- 800 мг в/в капельно N 2,
- затем 400 мг в/в капельно N 10,
- затем по 400 мг (2 таблетки) 3 раза в день (2,5 мес).

Исследование продолжалось 90 сут, включало три визита пациентов к врачу: 1-й визит (исходный) – до начала терапии; 2-й визит – через 1 мес после начала терапии; 3-й визит (заключительный) – через 90 сут после начала терапии. У всех пациентов до лечения и на фоне лечения проводилась оценка следующих характеристик:

- 1) клинические симптомы ХИГМ (когнитивные нарушения – КН, несистемное головокружение, снижение работоспособности, расстройство сна, головная боль);
- 2) астенический синдром, который оценивался по Субъективной шкале оценки астении (The Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20) [23];
- 3) качество сна, которое определялось с помощью Шкалы оценки субъективных характеристик сна Шпигеля [24];
- 4) психоэмоциональное состояние, которое оценивалось по Шкале самооценки депрессии Уэйкфилда [25] и Шкале тревожности Спилбергера–Ханина [26];
- 5) когнитивные функции, которые определялись по Краткой шкале оценки психического статуса (Mini-mental State Examination, MMSE) [27] и Монреальской шкале оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment test, MoCA) [28];
- 6) качество жизни пациентов, определяемое с помощью профиля влияния болезни (Sickness Impact Profile, SIP) [29, 30].

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов, получавших (1-я группа) и не получавших (2-я группа) Актовегин, n (%)
Table 1. Comparative characteristics of patients who received (Group 1) and did not receive (Group 2) Actovegin, n (%)

Показатель	1-я группа (n=220)	2-я группа (n=220)	p
Пол:			
женщины	117 (53,2)	117 (53,2)	1,000
мужчины	103 (46,8)	103 (46,8)	
Средний возраст, годы	68,6	67,0	0,802
Стадия ХИГМ:			
I	84 (38,2)	89 (40,5)	0,753
II	116 (52,7)	107 (48,6)	0,622
III	20 (9,1)	24 (10,9)	0,865
Степень тяжести течения COVID-19:			
легкая	25 (11,4)	27 (12,3)	0,886
средняя	172 (78,2)	176 (80,0)	0,771
тяжелая	23 (10,4)	17 (7,7)	0,697
Степень поражения легочной ткани (согласно результатам КТ-исследования):			
КТ1	14 (6,4)	17 (7,7)	0,821
КТ2	145 (65,9)	134 (60,9)	0,458
КТ3	41 (18,6)	48 (21,8)	0,661
КТ4	20 (9,1)	21 (9,6)	0,954
Нарушение отдельных ВМФ:			
ориентация во времени	170 (77,3)	161 (73,2)	0,579
ориентация в пространстве	148 (67,3)	152 (69,1)	0,753
восприятие	194 (88,2)	201 (91,4)	0,655
концентрация внимания	177 (80,5)	172 (78,2)	0,798
память	203 (92,3)	205 (93,2)	0,931
речь	128 (58,2)	117 (53,2)	0,488
беглость речи	144 (65,5)	130 (59,1)	0,387
чтение	106 (48,2)	106 (48,2)	1,000
письмо	143 (65,0)	148 (67,3)	0,723
копирование	77 (35,0)	89 (40,5)	0,404
соединение цифр и букв	133 (60,5)	144 (65,5)	0,437
зрительно-конструктивные/исполнительные навыки	172 (78,2)	163 (74,1)	0,456
называние	73 (33,2)	67 (30,5)	0,668
абстракция	181 (82,3)	189 (85,9)	0,622
отсроченное воспроизведение	198 (90,0)	204 (92,7)	0,720
Выполняли дыхательную гимнастику	220 (100,0)	220 (100,0)	1,000
Получали массаж	67 (30,5)	84 (38,2)	0,267
Проходили мягкотканную мануальную терапию	26 (11,8)	20 (9,1)	0,701
Проходили иглорефлексотерапию	41 (18,6)	46 (20,9)	0,751
Проходили психотерапию	58 (26,4)	58 (26,4)	1,000
Получали гипотензивную терапию	188 (85,5)	178 (80,9)	0,487
Получали антиагреганты и антикоагулянты	220 (100,0)	220 (100,0)	1,000
Получали противовирусные препараты	220 (100,0)	220 (100,0)	1,000
Получали антибиотикотерапию	176 (80,0)	172 (78,2)	0,898
Получали НПВП	55 (25,0)	45 (20,5)	0,501
Получали стероидные гормоны	193 (87,7)	196 (89,1)	0,901
Получали ингибиторы интерлейкина 6	9 (4,1)	11 (5,0)	0,922
Получали противомаларийные препараты (гидроксихлорохин)	64 (29,1)	69 (31,4)	0,772

