

Возможные подходы к терапии астенических и когнитивных нарушений при постковидном синдроме

Боголепова А.Н.^{1,2}, Осинковская Н.А.², Коваленко Е.А.^{1,2}, Махнович Е.В.^{1,2}

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ²ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва
¹Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ²Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10

Постковидный синдром может развиваться у всех пациентов, перенесших COVID-19, независимо от тяжести заболевания. Клиническая картина постковидного синдрома очень разнообразна, но наиболее распространенными являются астенические нарушения, тревожно-депрессивные расстройства (ТДР) и когнитивные нарушения (КН).

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность терапии астенических нарушений, ТДР и КН у больных, перенесших COVID-19, с применением Холитилина (холина альфосцерата) и комбинированного препарата Мексиг 6.

Пациенты и методы. В исследование было включено 100 пациентов в возрасте от 22 лет до 71 года, перенесших COVID-19 амбулаторно в среднем 5,4 мес назад. Критерием включения являлось наличие жалоб на нарушения когнитивных функций, утомляемость и эмоциональные расстройства. Обследование включало исследование неврологического статуса, использовались Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA), Батарея лобной дисфункции (FAB), Тест запоминания 10 слов, Субъективная шкала оценки астении (MFI-20), Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS). Все пациенты были разделены на две группы. Пациентам с преобладанием ТДР (оценка тревоги/депрессии по HADS ≥ 8 баллов; $n=50$) назначался Мексиг 6 по 1 таблетке 3 раза в день. Пациентам с КН (общий балл по MoCA ≤ 25 ; $n=50$) назначался холина альфосцерат в режиме 2 капсулы (800 мг) утром и 1 капсула (400 мг) в обед. Общая продолжительность наблюдения составила 60 дней.

Результаты и обсуждение. Снижение когнитивных функций по данным MoCA было выявлено у 58% пациентов, при этом в 28% случаев обследуемые не отмечали наличие КН ранее. ТДР были выявлены у 51% больных, астенические нарушения – у 100% обследованных. На фоне терапии Мексиг 6 было получено статистически значимое снижение всех симптомов астении (с $62,42 \pm 7,18$ до $52,32 \pm 16,36$ балла; $p < 0,05$). Большинство больных отмечали значительное увеличение активности, снижение чувства усталости, повышение концентрации внимания, увеличение работоспособности, физического самочувствия. Отмечено снижение выраженности ТДР, которые полностью регрессировали (у 42% больных) или стали субклиническими (у 48%; $p < 0,001$). Статистически значимо уменьшилась когнитивная дисфункция по тестам MoCA (с $26,60 \pm 1,31$ до $27,28 \pm 1,39$ балла; $p < 0,05$) и FAB (с $16,98 \pm 1,06$ до $17,20 \pm 0,90$ балла; $p < 0,05$).

У пациентов с умеренными КН на фоне терапии холина альфосцератом общий балл по шкале MoCA увеличился с $23,50 \pm 0,99$ до $26,36 \pm 1,34$ ($p < 0,001$), по FAB – с $16,02 \pm 0,91$ до $16,96 \pm 0,99$ ($p < 0,001$). Полный регресс КН отмечен у 74% больных ($p < 0,001$). У всех пациентов уменьшились ТДР ($p < 0,001$), снижалась выраженность астенических проявлений (общий балл по MFI-20 снизился с $42,28 \pm 10,73$ до $35,60 \pm 8,10$; $p < 0,001$).

Заключение. У пациентов, перенесших COVID-19, независимо от тяжести заболевания, часто возникают астенические нарушения, ТДР и КН, препаратами выбора для терапии которых могут быть Мексиг 6 и Холитилин.

Ключевые слова: COVID-19; постковидный синдром; когнитивные нарушения; депрессия; тревога; Мексиг 6; Холитилин.

