



Опыт применения препарата Цитохром С у пациента с постковидной астенией

М.В. Путилина, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Марина Викторовна Путилина, profput@mail.ru

Для цитирования: Путилина М.В. Опыт применения препарата Цитохром С у пациента с постковидной астенией. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (23): 28–32.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-23-28-32

Представленный клинический случай иллюстрирует эффективность препарата Цитохром С у пациента молодого возраста с длительным анамнезом курильщика, перенесшего шесть месяцев назад новую коронавирусную инфекцию с выраженными астеническими расстройствами, сильной одышкой. После курсового лечения препаратом Цитохром С по схеме 10 мг внутримышечно два раза в сутки в течение десяти дней, повторный курс 10 мг внутримышечно два раза в сутки в течение десяти дней отмечались выраженный регресс симптоматики, улучшение психоэмоционального фона, нормализация сна.

Ключевые слова: постковидный синдром, астенические расстройства, курение, Цитохром С

Введение

Постковидный синдром, или синдром «дальнобойщика», – осложнение коронавирусной инфекции COVID-19, при котором клинические симптомы появляются через 12 недель после острой стадии [1]. Большинство пациентов жалуются на общую слабость, забывчивость, нарушение концентрации внимания, гипергидроз, различные вегетативные нарушения, что обычно укладывается в картину астенических расстройств [2, 3]. Отсутствие рекомендаций в отношении терапии последствий новой вирусной инфекции, а также четких критериев назначения того или иного препарата с учетом преморбидного фона пациента осложняет выбор медикаментозной стратегии.

Представленный клинический случай наглядно иллюстрирует эффективность препарата Цитохром С у пациента молодого возраста с длительным анамнезом курильщика, перенесшего шесть месяцев назад новую коронавирусную инфекцию с выраженными астеническими расстройствами, общей слабостью, постоянной усталостью, «мозговым туманом», раздражительностью, нарушением сна, повышенной потливостью, появившимися спустя

два месяца после острой стадии сильной одышки. Особенностью данного случая является отсутствие выраженного клинического эффекта от проводимого ранее лечения постковидного синдрома (антиоксиданты, витамины группы В, холинергические препараты).

Клинический случай

Пациент С. 36 лет обратился с жалобами на сильную одышку, постоянную усталость, «мозговой туман», раздражительность, нарушение сна, повышенную потливость, частую головную боль, нарастающую забывчивость, желание изолироваться от внешнего мира, отсутствие взаимопонимания с близкими, частые конфликты в семье и на работе.

Анамнез заболевания. Шесть месяцев назад перенес новую коронавирусную инфекцию в легкой форме без поражения легких по данным компьютерной томографии органов грудной клетки. Диагноз верифицирован на основании ПЦР-теста. Через десять дней после выхода на работу появились сильная усталость, повышенная потливость, раздражительность, стали сниться кошмары, из-за чего просыпался среди ночи и больше не мог



заснуть. Через два месяца начала беспокоить сильная одышка, по вечерам с трудом мог говорить из-за чувства нехватки воздуха. Приступы купировал курением (до десяти сигарет в день). После этого головная боль усиливалась. Купировать ее приемом простых анальгетиков не удавалось. Пациент обратился к неврологу по месту жительства. Назначены курс антиоксидантных препаратов в таблетках (в течение месяца), витаминотерапия внутримышечно (десять дней), нейромедиаторы ацетилхолинового ряда по одной капсуле два раза в день (месяц). Состояние пациента через месяц незначительно улучшилось: уменьшились физическая слабость, забывчивость, появилась некоторая стабилизация сна (исчезли кошмары, но из-за затрудненного дыхания сохранились проблемы с засыпанием), нормализовались отношения в семье, снизилась раздражительность. При этом в отсутствие жалоб на физическую слабость нарастала одышка. Курение уже не приносило облегчения, выраженность головной боли оставалась без изменений. Во время повторного приема невролог рекомендовал поменять антиоксидантный препарат, добавить антидепрессант, при нарастании аффективных симптомов проконсультироваться с психиатром. Пациент самостоятельно отказался от приема этих лекарственных препаратов. Проконсультирован терапевтом: данных о бронхолегочной патологии нет.

Анамнез жизни. Соматических заболеваний нет. Курит свыше 20 лет, ведет малоактивный образ жизни. Женат, имеет двоих детей.

Объективно. Пациент в сознании, ориентирован во времени и пространстве. Температура тела – 36,8 °С. Кожные покровы бледной окраски. Без выраженных отеков. Частота дыхательных движений – 18 в минуту. Тоны сердца ритмичные. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 70 ударов в минуту. Артериальное давление – 115/80 мм рт. ст. Мочеиспускание не нарушено.