Примечание. КТ – компьютерная томография; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.
Note. CT – computed tomography; NSAIDs – nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Критерии включения пациентов в исследование: 1) диагноз ХИГМ с нейровизуализационным подтверждением поражения головного мозга (лейкоареоз, ишемические кисты, атрофия вещества головного мозга); 2) наличие хотя бы двух из пяти следующих жалоб: головная боль, головокружение, шум в голове, снижение работоспособности (головная боль, головокружение, шум в голове учитываются, если они отмечаются постоянно или не реже одного раза в неделю; снижение работоспособности фиксируется, если это существенно сказывается на повседневной жизни и/или профессиональной деятельности пациента и данная жалоба наблюдается не менее чем в течение последних 3 мес); 3) наличие подтвержденного методом полимеразной цепной реакции идентифицированного вируса SARS-CoV-2; 4) наличие, согласно результатам КТ-исследования, признаков вирусной пневмонии; 5) наличие астенического состояния согласно Субъективной шкале оценки астении MFI-20; 6) наличие умеренных и выраженных нарушений сна согласно Шкале оценки субъективных характеристик сна Шпигеля; 7) наличие выявленной с помощью Шкалы Уэйкфилда депрессии любой степени выраженности;

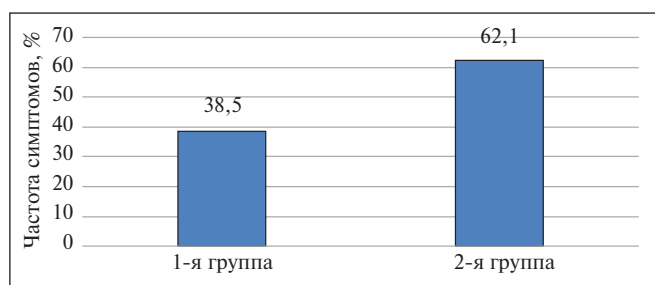


Рис. 1. Частота встречаемости субъективных симптомов ХИГМ, протекающей на фоне COVID-19, на 90-й день терапии в зависимости от применения Актовегина.

Различия между группами значимы, $p < 0,01$

Fig. 1 The degree of symptoms incidence in CCI patients with recent COVID-19 experience, on the 90th day of therapy, depending on the use of Actovegin.

The difference between the groups is significant, $p < 0.01$

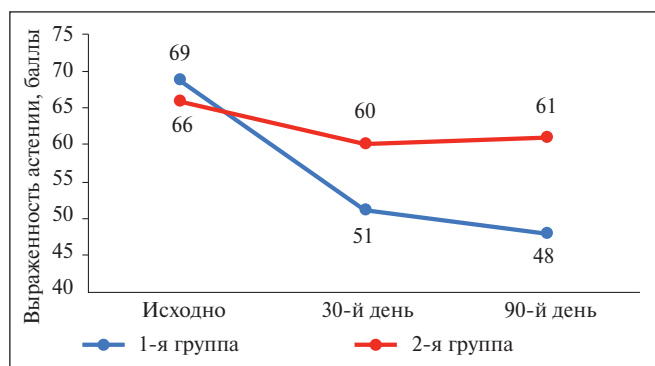


Рис. 2. Выраженность астении, согласно Шкале оценки астении MFI-20, в зависимости от применения Актовегина.

Различия между группами значимы, $p < 0,01$

Fig. 2. The severity of fatigue, according to the Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20), depending on the use of Actovegin.

The difference between the groups is significant, $p < 0.01$

сти; наличие выявленной с помощью Шкалы тревожности Спилберга–Ханина реактивной (ситуативной) и/или личностной тревожности умеренной и высокой степени выраженности; 8) наличие выявленных с помощью шкал MMSE и MoCA КН любой степени выраженности; 9) качество жизни по Шкале профиля влияния болезни (Sickness Impact Profile) > 55 баллов.

Критерии невключения пациентов в исследование: 1) наличие инсульта в анамнезе; 2) наличие грубых двигательных или сенсорных дефектов либо иных нарушений, которые потенциально могут затруднить оценку первичных или вторичных переносных; 3) наличие других клинически значимых неврологических и психических заболеваний.

Настоящее исследование является проспективным сравнительным и открытым. Исследование проводилось с 11.05.2020 г. по 31.12.2020 г. в условиях «красной зоны» Центра медицинской реабилитации Санкт-Петербургской больницы №38 им. Н.А. Семашко, сотрудники которого, равно как сотрудники, введенные в штатное расписание на время перепрофилирования Центра в инфекционный стационар (врачи, медицинские сестры, инструкторы ЛФК, младшие медицинские сестры), оказали существенную помощь автору исследования при его проведении.

Статистический анализ результатов исследования проводился с использованием пакета программ SPSS 18.0. Для сравнения качественных признаков и процентных соотношений использовались критерий независимости качественных (категориальных) признаков χ^2 , точный критерий Фишера и коэффициент неопределенности. Наличие зависимости между изучаемыми признаками признавалось, когда уровень значимости различий составлял $p < 0,05$. При частоте изучаемого события менее 5 наблюдений в одной из ячеек таблицы использование критерия χ^2 признавалось некорректным и требовалось использование точного критерия Фишера.

Результаты. Частота встречаемости основных субъективных симптомов ХИГМ к 90-му дню исследования среди пациентов, получавших Актовегин (1-я группа), была ниже и составляла 38,5%, а среди пациентов 2-й группы – 62,1% ($p < 0,01$; рис. 1).

На 30-й день терапии средний показатель астенизации, согласно Субъективной шкале оценки астении MFI-20, в 1-й группе снизился на 18 баллов, в то время как во 2-й группе – на 9 баллов (в 2 раза меньше; $p < 0,01$). Через 3 мес от начала терапии в 1-й группе показатель астении снизился еще на 3 балла, а во 2-й группе он, напротив, повысился на 1 балл (рис. 2).