Контакты: Анна Николаевна Боголепова; annabogolepova@yandex.ru

Для цитирования: Боголепова АН, Осинковская НА, Коваленко ЕА, Махнович ЕВ. Возможные подходы к терапии астенических и когнитивных нарушений при постковидном синдроме. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(4):88–93. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-4-88-93

Fatigue and cognitive impairment in post-COVID syndrome: possible treatment approaches

Bogolepova A.N.^{1,2}, Osinovskaya N.A.², Kovalenko E.A.^{1,2}, Makhnovich E.V.^{1,2}

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow;

²Federal Center of Brain and Neurotechnologies, FMBA of Russia, Moscow

11, Ostrovityanov St., Moscow 117997, Russia; 21, Ostrovityanov St., Build 10, Moscow 117997, Russia

Post-COVID syndrome can develop in all patients who have had COVID-19, regardless of the disease severity. Clinical manifestations post-COVID syndrome vary greatly, but the most common symptoms include fatigue, anxiety and depression disorders (ADDs), and cognitive impairment (CI).

Objective: to evaluate the efficacy and safety of Cholytilin (choline alfoscerate) and the combined drug MexiB 6 in patients with post-COVID syndrome and fatigue, ADDs, and CI.

Patients and methods. The study included 100 patients aged 22 to 71 years who have had COVID-19 5.4 months ago. Inclusion criterion: cognitive complaints, fatigue, and emotional disturbances. The evaluation included neurological exam, Montreal Cognitive Assessment Scale

(MoCA), Frontal Assessment Battery (FAB), 10-words list task, Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Study participants were divided into two groups. Patients who had ADDs (anxiety/depression level according to HADS ≥ 8 points; $n=50$) were prescribed with MexiB 6 (1 tablet three times per day). Patients with CI (mean MoCA score ≤ 25 points; $n=50$) were prescribed with Cholytilin (2 capsules (800 mg) in the morning and 1 capsule (400 mg) at lunchtime). The follow-up period was 60 days.

Results and discussion. According to MoCA scores, a decrease in cognition was observed in 58% of participants, while 28% did not notice CI earlier. ADDs were present in 51%, and fatigue – in 100% of patients. We observed a significant reduction in fatigue severity (from 62.42 ± 7.18 to 52.32 ± 16.36 points; $p < 0.05$) in patients prescribed with MexiB 6. The majority of patients noted a significant increase in physical activity, decreased fatigue, improvement of attention and physical well-being, and increased workplace efficiency. We also found a significant decrease in ADDs severity: ADDs either regressed completely (in 42% of participants) or became subclinical (in 48%; $p < 0.001$). CI severity also reduced according to mean MoCA (from 26.60 ± 1.31 to 27.28 ± 1.39 points; $p < 0.05$) and FAB (from 16.98 ± 1.06 to 17.20 ± 0.90 points; $p < 0.05$) scores. In a subgroup of patients with mild CI treated with Cholytilin mean MoCA (from 23.50 ± 0.99 to 26.36 ± 1.34 ; $p < 0.001$) and FAB (from 16.02 ± 0.91 to 16.96 ± 0.99 ; $p < 0.001$) scores significantly increased. Complete regression of CI was observed in 74% of participants ($p < 0.001$). We also found a decrease in ADDs ($p < 0.001$) and fatigue (mean MFI-20 scores decreased from 42.28 ± 10.73 to 35.60 ± 8.10 ; $p < 0.001$) severity in all study participants.

Conclusion. Patients who have had COVID-19, regardless of the disease severity, have a high prevalence of fatigue, ADDs and CI, and MexiB 6 and Cholytilin have a potential in their treatment.

Keywords: COVID-19; post-COVID syndrome; cognitive impairment; depression; anxiety; MexiB 6; Cholytilin.

Contact: Anna Nikolaevna Bogolepova; annabogolepova@yandex.ru

For reference: Bogolepova AN, Osinovskaya NA, Kovalenko EA, Makhnovich EV. Fatigue and cognitive impairment in post-COVID syndrome: possible treatment approaches. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021;13(4):88–93. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-4-88-93

Постковидный синдром был впервые определен T. Greenhalgh и соавт. [1] как заболевание, связанное с COVID-19 и продолжающееся более 3 нед после появления его симптомов. E.M. Amenta и соавт. [2], классифицируя проявления COVID-19, выделили остаточные симптомы, которые сохраняются после выздоровления от острой инфекции, органную дисфункцию, которая сохраняется после первоначального выздоровления, и новые симптомы или синдромы, которые развиваются после первоначальной бессимптомной или легкой инфекции. Заболеваемость постковидным синдромом в целом составляет 10–35%, в то время как для госпитализированных пациентов она может достигать 85% [3]. Очень важна возможность развития постковидного синдрома у пациентов с легкой формой заболевания или бессимптомным течением, что необходимо учитывать при ведении этих пациентов [4].