Неврологический статус. Менингеальных знаков и патологических рефлексов нет. Глазные щели, зрачки S = D. Фотореакции и корнеальные рефлексы сохранены. Движение глазных яблок в полном объеме. Нистагма нет. Лицевая мускулатура симметричная. Язык по средней линии. Парезов и параличей нет. Мышечный тонус D = S, не изменен. Сухожильные рефлексы D = S. Рефлекс Бабинского отрицательный с двух сторон. Координаторные пробы выполняет. Четких чувствительных нарушений нет. Функции тазовых органов контролирует.

Для уточнения выраженности астенических и когнитивных расстройств использованы шкала оценки астении (MFI-20) и краткая шкала оценки психического статуса. Выраженность депрессии оценивали с помощью опросника Бека (шкала депрессии Бека).

Полученные результаты. 75 баллов по шкале астении (15 баллов по субшкале). Снижение мотивации (вопросы 4, 9, 15, 18) – 17 баллов. Психическая астения – 15 баллов (вопросы 7, 11, 13, 19). Общая астения –

30 баллов (вопросы 1, 5, 12, 16). 11 баллов по шкале Бека – отсутствие или минимально выраженная депрессия. Краткая шкала оценки психического статуса – когнитивных нарушений не выявлено (30 баллов). Проведены лабораторные анализы.

Общий анализ крови: лейкоциты – $4,94 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты – $4,02 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин – 47,7 г/л, тромбоциты – $65,7 \times 10^9/\text{л}$, глюкоза – 5,6 ммоль/л, калий – 4,5 ммоль/л, натрий – 139 ммоль/л, аспаратаминогидролаза – 45 ЕД/л, аланинаминотрансфераза – 35 ЕД/л, С-реактивный белок – 7,2 мг/л, интерлейкин (ИЛ) 6 – 67,9 (норма 0,0–5,9), международное нормализованное отношение – 18, D-димер – 228 нг/л. *Электрокардиограмма:* ритм синусовый, ЧСС – 74 в минуту. Электрическая ось сердца горизонтальная.

На основании полученных данных установлен диагноз: U09.9 – состояние после перенесенной инфекции COVID-19. Постковидный синдром.

Учитывая анамнез, а также отсутствие эффекта от проведенной ранее терапии, пациенту рекомендовали препарат Цитохром С по схеме 10 мг внутримышечно два раза в сутки десять дней, затем десятидневный перерыв и повторный курс 10 мг внутримышечно два раза в сутки в течение десяти дней. Перед применением проведена проба на индивидуальную чувствительность. Аллергическая реакция (покраснение лица, кожный зуд, крапивница) не зафиксирована. Через десять дней перед назначением повторного курса биологическую пробу повторили [4]. Результат отрицательный.

Через десять дней после первого курса состояние пациента улучшилось: уменьшилась одышка, нормализовались сон, настроение, появился интерес к жизни. Снизилась общая слабость, исчезли жалобы на головную боль. Во время десятидневного перерыва раздражительность вновь усилилась. Повторный курс препарата Цитохром С привел к полному регрессу одышки, головной боли, повышению концентрации внимания, полной нормализации сна, улучшению настроения, исчезновению гипергидроза.

На момент второго осмотра через месяц пациент жалоб не предъявлял.

Результаты исследования: шкала астении – 40 баллов, общий показатель; субшкала – снижение мотивации – 10 баллов (отсутствие астении); психическая астения – 10 баллов; шкала Бека – 4 балла (отсутствие депрессии).

Пациент отмечал полное восстановление сексуальной функции, улучшение общения с коллегами, восстановление сна.

Выраженная позитивная динамика прослеживалась в данных лабораторных показателей. Уровень С-реактивного белка нормализовался до 2,22 мг/л, ИЛ-6 – 2,1.

Учитывая, что пациент С. жаловался на частую головную боль, целесообразно впоследствии провести скрининг на гипергомоцистеинемию. После дообследования через шесть месяцев возможен повторный курс применения препарата Цитохром С.