Следующим важным моментом при ведении пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, является нормализация сна, который в значительной степени нарушается на фоне данного заболевания. Применение Актовегина в статистически значимой степени способствовало нормализации сна. Данная закономерность особенно ярко проявилась в течение 1-го месяца терапии, по окончании которого в 1-й группе сон статистически значимо улучшился. Так, средний общий балл по Шкале оценки субъективных характеристик сна Шпигеля в данной группе пациентов увеличился на 7 баллов, в то время как во 2-й группе соответствующий показатель увеличился на 2 балла. К концу 3-го месяца средний общий балл среди

пациентов 1-й группы достиг 22 баллов, что соответствует здоровому сну, во 2-й группе — 17 баллов, что свидетельствует об умеренных нарушениях сна у этих пациентов ($p < 0,05$; рис. 3).

Применение Актовегина у пациентов с ХИГМ, протекающей на фоне новой коронавирусной инфекции, оказалось эффективным и в отношении когнитивных функций и эмоционального состояния. Так, в 1-й группе пациентов, согласно анализу по шкале MMSE, КН легкой степени выраженности и их отсутствие наблюдались у 59,1% пациентов, а среди больных 2-й группы — у 35,0% ($p < 0,01$; табл. 2). В то же время деменция тяжелой степени наблюдалась у 3,2% пациентов 1-й группы и у 20,45% больных 2-й группы ($p < 0,05$; см. табл. 2).

По шкале MoCA в 1-й группе пациентов наблюдалась статистически значимая динамика улучшения состояния когнитивных функций — общий средний балл к концу 1-го месяца терапии повысился на 3 балла, в то время как в контрольной группе — на 1 балл (рис. 4). К концу 3-го месяца терапии средний балл в 1-й группе увеличился еще на 1 балл, а во 2-й группе в течение последних 2 мес динамики в состоянии когнитивных функций не наблюдалось. В 1-й группе состояние когнитивных функций в течение 3 мес исследования улучшилось на 4 балла, а во 2-й группе — на 1 балл ($p < 0,05$; см. рис. 4).

Использование Актовегина в статистически значимой степени способствует нормализации всех исследуемых когнитивных функций (табл. 3, 4). Наибольшее влияние применение данного препарата оказало на нормализацию и улучшение реализации зрительно-конструктивных/исполнительных навыков, ориентации, памяти и внимания.

По шкале MMSE в 1-й группе пациентов выраженное улучшение ориентации в пространстве наблюдалось у 85,1%, ориентации во времени — у 71,8%, памяти — у 72,4%, концентрации внимания — у 67,2% пациентов. Среди пациентов 2-й (контрольной) группы перечисленные улучшения наблюдались реже и были зафиксированы у 50,0% ($p < 0,001$), 43,5% ($p < 0,001$), 43,4% ($p < 0,001$) и 39,0% ($p < 0,01$) соответственно (см. табл. 3).

По шкале MoCA в 1-й группе выраженное улучшение выполнения зрительно-конструктивных навыков наблюдалось у 82,0% пациентов, памяти — у 75,4%, ориентации — у 74,1%. Среди пациентов 2-й (контрольной) группы представленные нарушения наблюдались реже и были зафиксированы у 49,7% ($p < 0,001$), 43,0% ($p < 0,001$) и 47,8% ($p < 0,01$) соответственно (см. табл. 4).

Статистически значимые различия между группами пациентов наблюдались в отношении нормализации эмоционального состояния. Депрессия по Шкале Уэйкфилда среди пациентов 1-й группы отсутствовала в 68,7% случаев, во 2-й группе — в 51,7% случаев ($p < 0,05$; табл. 5).

При наличии депрессии в 1-й группе легкая ее степень наблюдалась у 76,8% пациентов, тяжелая степень — у 5,8%, во 2-й группе аналогичные показатели составили 44,3 и 19,8% ($p < 0,001$ и $p < 0,05$ соответственно; см. табл. 5).

Актовегин в статистически значимой степени снижает уровень тревожности пациентов с ХИГМ, протекающей на фоне COVID-19, что особенно проявилось в отношении реактивной (ситуационной) тревоги.

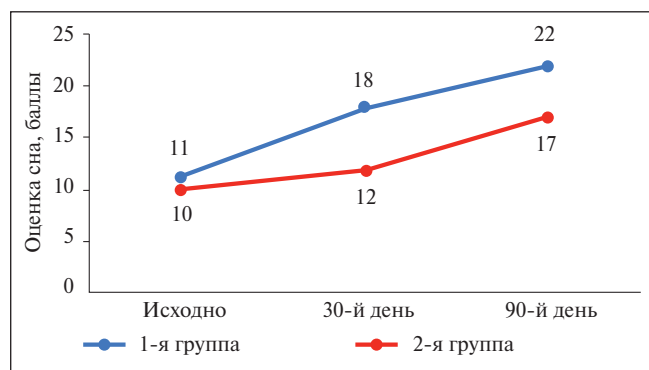


Рис. 3. Состояние сна пациентов по Шкале оценки сна Шпигеля, в зависимости от применения Актовегина (в баллах). Различия между группами значимы, $p < 0,05$