Клиническая картина постковидного синдрома очень разнообразна. Усталость – наиболее распространенный симптом после COVID, частота которого среди госпитализированных пациентов составляет от 17,5 до 72%, а длительность в некоторых случаях превышает 7 мес после начала болезни [5]. До 40% больных, госпитализированных с COVID-19, в течение 2–4 мес после выписки отмечают снижение толерантности к физической нагрузке [6]. Также у больных с постковидным синдромом могут отмечаться эмоциональные нарушения, такие как тревога и депрессия, выявляемые у 40% пациентов даже через 6 мес после COVID-19 [7]. Однако одним из крайне важных и инвалидирующих симптомов постковидного синдрома является развитие когнитивного дефицита, частота которого, по данным некоторых исследований, достигает 80% [7].

Существует большое количество теорий, объясняющих патогенез развития постковидных нарушений. Безусловно, одну из ведущих ролей играет дыхательная недостаточность с развитием гипоксии. Повреждение эндотелия,

вызванное либо вирусной инвазией, либо воспалением, повышение свертываемости крови, склонность к коагулопатии и тромбоэмболическим осложнениям, повреждение микроциркуляторного русла также связаны с развитием постковидных нарушений [8]. Вирус может напрямую инфицировать нейроны на периферии или нейроны обонятельной чувствительности и, таким образом, использовать аксональный транспорт для получения доступа в центральную нервную систему (ЦНС). Молекулярный механизм, лежащий в основе клеточной инвазии SARS-CoV-2, связан с его способностью избирательно связываться с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2. Эти рецепторы высоко экспрессируются как в глиальных клетках, так и в нейронах, что делает ЦНС потенциальной мишенью для SARS-CoV-2 [9]. При этом экспериментальные исследования показали особую уязвимость гиппокампа с большей потерей нейронов в областях CA1 и CA3, что может быть напрямую связано с КН [10].

SARS-CoV-2 вызывает значительный иммунный ответ вплоть до развития цитокинового шторма, которые оказывают как острое, так и отсроченное воздействие на ЦНС. Нейровоспалительные процессы способны вызывать изменения в метаболизме нейротрансмиттеров, нарушения регуляции оси «гипоталамус – гипофиз – надпочечники», активируя микроглию, влияя на нейропластичность и вызывая структурные и функциональные изменения в головном мозге. Было высказано предположение, что провоспалительные цитокины являются основой нарушения всех этих систем, становясь патогенетической основой развития когнитивных нарушений (КН) и аффективных расстройств [11].

Развитие гипоксического поражения, активация процессов оксидативного стресса, повреждение митохондрий делают актуальным использование препаратов с антиоксидантным влиянием. Этилметилгидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС) является антигипоксантом прямого

энергизирующего действия, который способствует повышению резистентности ткани к гипоксии. В составе препарата Мексигон 6 ЭМГПС проявляет синергическое взаимодействие с пиридоксидом (витамин В₆) и магнием. Пиридоксин принимает участие в метаболизме ряда аминокислот, активирует метаболические процессы, особенно при гипоксии, участвует в синтезе нейромедиаторов, гамма-аминомасляной кислоты, глицина, серотонина. Витамин В₆ является важным синергистом магния, повышающим его всасывание в желудочно-кишечном тракте. Магний также играет важную роль в синтезе нейромедиаторов, оказывает вазодилатирующий эффект. Это позволяет препарату Мексигон 6 оказывать антиоксидантное, мембранопротекторное, антигипоксическое и ноотропное действие.

Нормальное осуществление когнитивных функций во многом связывают с функционированием холинергической нейротрансмиттерной системы, поражение которой может возникать в связи с недостаточностью ацетилхолина в постковидном периоде. Один из способов коррекции возникающих нарушений – применение препаратов, являющихся донаторами ацетилхолина. К таким препаратам относится холина альфосцерат (Холитилин). Применение холина альфосцерата увеличивает высвобождение ацетилхолина в гиппокампе, способствуя уменьшению КН [12]. Холина альфосцерат оказывает также нейропротективный эффект, восстанавливает гематоэнцефалический барьер и уменьшает микроциркуляторные изменения [13].