Обсуждение

Вирус SARS-CoV-2 (COVID-19) способствует развитию гипоксии и нейровоспаления с повреждением митохондрий [1]. Поврежденные митохондрии перестают быть акцепторами кислорода и субстратов. Соединяясь в цитоплазме с натрием и кальцием, они формируют эндогенные мыла, которые растворяют (смывают) липидные мембраны. Кислород для любой клетки, особенно для нейрона, является ведущим энергоакцептором в дыхательной митохондриальной цепи. При нарушении энергообразующих процессов дисбаланс энергетического метаболизма может негативно сказаться на клетке и даже привести к ее гибели [5]. Дефицит аденозинтрифосфата (АТФ), лежащий в основе любого вида гипоксии, запускает метаболические и структурные сдвиги в различных органах и тканях [6]. Данные процессы в совокупности увеличивают выраженность мультисистемного расстройства, включающего аберрацию эндокринных путей, иммунную и эндотелиальную дисфункции, нейродегенерацию, что приводит к появлению еще более трудноизлечимой синергической нейроглиальной дисфункции (глиопатии), аутоиммунным реакциям и центральной нервной сенсibilизации [1]. На системном уровне в организме гипоксия провоцирует стресс и гормоны стресса (катехоламины и глюкокортикостероиды), усиливающие гликолиз, гликогенолиз, глюконеогенез и транспорт экзогенной глюкозы в наиболее жизненно важные органы и ткани. Избыток серотонина приводит к ингибированию генерации потенциала действия и снижению двигательной активности, что, вероятно, служит одним из основных факторов развития симптомов усталости. Повышенная продукция свободных радикалов, инициируемая арахидоновой кислотой, является одной из причин длительного спазма сосудов и срыва церебральной ауторегуляции, усиления агрегации тромбоцитов и формирования внутрисосудистого стаза, нарушений микроциркуляции, то есть дисфункции эндотелия [6]. Скорее всего этим объясняется появление поведенческих расстройств, одышки, мышечной слабости, которую пациент трактовал как общую слабость. После перенесенной коронавирусной инфекции вырабатываются аутоантитела к определенным нейротрансмиттерам, приводящие к изменению последних (нарушение сна, когнитивные дефекты) [7]. Антитела против мускариновых бета-адренорецепторов ацетилхолина М1, вероятно, связаны с симптомами вегетативной дисрегуляции [8]. Активированные глюкокортикоидные рецепторы могут перемещаться в митохондрии и повышать их буферную способность для кальция – так называемый кальциевый парадокс. Внутриклеточный кальций активирует различные ферменты (протеазы, фосфолипазы, оксид азота и т.д.). Дефицит оксида азота обуславливает вазо-

спазм, связанный с изменениями артериального давления, нарушением функций многих органов (соматическая составляющая митохондриальной дисфункции). Происходит срыв ауторегуляции мозгового кровотока. Вследствие массивной стимуляции рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA) развивается процесс эксайтотоксического повреждения клеток. Выраженная гиперактивность NMDA-рецепторов служит пусковым механизмом образования свободных радикалов и многочисленных процессов, приводящих к апоптотическому повреждению. Поэтому нельзя недооценивать роль нейровоспаления, окислительного стресса и системного энергодифицита. Нейровоспаление при COVID-19 характеризуется повышением уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-1-бета, фактора некроза опухоли (ФНО) альфа, части внеклеточного матрикса и фибронектина [9]. Провоспалительные цитокины, связываясь с рецепторами нейронов, активируют транскрипционный фактор NF-κB с повышенной экспрессией фосфолипаз и матриксных металлопротеаз [7]. ИЛ-6 и ФНО-альфа способны преодолевать гематоэнцефалический барьер и активировать микроглию [9]. Активированные клетки высвобождают ИЛ-6, рецепторы которого сконцентрированы в постсинаптических мембранах нейронов гиппокампа, что делает его особенно уязвимым к воздействию вируса, клинически приводит к развитию нарушений внимания и памяти [6, 7]. Пациент С. курит свыше 20 лет. У курильщиков системная утрата и деградация митохондрий ускоряются в 2–4 раза, особенно в мышечной

тканях, связанной с изменениями артериального давления, нарушением функций многих органов (соматическая составляющая митохондриальной дисфункции). Происходит срыв ауторегуляции мозгового кровотока. Вследствие массивной стимуляции рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA) развивается процесс эксайтотоксического повреждения клеток. Выраженная гиперактивность NMDA-рецепторов служит пусковым механизмом образования свободных радикалов и многочисленных процессов, приводящих к апоптотическому повреждению. Поэтому нельзя недооценивать роль нейровоспаления, окислительного стресса и системного энергодифицита. Нейровоспаление при COVID-19 характеризуется повышением уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-1-бета, фактора некроза опухоли (ФНО) альфа, части внеклеточного матрикса и фибронектина [9]. Провоспалительные цитокины, связываясь с рецепторами нейронов, активируют транскрипционный фактор NF-κB с повышенной экспрессией фосфолипаз и матриксных металлопротеаз [7]. ИЛ-6 и ФНО-альфа способны преодолевать гематоэнцефалический барьер и активировать микроглию [9]. Активированные клетки высвобождают ИЛ-6, рецепторы которого сконцентрированы в постсинаптических мембранах нейронов гиппокампа, что делает его особенно уязвимым к воздействию вируса, клинически приводит к развитию нарушений внимания и памяти [6, 7].