Fig. 3. The sleep status of patients according to the Spiegel Sleep Questionnaire (SSQ), depending on the use of Actovegin. The difference between the groups is significant, $p < 0.05$

Таблица 2. Распределение пациентов по степени выраженности КН по шкале MMSE в зависимости от применения Актовегина, n (%)

Table 2. Distribution of patients by cognitive impairment severity, measured by MMSE, depending on the use of Actovegin, n (%)

Выраженность КН	1-я группа (n=220)	2-я группа (n=220)
Отсутствуют	38 (17,3)*	17 (7,7)*
Легкие КН	92 (41,8)*	60 (27,3)*
Деменция легкой степени	41 (18,6)	53 (24,1)
Деменция умеренной степени	42 (19,1)	45 (20,45)
Деменция тяжелой степени	7 (3,2)*	45 (20,45)*

Примечание. Различия между группами статистически значимы, * — $p < 0,05$.
Note. The difference between the groups is statistically significant, * — $p < 0.05$.

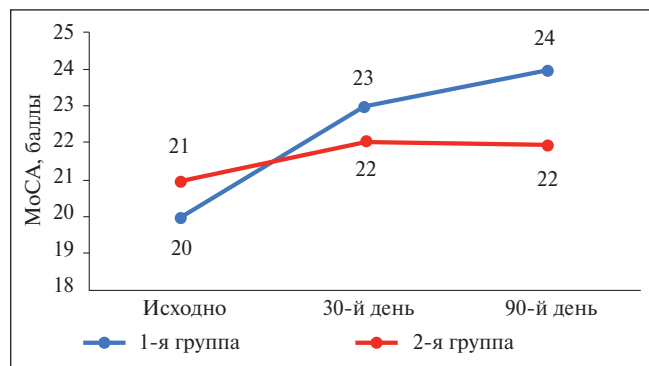


Рис. 4. Состояние когнитивных функций, согласно шкале MoCA, в зависимости от применения Актовегина. Различия между группами значимы, $p < 0,05$

Fig. 4. The state of cognitive functions, according to the MoCA scale, depending on the use of Actovegin. The difference between the groups is significant, $p < 0.05$

Низкий уровень ситуационной тревожности (нормальные значения) в 1-й группе отмечался у 70,0% пациентов, во 2-й группе – у 38,6% ($p < 0,01$); высокая степень выраженности тревоги не наблюдалась ни у одного пациента в терапевтической (1-й) группе и у 24,5% в контрольной (2-й) группе ($p < 0,05$; табл. 6).

Как мы видим, очень низкая степень тревожности чаще встречается среди пациентов, не получавших Актовегин (см. табл. 6). Однако очень низкая степень тревожности (< 12 баллов по Шкале тревожности Спилбергера–Ханина), напротив, характеризует выраженное нарушение эмоционального состояния, поскольку отражает наличие у пациента выраженной депрессии и состояния с крайне низким уровнем мотивации.

В 1-й группе отсутствие нарушений качества жизни и их минимальная выраженность наблюдались у 77,9% пациентов, во 2-й группе – у 33,7% ($p < 0,001$; рис. 5). Напротив, выраженные и грубые нарушения качества жизни отмечали 9,3% пациентов в 1-й группе и 22,4% – во 2-й ($p < 0,05$; см. рис. 5).

В 1-й группе отсутствие нарушений физических характеристик качества жизни, таких как уход за телом, перемещение, функциональная мобильность, и их минимальная выраженность наблюдались у 75,5% больных, во 2-й группе – у 32,3% ($p < 0,001$). Выраженные и грубые нарушения данных составляющих качества жизни отмеча-

ли 10,9% пациентов 1-й группы и 24,1% – 2-й группы ($p < 0,05$; табл. 7).

Отсутствие нарушений психосоциальных аспектов качества жизни (эмоциональность, социальное взаимодействие, инициативность, энергичность поведения, общение) и их минимальная выраженность отмечались у 81,4% пациентов 1-й группы и у 38,6% больных 2-й группы ($p < 0,001$); выраженные и грубые нарушения данных составляющих качества жизни наблюдалось соответственно у 6,8 и 17,3% пациентов ($p < 0,05$; см. табл. 7).

В группе пациентов, получавших Актовегин, отсутствие нарушений бытовых характеристик качества жизни (работа, сон, отдых, досуг, питание, ведение домашнего хозяйства) и их минимальная выраженность наблюдались у 76,8% больных, в контрольной группе данный показатель составляет 30,5% ($p < 0,001$). Выраженные и грубые нарушения данных составляющих качества жизни отмечали 10,5% пациентов в 1-й группе и 25,9% – во 2-й группе ($p < 0,05$; см. табл. 7).