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность терапии астенических нарушений, тревожно-депрессивных расстройств (ТДР) и КН у больных, перенесших COVID-19, с применением холина альфосцерата (Холитилина) и комбинированного препарата Мексигон 6.

Пациенты и методы. В настоящее исследование было включено 100 пациентов (59% – мужчины, 41% – женщины), перенесших COVID-19, в возрасте от 22 лет до 71 года (средний возраст – 49,71±11,10 года). Достоверность COVID-19 была подтверждена сведениями медицинской документации о положительных ПЦР-тестах в момент заболевания. Давность перенесенной коронавирусной инфекции составила от 1 до 13 мес (в среднем – 5,4 мес). У 11% больных была диагностирована пневмония той или иной степени тяжести. У 9 пациентов поражение легких соответствовало степени КТ1, у двух – КТ2. Все включенные в исследование больные перенесли инфекционное заболевание амбулаторно. **Критерием включения** являлось наличие жалоб на нарушения когнитивных функций, утомляемость и эмоциональные расстройства.

Анализ анамнестических данных показал наличие жалоб на нарушения когнитивных функций, отмечавшиеся до развития настоящего заболевания, у 33% обследованных. Среди сосудистых факторов риска наиболее распространенными были атеросклероз (32% больных), артериальная гипертензия (25%), ожирение (25%) и курение (54%).

Всем больным было проведено исследование неврологического статуса, которое не выявило наличия очаговой неврологической симптоматики. Оценка состояния нейропсихологического статуса проводилась с использованием Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA), Батарей лоб-

ной дисфункции (Frontal Assessment Battery, FAB), Теста запоминания 10 слов. Наличие астенического расстройства оценивалось по Субъективной шкале оценки астении (Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20). Состояние аффективной сферы исследовалось с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS).

Дизайн исследования предусматривал три визита пациентов. Во время первого визита – до начала лечения – оценивали наличие когнитивных, астенических или аффективных расстройств, что определяло дальнейшую тактику терапии, назначалось лечение. Во время второго визита – через 2 нед от начала терапии – оценивали наличие нежелательных явлений. Во время третьего визита – через 2 мес от начала терапии – проводилась повторная оценка статуса пациентов по шкалам, а также возможных нежелательных явлений, связанных с терапией. Общая продолжительность наблюдения составила 60 дней.

Все пациенты были разделены на две группы.

Пациентам 1-й группы, с преобладанием ТДР (оценка тревоги/депрессии по HADS ≥8 баллов; n=50), назначали препарат Мексигон 6 по 1 таблетке 3 раза в день. Средний возраст пациентов, включенных в 1-ю группу, составил 45,54±11,09 года. Среди пациентов было 28 (56%) мужчин и 22 женщины (44%). До заболевания COVID-19 жалоб на наличие эмоциональных нарушений пациенты не отмечали. Давность перенесенного COVID-19 составила 3,8±2,5 мес.

Пациентам 2-й группы, с КН (общий балл по MoCA ≤25; n=50) назначался холина альфосцерат: 2 капсулы (800 мг) утром и 1 капсула (400 мг) в обед. Средний возраст пациентов, включенных во 2-ю группу, составил 53,86±9,52 года. Среди них был 31 мужчина (62%) и 19 (38%) женщин. О наличии нарушений со стороны когнитивных функций до заболевания COVID-19 сообщили 27 (54%) больных. Давность перенесенного COVID-19 составила 7,0±3,2 мес.

Частота встречаемости сердечно-сосудистых факторов риска в группах была сопоставимой. Ранее ни у кого из пациентов нарушения когнитивных и аффективных функций диагностированы не были.

Все пациенты до включения в исследование подписали информированное согласие.

Статистический анализ полученных показателей проводился с использованием программы Microsoft Excel для Windows XP и IBM SPSS Statistics, version 23, 2015. Статистически значимые различия определялись при 0,05 уровне вероятности безошибочного суждения, или p<0,05.