Обсуждение. Ведение пациентов с ХИГМ направлено на профилактику инсульта и предупреждение прогрессирования хронической цереброваскулярной патологии. Лечение ХИГМ включает медикаментозную коррекцию имеющихся сердечно-сосудистых факторов (гипертонической болезни, атеросклероза, мерцательной аритмии,

Таблица 3. *Распределение пациентов в соответствии с улучшением различных ВМФ (по шкале MMSE) в зависимости от применения Актовегина, n (%)¹*

Table 3. *Distribution of patients in accordance with the improvement of various higher cerebral functions (on the MMSE scale) depending on the use of Actovegin, n (%)¹*

Показатель	1-я группа	2-я группа
Ориентация во времени	122 (71,8)*	70 (43,5)*
Ориентация в пространстве	126 (85,1)*	76 (50,0)*
Восприятие	125 (64,4)***	96 (47,8)***
Концентрация внимания	119 (67,2)*	67 (39,0)*
Память	147 (72,4)*	89 (43,4)*
Речь	99 (77,3)	84 (71,8)
Выполнение трехэтапной команды	92 (53,5)***	67 (41,1)***
Чтение	91 (85,8)**	70 (66,0)**
Письмо	113 (79,0)***	101 (68,2)***
Копирование	61 (79,2)***	60 (67,4)***

Примечание. ¹Число пациентов, имеющих нарушение того или иного когнитивного показателя на момент начала исследования, представлено в табл. 1. Различия между группами статистически значимы: * – $p < 0,001$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,05$.

Note. ¹The number of patients with an impairment of a particular cognitive indicator at the start of the study is shown in Table 1. The difference between the groups is statistically significant: * – $p < 0,001$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,05$.

Таблица 4. *Распределение пациентов в соответствии с улучшением различных ВМФ (по шкале MoCA) в зависимости от применения Актовегина, n (%)¹*

Table 4. *Distribution of patients in accordance with the improvement of various higher cerebral functions (on the MoCa scale), depending on the use of Actovegin, n (%)¹*

Показатель	1-я группа	2-я группа
Тест «соединение цифр и букв»	117 (88,0)**	97 (67,4)**
Зрительно-конструктивные/исполнительные навыки	141 (82,0)*	81 (49,7)*
Называние	46 (63,0)***	32 (47,8)***
Память	153 (75,4)*	88 (43,0)*
Внимание	108 (61,0)***	77 (44,8)***
Речь	97 (75,8)***	70 (59,8)***
Беглость речи	102 (70,8)***	76 (58,5)***
Абстракция	126 (69,6)***	100 (52,9)***
Отсроченное воспроизведение	124 (62,6)***	100 (49,0)***
Ориентация	126 (74,1)**	77 (47,8)**

Примечание. ¹Число пациентов, имеющих нарушение того или иного когнитивного показателя на момент начала исследования, представлено в табл. 1. Различия между группами статистически значимы: * – $p < 0,001$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,05$.

Note. ¹The number of patients with an impairment of a particular cognitive indicator at the start of the study is shown in Table 1. The difference between the groups is statistically significant: * – $p < 0,001$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,05$.

сахарного диабета), соблюдение здорового образа жизни (отказ от курения и злоупотребления алкоголем, достаточная физическая активность, поддержание нормальной массы тела, сбалансированная диета), когнитивный тренинг и применение препаратов, действие которых направлено на улучшение когнитивных функций [22]. Одним из таких препаратов является Актовегин, широко используемый в российской практике. Результаты представленного исследования согласуются с данными других авторов, которые отмечают эффективность и безопасность применения этого препарата при хронических ЦВЗ [31]. Российские исследования, включавшие пациентов с ХИГМ и сосудистыми КН, продемонстрировали эффективность Актовегина в отношении улучшения памяти и внимания, психоэмоционального состояния, снижения выраженности астении и нормализации сна [32–35]. Авторы зарубежных исследований также показали эффективность и безопасность применения Актовегина в лечении пациентов с ЦВЗ и КН разной степени выраженности, включая деменцию [36–38].

COVID-19 может провоцировать развитие и ухудшать течение сердечно-сосудистых болезней и ЦВЗ [39–43]. У пациентов с ХИГМ после перенесенной новой коронавирусной инфекции может наблюдаться прогрессирование сосудистого поражения головного мозга, развитие инсультов. В связи с этим адекватное лечение COVID-19 у пациентов с ХИГМ, эффективная профилактика и лечение осложнений, реабилитация больных данной категории являются в сегодняшней клинической практике весьма актуальными задачами [44, 45]. Одним из основных критериев эффективного ведения пациентов с ХИГМ, протекающей, прогрессирующей или развивающейся на фоне новой коронавирусной инфекции, является обеспечение патогенетической терапии, включая вышеперечисленные принципы лечения ХИГМ.

Таблица 5. *Распределение пациентов по наличию депрессии и ее выраженности в зависимости от применения Актовегина (согласно шкале Уэйкфилда), n (%)*

Table 5. *Distribution of patients by the presence of depression and its severity, depending on the use of Actovegin (according to the Wakefield Questionnaire), n (%)*

Показатель	1-я группа	2-я группа
Отсутствие депрессии	151 (68,7)**	114 (51,7)**
Наличие депрессии	69 (31,3)	106 (48,3)
Итого...	220 (100,0)	220 (100,0)
Степень депрессии при ее наличии:		
легкая	53 (76,8)*	47 (44,3)*
средняя	12 (17,4)**	38 (35,9)**
тяжелая	4 (5,8)**	21 (19,8)**
всего	69 (100,0)	106 (114)

Примечание. Различия между группами статистически значимы: * – $p < 0,001$; ** – $p < 0,05$.

Note. The difference between the groups is statistically significant: * – $p < 0,001$; ** – $p < 0,05$.

Заключение. Согласно результатам представленного исследования, терапия Актовегином способствует в статистически значимой степени снижению выраженности и распространенности проявлений ХИГМ, активизации пациентов, нормализации их сна, значительному улучшению когнитивных функций, 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

Таблица 6. *Распределение пациентов по наличию ситуационной тревожности и ее выраженности в зависимости от применения Актовегина (согласно Шкале тревожности Спилберга–Ханина), n (%)*

Table 6. *Distribution of patients by the presence of state anxiety and its severity, depending on the use of Actovegin (according to the Spielberger State Trait Anxiety inventory), n (%)*

Степень выраженности тревожности	1-я группа (n=220)	2-я группа (n=220)
Очень низкая	15 (6,8)**	50 (22,7)**
Низкая	154 (70,0)*	85 (38,6)*
Умеренная	51 (23,2)	31 (14,1)
Высокая	0**	54 (24,5)**
Всего...	220 (100,0)	220 (100,0)

Примечание. Различия между группами статистически значимы: * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,05$.

Note. The difference between the groups is statistically significant: * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,05$.

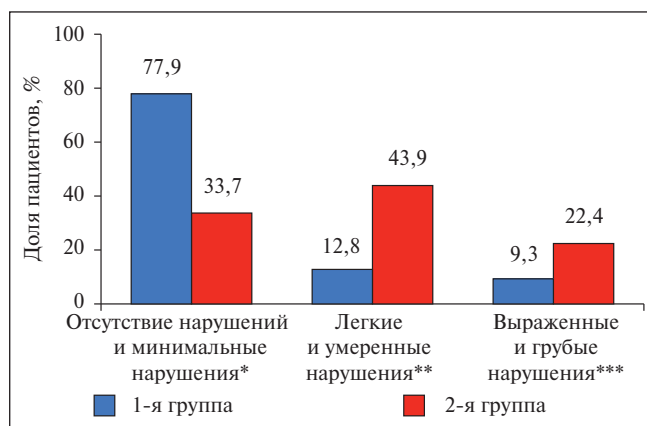


Рис. 5. *Качество жизни в соответствии с профилем влияния болезни (Sickness Impact Profile) в зависимости от применения Актовегина. Различия между группами значимы:*

* – $p < 0,0001$; ** – $p < 0,001$; *** – $p < 0,05$

Fig. 5. *Quality of life in accordance with the Sickness Impact Profile, depending on the use of Actovegin.*

The difference between the groups is significant: * – $p < 0,0001$; ** – $p < 0,001$; *** – $p < 0,05$

Таблица 7. *Распределение пациентов по степени выраженности физических, психосоциальных, бытовых аспектов качества жизни в группах с применением Актовегина и без него в соответствии с профилем влияния болезни (Sickness Impact Profile), n (%)*

Table 7. *Distribution of patients according to the severity of physical, psychosocial, and personal autonomy aspects of the quality of life in groups with and without Actovegin in accordance with the Sickness Impact Profile, n (%)*

Аспекты качества жизни	Отсутствие нарушений и минимальные нарушения		Выраженные и грубые нарушения	
	1-я группа (n=220)	2-я группа (n=220)	1-я группа (n=220)	2-я группа (n=220)
Физические	166 (75,5)*	71 (32,3)*	24 (10,9)**	53 (24,1)**
Психосоциальные	179 (81,4)*	85 (38,6)*	15 (6,8)**	38 (17,3)**
Бытовые	169 (76,8)*	67 (30,5)*	23 (10,5)**	57 (25,9)**

Примечание. Различия между группами статистически значимы: * – $p < 0,001$; ** – $p < 0,05$.

Note. The difference between the groups is statistically significant: * – $p < 0.001$; ** – $p < 0.05$.

к привычной жизни. Повышенная тревожность широко распространена среди пациентов, перенесших COVID-19, и в значительной степени препятствует проведению адекватной терапии, реабилитации, а также ухудшает качество жизни пациентов, в связи с чем снижение уровня тревожности пациентов на фоне применения Актовегина имеет существенное значение в комплексном их лечении.

Ограничениями данного исследования служат его наблюдательный характер, отсутствие рандомизации