Результаты. При включении в исследование все пациенты предъявляли жалобы на нарушения когнитивных функций и/или эмоциональные нарушения, возникшие после перенесенного COVID-19. Анализ данных нейропсихологического тестирования показал, что снижение когнитивных функций, достигающее, по данным MoCA, степени умеренных КН (УКН), присутствовало у 58 пациентов, при этом в 28 случаях обследуемые не отмечали наличие КН ранее, т. е. данные расстройства появились *de novo* после перенесенного COVID-19. Наиболее часто встречающимися были нарушения внимания и памяти (отсроченного воспроизведения). При оценке по FAB умеренная лобная дисфункция была выявлена у 20 человек.

Тревожные нарушения были выявлены у 51 больного, при этом у 36 обследованных отмечена субклинически выраженная тревога, а у 15 – клинически значимая. Депрессивные расстройства отмечены у 17 больных, при этом у 14 обследованных отмечена субклинически выраженная депрессия, а у трех – клинически значимая. Во всех этих случаях наблюдалось сочетание депрессивной и тревожной симптоматики.

При оценке по шкале MFI-20 у 100% обследованных было выявлено наличие астенического синдрома. У подавляющего большинства больных (87%) отмечено сочетание общей астении, пониженной активности и физической астении.

После лечения препаратом МексiВ 6 было получено статистически значимое снижение всех симптомов астении (табл. 1), однако полного регресса астенических симптомов нами не наблюдалось. Общий балл по шкале MFI-20 <30 был достигнут только у 6 (12%) больных. Большинство больных отмечали значительное увеличение активности, снижение чувства усталости, повышение концентрации внимания, улучшение работоспособности, физического самочувствия.

На фоне терапии препаратом МексiВ 6 отмечено снижение выраженности ТДР. Через 2 мес терапии уровень тревоги нормализовался у 42% больных, стал субклиническим у 48%; клинически значимая тревога сохранилась у 10% пациентов ($\chi^2=23,31$; $p<0,001$; табл. 2).

Отмечалось статистически достоверное уменьшение когнитивной дисфункции, выявленной по тестам МоСА и FAB. Если до начала терапии у шести обследованных отмечалась умеренная лобная дисфункция по FAB, то после курса терапии – только у двух. По шкале МоСА УКН были диагностированы у восьми человек, после терапии – у четырех.

При оценке состояния пациентов, которым был назначен холина альфосцерат, была выявлена статистически достоверная положительная динамика по всем исследуемым параметрам (табл. 3).

Исходно по шкале МоСА когнитивная дисфункция была выявлена у 50 (100%) обследованных. После лечения только у 13 (26%) пациентов сохранились УКН (табл. 4). До начала терапии у 14 (28%) больных была диагностирована умеренная лобная дисфункция, которая у восьми пациентов регрессировала ($\chi^2=55,06$; $p<0,001$).

У всех пациентов отмечался регресс ТДР и астенических проявлений. Астения до лечения отмечалась у всех больных (100%). После курса терапии у всех больных наблюдалось снижение выраженности астенических проявлений, при этом в восьми случаях была достигнута нормализация показателей.

Обсуждение. Проведенное исследование показало высокую распространенность астенических нарушений, ТДР и КН у больных в постковидном периоде. Безусловно, в исследовании включались пациенты, предъявлявшие соответствующие жалобы, что не позволяет судить об истинной распространенности этих нарушений после перенесенного COVID-19. С дру-

гой стороны, это были пациенты, перенесшие COVID-19 в относительно легкой форме, не потребовавшей стационарного лечения.

Поскольку в обследованной когорте давность перенесенной коронавирусной инфекции составила в среднем 5,4 мес, мы можем говорить об относительной стойкости постковидных нарушений. Это подтверждается данными других исследований. Французское проспективное обследование 478 госпитализированных пациентов с COVID-19 (средний возраст – 61 год), проведенное через 4 мес после выписки, показало, что 51% больных имели по крайней мере один отсроченный симптом, который не существовал до COVID-19, чаще всего это были усталость (31%) и КН (21%) [14]. В работе R. Mendez и соавт. [15] было показано наличие УКН у 58,7% пациентов и психических расстройств у 39,1% через 2 мес после перенесенного COVID-19. Ретроспективный анализ 165 пациентов с COVID-19 средней и тяжелой степени тяжести показал стойкость симптоматики примерно у 37% больных [16].