и плацебо-контроля, однако проведение плацебоконтролируемых исследований крайне сложно в условиях пандемии. Результаты проведенного исследования невозможно сопоставить с данными других исследований, поскольку не найдено публикаций по этой теме. Учитывая положительные результаты представленного исследования, целесообразно проведение дальнейших исследований по применению препарата Актовегин у пациентов с ХИГМ, перенесших COVID-19.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Щелканов МЮ, Попова АЮ, Дедков ВГ и др. История изучения и современная классификация коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae). *Инфекция и иммунитет*. 2020;10(2):221-46. doi: 10.15789/2220-7619-NOI-1412 [Shchelkanov MYu, Popova AYU, Dedkov VG, et al. History of investigation and current classification of coronaviruses (Nidovirales: Coronaviridae). *Infektsiya i immunitet*. 2020;10(2):221-46. doi: 10.15789/2220-7619-NOI-1412 (In Russ.)].
- Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, et al. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: Imaging Features. *Radiology*. 2020;296:E119-E120. doi: 10.1148/radiol.2020201187
- Moriguchi T, Harii N, Goto J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis*. 2020 May;94:55-8. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.062. Epub 2020 Apr 3.
- Валикова ТА, Пугаченко НВ, Голикова НБ и др. Клинические проявления при энцефалите Бикерстаффа. *Бюллетень сибирской медицины*. 2011;(2):68-73. [Valikova TA, Pugachenko NV, Golikova NB, et al. Clinical manifestations in Bickerstaff encephalitis. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2011;(2):68-73 (In Russ.)].
- Ельчанинов АП, Журавлев ПВ, Амосова НВ и др. Энцефалит Бикерстаффа. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;(7):84-8. doi: 10.17116/jnevro20181187184 [Yel'chaninov AP, Zhuravlev PV, Amosova NV, et al. Bickerstaff encephalitis. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;(7):84-8. doi: 10.17116/jnevro20181187184 (In Russ.)].
- Gutierrez C, Mendez A, Rodrigo-Rey S, et al. Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology*. 2020. doi: 10.1212/WNL.0000000000009619. Epub 2020 April 17.
- Dinkin M, Gao V, Kahan J, et al. COVID19 presenting with ophthalmoparesis from cranial nerve palsy. *Neurology*. 2020 Aug 4;95(5):221-3. doi: 10.1212/WNL.0000000000009700. Epub 2020 May 1.
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1033-4. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0. Epub 2020 Mar 16.
- Kollias A, Kyriakoulis KG, Dimakakos E, et al. Thromboembolic Risk and Anticoagulant Therapy in COVID-19 Patients: Emerging Evidence and Call for Action. *Brit J Haematol*. 2020 Jun;189(5):846-7. doi: 10.1111/bjh.16727. Epub 2020 May 4.
- Ciceri F, Beretta L, Scandroglio A-M, et al. Microvascular COVID-19 Lung Vessels Obstructive Thromboinflammatory Syndrome (MicroCLOTS): An Atypical Acute Respiratory Distress Syndrome Working Hypothesis. *Crit Care Resusc*. 2020;22(2):95-7.
- Вознюк ИА, Ильина ОМ, Коломенцев СВ. COVID-19: Новые методы, актуальные рекомендации. *Вестник восстановительной медицины*. 2020;4(98):90-8. doi: 10.38025/2078-1962-2020-98-4-90-98 [Voznyuk IA, Il'ina OM, Kolomentsev SV. COVID-19: New Techniques, Relevant Recommendations. *Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny*. 2020;4(98):90-8. doi: 10.38025/2078-1962-2020-98-4-90-98 (In Russ.)].
- Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young. *N Engl J Med*. 2020;382(20):e60. doi: 10.1056/NEJMc2009787
- Liu W, Li H. COVID-19: Attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism. *ChemRxiv*. 2020. April 27. Available from: https://chemrxiv.org/articles/COVID19_Disease_ORF8_and_Surface_Glycoprotein_Inhibit_Heme_Metabolismby_Binding_to_Porphyrin/1938173 (accessed 12.05.2020).
- Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708-20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032. Epub 2020 Feb 28.
- Теплова НВ, Гришин ДВ. Коррекция эндотелиальной дисфункции при COVID-19. *Медицинский алфавит*. 2020;(22):56-9. doi: 10.33667/2078-5631-2020-22-56-59

- [Teplova NV, Grishin DV. Correction of endothelial dysfunction in COVID-19. *Meditsinskiy al'favit*. 2020;(22):56-9. doi: 10.33667/2078-5631-2020-22-56-59 (In Russ.)].
16. Lee M-H, Perl DP, Nair G, et al. Microvascular Injury in the Brains of Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Dec 30;NEJMc2033369. doi: 10.1056/NEJMc2033369. Online ahead of print.
17. Yaghi S, Ishida K, Torres J, et al. SARS-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System. *Stroke*. 2020 Jul;51(7):2002-11. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030335. Epub 2020 May 20.
18. Buchmayer F, Pleiner J, Elmlinger MW, et al. Actovegin: Biological Substance With Semicentennial History. *Farmateka*. 2012;6:20-7.
19. Густов АВ, Шмырев ВИ, Смирнов АА и др. Актовегин и инстенон в неврологической практике: Методические рекомендации. Нижний Новгород: НГМА; 2002. 68 с. [Gustov AV, Shmyrev VI, Smirnov AA, et al. *Aktovegin i instenon v neurologicheskoy praktike: Metodicheskiye rekomendatsii* [Actovegin and instenon in neurological practice: Methodological recommendations]. Nizhniy Novgorod: NGMA; 2002. 68 p. (In Russ.)].
20. Reichel H, Weiss C, Leichtweiss HP. [The effects of a blood extract on the oxygen uptake of isolated artificially perfused kidneys and skeletal muscles in rats]. *Arzneimittelforschung*. 1965;15:756-7 (In Germ).
21. Elmlinger MW, Kriebel M, Ziegler D. Neuroprotective and Anti-Oxidative Effects of the Hemodialysate Actovegin on Primary Rat Neurons in Vitro. *Neuromolecular Med*. 2011 Dec;13(4):266-74. doi: 10.1007/s12017-011-8157-7. Epub 2011 Oct 9.
22. Танащян ММ, Шабалина АА, Лагода ОВ и др. Мультимодальный подход к коррекции неврологических проявлений хронической ишемии мозга. *Терапевтический архив*. 2018;90(12):61-7. doi: 10.26442/00403660.2018.12.000010 [Tanashyan MM, Shabalina AA, Lagoda OV, et al. Multimodal approach to treatment of neurological complications of chronic brain ischemia. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2018;90(12):61-7. doi: 10.26442/00403660.2018.12.000010 (In Russ.)].
23. Smets EM, Garssen B, Bonke B, De Haes JC. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *Psychosom Res*. 1995 Apr;39(3):315-25. doi: 10.1016/0022-3999(94)00125-0
24. Полуэктов МГ. Инсомнии. В кн.: Сомнология и медицина сна: Национальное руководство. Москва: Медфорум; 2016. С. 298-318. [Poluektov MG. Insomnia. In: *Somnologiya i meditsina sna: Natsional'noye rukovodstvo* [Somnology and Sleep Medicine: National Guide]. Moscow: Medforum; 2016. P. 298-318 (In Russ.)].
25. Hickie I, Lloyd A, Wakefield D, Parker G. The psychiatric status of patients with the chronic fatigue syndrome. *Brit J Psychiatry*. 1990 Apr;156:534-40. doi: 10.1192/bjp.156.4.534
26. Карелин А. Большая энциклопедия психологических тестов. Москва: Эксмо; 2007. 416 с. [Karelin A. *Bol'shaya entsiklopediya psikhologicheskikh testov* [Big encyclopedia of psychological tests]. Moscow: Eksmo; 2007. 416 p. (In Russ.)].
27. Folstein M, Folstein S, McHugh P. «Mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975 Nov;12(3):189-98. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6
28. Nasreddine Z, Phillips N, Bacrdiran V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Apr;53(4):695-9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
29. Bergner M, Bobbitt R, Carter W, Gilson B. The Sickness Impact Profile: Development and Final Revision of a Health Status Measure. *Med Care*. 1981 Aug;19(8):787-805. doi: 10.1097/00005650-198108000-00001
30. Ковальчук ВВ, Хафизова ТЛ, Галкин АС. Применение нейрометаболической терапии в составе комплексной реабилитации пациентов после инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;(11):61-6. [Koval'chuk VV, Khafizova TL, Galkin AS. The use of neurometabolic therapy in the complex rehabilitation of patients after stroke. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;(11):61-6 (In Russ.)].
31. 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.)].
32. 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-psikhiiatrii-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 psikhiiatrii im. S.S. Korsakova. Spetsvypuski*. 2013;113(7-2):69-76. Available from: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiiatrii-im-s-s-korsakova-2/2013/7/031997-72982013728> (In Russ.)].
33. 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.)].
34. Остроумова ОД, Галеева НЮ, Первичко ЕИ. Коррекция когнитивных нарушений Актовегином у больных гипертонической болезнью. Больница — все для ЛПУ. *Медицинский алфавит*. 2012;(4):3-6. Доступно по ссылке: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18883322> [Ostroumova OD, Galeeva NYu, Pervichko EI. Correction of cognitive impairment with Actovegin in patients with essential hypertension. *Meditsinskiy al'favit*. 2012;(4):3-6. Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18883322> (In Russ.)].
35. 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.)].
36. Янсен В, Брукнер ГВ. Лечение хронической цереброваскулярной недостаточности с использованием драже Актовегин форте (двойное слепое плацебо-контролируемое исследование). *РМЖ*. 2002;(12-13):543-6. Доступно по ссылке: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/lechenie_hronicheskoy_cerebrovaskulyarnoy_nedostatochnosti_s_ispolzovaniem_drage_aktovegin_forte_dvoynoe_slepoe_placebo-kontroliruemoe_issledovanie/ [Yansen V, Brukner GV. Treatment of chronic cerebrovascular insufficiency using Actovegin forte pills (double-blind, placebo-controlled study). *RMZh*. 2002;(12-13):543-6. Available from: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/lechenie_hronicheskoy_cerebrovaskulyarnoy_nedostatochnosti_s_ispolzovaniem_drage_aktovegin_forte_dvoynoe_slepoe_placebo-kontroliruemoe_issledovanie/ (In Russ.)].
37. Guekht A, Skoog I, Edmondson 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/STROKEAHA.116.014321

38. 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
39. Бубнова МГ, Аронов ДМ. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания: от эпидемиологии до реабилитации. *Пульмонология*. 2020;30(5):688-99. doi: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-688-699 [Bubnova MG, Aronov DM. COVID-19 and cardiovascular disease: from epidemiology to rehabilitation. *Pul'monologiya*. 2020;30(5):688-99. doi: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-688-699 (In Russ.)].
40. 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.)].
41. 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
42. Bridwell R, Long B, Gottlieb M. Neurologic complications of COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2020 Jul;38(7):1549.e3-1549.e7. doi: 10.1016/j.ajem.2020.05.024. Epub 2020 May 16.
43. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, et al; CoroNerve Study Group. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry*. 2020 Oct;7(10):875-82. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30287-X. Epub 2020 Jun 25.
44. Stasi C, Fallani S, Voller F, Silvestri C. Treatment for COVID-19: An overview. *Eur J Pharmacol*. 2020 Dec 15;889:173644. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173644
45. 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

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
10.12.2020/23.01.2020/27.01.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

Ковальчук В.В. <https://orcid.org/0000-0002-1004-2162>