Таблица 1. Динамика симптомов на фоне терапии препаратом МексiВ 6 ($n=50$), $M \pm SD$

Table 1. Symptoms severity in MexiB 6 group at follow-up ($n=50$), $M \pm SD$

| Тесты | До лечения | После лечения |
|--|------------|---------------|
| МоСА, баллы | 26,60±1,31 | 27,28±1,39* |
| FAB, баллы | 16,98±1,06 | 17,20±0,90* |
| HADS, баллы: | | |
| тревога | 9,82±1,72 | 7,70±2,18** |
| депрессия | 6,46±2,37 | 5,24±2,85** |
| Тест запоминания 10 слов, количество слов: | | |
| непосредственное воспроизведение | 5,30±0,79 | 5,58±0,81 |
| отсроченное воспроизведение | 8,86±0,97 | 9,02±0,91 |
| MFI-20, баллы: | | |
| общий балл | 62,42±7,18 | 52,32±16,36* |
| общая астения | 16,76±1,76 | 13,42±5,02* |
| пониженная активность | 13,24±2,98 | 11,38±3,95* |
| снижение мотиваций | 8,2±1,93 | 7,36±2,02* |
| физическая астения | 15,02±2,72 | 12,36±4,55* |
| психическая астения | 9,2±3,12 | 7,75±3,73** |

Примечание. * – $p<0,05$; ** – $p<0,001$.

Таблица 2. Динамика тревожно-депрессивных симптомов на фоне терапии препаратом МексiВ 6 ($n=50$), n (%)

Table 2. Anxiety and depression severity in MexiB 6 group at follow-up ($n=50$), n (%)

| Оценка по HADS | Тревога | | Депрессия | |
|--------------------------|------------|---------------|------------|---------------|
| | до лечения | после лечения | до лечения | после лечения |
| Норма | – | 21 (42) | 34 (68) | 38 (76) |
| Субклинически выраженная | 36 (72) | 24 (48) | 14 (28) | 10 (20) |
| Клинически выраженная | 14 (28) | 5 (10) | 2 (4) | 2 (4) |

Постковидный когнитивный дефицит обычно проявляется как синдром лобной дисрегуляции в сочетании с утомляемостью и дисфорией и/или дефицитом внимания и памяти [17]. По данным другого исследования, КН могут включать дефицит внимания, кратковременной памяти, конструктивного праксиса и письменной речи, сохраняясь в течение 6 мес после COVID-19 [14, 16]. По нашим данным, примерно у 28% пациентов с КН отмечалась умеренная лобная дисфункция, однако и у остальных пациентов присутствовали нарушения внимания.

Приведенные выше данные свидетельствуют о необходимости постоянного неврологического и когнитивно-аффективного мониторинга всех случаев COVID-19, поиска терапевтических подходов к их коррекции [18].

Неврологические симптомы и когнитивная дисфункция после инфекции COVID-19, вероятно, являются результатом нескольких взаимодействующих причин: в частности, прямого повреждения вирусом коры и прилегающих подкорковых структур, косвенных эффектов из-за системных нарушений, не связанных с ЦНС, и психологической травмы. Недавние исследования показали, что вирус SARS-CoV-2 может нарушать функцию митохондрий, что приводит к повреждению процессов окислительного фосфорилирования и производства аденозинтрифосфата [19]. Вероятно, это может быть одной из причин такой высокой распространенности астенических расстройств после COVID-19. Это актуализирует необходимость применения препаратов,

которые способствуют нормализации окислительных процессов и восстановлению энергетического потенциала клетки. ЭМГПС является одним из таких средств.

На фоне терапии препаратом МексиВ 6 было получено статистически значимое снижение всех симптомов астении и значимое улучшение когнитивных функций. Если до начала терапии у всех больных были тревожные расстройства, то к концу лечения в половине случаев они не выявлялись. На фоне терапии холина альфосцератом обнаружено значимое снижение частоты и выраженности КН. К концу терапии холина альфосцератом у 26% больных сохранились УКН. Это были пациенты, сообщавшие о наличии нарушений когнитивных функций до COVID-19, т. е. в данном случае речь идет о когнитивном дефиците, не связанном с перенесенным инфекционным заболеванием. КН, возникшие непосредственно после перенесенного COVID-19, на фоне терапии холина альфосцератом полностью регрессировали. У всех пациентов на фоне терапии данным препаратом также отмечался регресс ТДР и астенических проявлений.

Следует отметить, что в обеих группах полного регресса астенической симптоматики удалось достичь у относительно небольшого числа больных, что может быть связано с недостаточной продолжительностью терапии.

Безусловно, необходимо дальнейшее проведение исследований эффективности медикаментозной терапии с использованием рандомизации и плацебо-контроля, которые вряд ли возможны в условиях пандемии.

Заключение. Продолжающееся распространение коронавирусной инфекции с вовлечением огромных масс населения, рост числа переболевших COVID-19 и высокая распространенность постковидных нарушений свидетельствуют о необходимости поиска возможных методов их лечения. У больных, перенесших COVID-19 в легкой форме, в отдаленном периоде наиболее часто отмечаются астенические, когнитивные и тревожные расстройства. Одним из перспективных направлений является применение препаратов, обладающих антиоксидантным, антигипоксантным, нейропротекторным действием, таких как МексиВ 6, а также холинергическим эффектом (Холитилин).

Применение МексиВ 6 продемонстрировало уменьшение астенических проявлений, в первую очередь, увеличение активности, снижение чувства усталости, нормализацию физического самочувствия. То, что в ряде случаев не был достигнут полный регресс симптоматики, свидетельствует, с нашей точки зрения, о необходимости проведения более длительных курсов терапии. Также на фоне терапии препаратом МексиВ 6 достоверно уменьшался уровень тревоги и выраженности КН. Назначение холина альфосцерата позволило в значительной мере улучшить когнитивный

статус пациентов, снизить выраженность астенической и тревожно-депрессивной симптоматики.

Таким образом, у пациентов, перенесших COVID-19, независимо от тяжести заболевания, необходимо обращать внимание на возможность развития астенических нарушений, ТДР и КН, препаратами выбора для терапии которых могут быть МексиВ 6 и Холитилин.

Таблица 3. Динамика симптомов на фоне терапии холина альфосцератом ($n=50$), $M \pm SD$

Table 3. Symptoms severity in Cholytilin group at follow-up ($n=50$), $M \pm SD$

| Показатель | До лечения | После лечения |
|---------------------------------------|-------------|---------------|
| MoCA, баллы | 23,50±0,99 | 26,36±1,34** |
| FAB, баллы | 16,02±0,91 | 16,96±0,99** |
| Запоминание 10 слов, количество слов: | | |
| непосредственное воспроизведение | 4,44±0,95 | 5,54±0,81** |
| отсроченное воспроизведение | 6,36±1,17 | 8,90±0,74** |
| MFI-20, баллы | 42,28±10,73 | 35,60±8,10** |
| HADS, баллы: | | |
| тревога | 3,74±1,90 | 2,90±1,45** |
| депрессия | 2,52±1,98 | 1,88±1,61** |

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$.

Таблица 4. Динамика КН на фоне терапии холина альфосцератом ($n=50$), n (%)

Table 4. CI severity in Cholytilin group at follow-up ($n=50$), n (%)

| Оценка | MoCA | | FAB | |
|--------|------------|---------------|------------|---------------|
| | до лечения | после лечения | до лечения | после лечения |
| Норма | – | 37 (74) | 36 (72) | 44 (88) |
| УКН | 50 (100) | 13 (26) | 14 (28) | 6 (12) |

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Greenhalgh T, Knight M, A'Court M, et al. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ*. 2020 Aug 11;370:m3026. doi: 10.1136/bmj.m3026
2. Amenta EM, Spallone A, Rodriguez-Barradas MC, et al. Post-acute COVID-19: An overview and approach to classification. *Open Forum Infect Dis*. 2020 Oct 21;7(12):ofaa509. doi: 10.1093/ofid/ofaa509. eCollection 2020 Dec.
3. Pavli A, Theodoridou M, Maltezos HC. Post-COVID syndrome: Incidence, clinical spectrum, and challenges for primary healthcare professionals. *Arch Med Res*. 2021 May 4;S0188-4409(21)00081-3. doi: 10.1016/j.arcmed.2021.03.010. Online ahead of print.
4. Goërtz YMJ, van Herck M, Delbressine JM, et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res*. 2020 Oct 26;6(4):00542-2020. doi: 10.1183/23120541.00542-2020. eCollection 2020 Oct.
5. Halpin SJ, McIvor C, Whyatt EG, et al. Post-discharge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol*. 2021;93:1013-22. doi: 10.1002/jmv.26368
6. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, et al. Characterizing Long COVID in an International Cohort: 7 Months of Symptoms and Their Impact. *medRxiv preprint*. doi: 10.1101/2020.12.24.20248802; this version posted April 5, 2021. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.12.24.20248802v3>
7. Alemanno F, Houdayer E, Parma A, et al. COVID-19 cognitive deficits after respiratory assistance in the subacute phase: A COVID-rehabilitation unit experience. *PLoS One*. 2021;16:e0246590. doi: 10.1371/journal.pone.0246590
8. Maltezos HC, Pavli A, Tsakris A. Post-COVID Syndrome: An Insight on Its Pathogenesis. *Vaccines (Basel)*. 2021 May 12;9(5):497. doi: 10.3390/vaccines9050497
9. Baig A, 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 Neurosc*. 2020 Apr 1;11(7):995-8. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00122
10. Ritchie K, Chan D, Watermeyer T. The cognitive consequences of the COVID-19 epidemic: collateral damage? *Brain Commun*. 2020 May 28;2(2):fcaa069. doi: 10.1093/brain-comms/fcaa069. eCollection 2020.
11. Rhie SJ, Jung EY, Shim I. The role of neuroinflammation on pathogenesis of affective disorders. *J Exerc Rehabil*. 2020;16:2-9. doi: 10.12965/jer.2040016.008. eCollection 2020 Feb.
12. Traini E, Bramanti V, Amenta F. Choline alfoscerate (alpha-glycerol-phosphoryl-choline) an old choline-containing phospholipid with a still interesting profile as cognition enhancing agent. *Curr Alzheimer Res*. 2013 Dec;10(10):1070-9. doi: 10.2174/15672050113106660173
13. Tayebati SK, Amenta F, Tomassoni D. Cerebrovascular and blood-brain barrier morphology in spontaneously hypertensive rats: effect of treatment with choline alfoscerate. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2015;14(3):421-9. doi: 10.2174/1871527314666150225140855
14. Maltezos HC, Raftopoulos V, Vorou R, et al. Association between upper respiratory tract viral load, comorbidities, disease severity, and outcome of patients with SARS-CoV-2 infection. *J Infect Dis*. 2021 Apr 8;223(7):1132-8. doi: 10.1093/infdis/jiaa804
15. Mendez R, Balanza-Martinez V, Luperdi SC, et al. Short-term neuropsychiatric outcomes and quality of life in COVID-19 survivors. *J Intern Med*. 2021 Feb 3;10.1111/joim.13262. doi: 10.1111/joim.13262. Online ahead of print.
16. Pilotto A, Cristillo V, Cotti Piccinelli S, et al. COVID-19 severity impacts on long-term neurological manifestation after hospitalisation. *medRxiv preprint*. doi: 10.1101/2020.12.27.20248903; this version posted January 2, 2021. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.12.27.20248903v1.full.pdf>
17. Berlit P, Frölich L, Förstl H. The «Fourth Wave»? COVID-19 and consecutive cognitive impairment. *Dtsch Med Wochenschr*. 2021 May;146(10):671-6. doi: 10.1055/a-1468-1529
18. Wijeratne T, Crewther S. Post-COVID 19 Neurological Syndrome (PCNS): a novel syndrome with challenges for the global neurology community. *J Neurol Sci*. 2020 Dec 15;419:117179. doi: 10.1016/j.jns.2020.117179
19. Stefano GB, Büttiker P, Weissenberger S, et al. Editorial: The Pathogenesis of Long-Term Neuropsychiatric COVID-19 and the Role of Microglia, Mitochondria, and Persistent Neuroinflammation: A Hypothesis. *Med Sci Monit*. 2021 May 10;27:e933015. doi: 10.12659/MSM.933015

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
3.06.2021/21.07.2021/24.07.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией ЗАО «Канонфарма продакшн». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by Kanonfarma prodakshn. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Боголепова А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-6327-3546>
Осиновская Н.А. <https://orcid.org/0000-0003-2313-571X>
Коваленко Е.А. <https://orcid.org/0000-0003-0828-9868>
Махнович Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-8606-5715>