Пациент С. курит свыше 20 лет. У курильщиков системная утрата и деградация митохондрий ускоряются в 2–4 раза, особенно в мышечной



и легочной ткани [10]. Индуцированный сигаретным дымом окислительный стресс и активация апоптоза являются основными клеточными механизмами, ведущими к катаболизму скелетных мышц [11]. Развивающаяся депрессия митохондрий при вирусной инфекции, особенно у курильщиков, сопровождается появлением гигантских клеток с нарушенной морфологией, сниженным синтезом АТФ, повышенным выбросом активных форм кислорода, которые стимулируют развитие апоптоза [5]. Уменьшение концентрации АТФ связано с блокадой ключевого фермента гликолиза – фосфофруктокиназы. При этом недостаток АТФ частично компенсирует анаэробный гликолиз, но быстрое накопление лактата, развитие ацидоза усиливают аутоингибирование ферментов. Ацидоз нарушает течение многих ферментативных реакций и вместе с тем активирует некоторые фосфолипазы и протеазы, стимулируя усиление распада фосфолипидов и белков. Возникающая в результате деструкция клеточных структур, в том числе легочной ткани, сопровождается повышением концентрации ненасыщенных жирных кислот и продуктов перекисного окисления липидов (с подавлением и истощением антиоксидантной системы организма из-за активации супероксиддисмутазы, каталазы) [12]. Формируется порочный круг «курение – вирусная инфекция», приводящий к появлению дыхательных нарушений – одышки. Курение также является фактором риска развития гипергомоцистеинемии – одной из причин развития церебральных венозных тромбозов (возможные причины головной боли).

Неэффективность предшествующей терапии у пациента С., вероятно, обусловлена несколькими факторами:

- ✓ длительным анамнезом курильщика. Это спровоцировало развитие вторичной митохондриальной дисфункции с запуском регулируемого апоптоза. Поэтому для улучшения состояния пациента недостаточно только коррекции повреждающего действия активных форм кислорода, ослабления ингибирования реакций цикла Кребса, стимуляции нейротрансмиттеров;
- ✓ необходимостью снижения экспрессии цитохрома С как сигнального маркера апоптоза при повреждении мембранных структур клетки;
- ✓ недостаточной длительностью парентерального введения используемых препаратов. Головной мозг при любом повреждении (вирус, хроническая ишемия курильщика) является наиболее чувствительным и предрасположенным к воздействию свободнорадикальных реакций. Существуют также определенные физиологические особенности. Головной мозг характеризуется высоким содержанием фосфолипидов и, как следствие, увеличенным соотношением белков и липидов – в десять раз выше, чем в скелетных мышцах. В тканях головного мозга обнаруживаются малое

количество витамина А, высокое содержание ионов двухвалентного железа, низкий уровень трансферрина и церулоплазмينا, недостаточность антиоксидантных защитных систем, крайне низкая активность глутатионпероксидазы и практически полное отсутствие каталазы [13].

Оригинальный антиоксидант/антигипоксикант Цитохром С, гемсодержащий естественный молекулярный белок, участвующий в процессе клеточного дыхания, регулятор окислительно-восстановительных процессов в тканях за счет перехода железа в составе гема из окисленного состояния Fe (III) в восстановленное Fe (II), активирует перенос электронов между комплексами «кофермент Q – цитохром С – редуктаза» и «цитохром С – оксидаза», не связывая кислород и участвуя в тканевом дыхании [12, 14]. Цитохром С синтезируется из сердец крупного рогатого скота и является препаратом естественного происхождения [13]. В организме он, по сути, выполняет функцию заместительной терапии, поскольку при гипоксии из-за структурных нарушений митохондрии теряют часть своих компонентов, в том числе переносчики электронов. В экспериментальных исследованиях доказано, что экзогенный цитохром С при гипоксии проникает в клетку и митохондрии, встраивается в дыхательную цепь, способствует нормализации энергопродуцирующего окислительного фосфорилирования.

Эффективность препарата Цитохром С у данного пациента проявлялась в регрессе жалоб, исчезновении одышки, восстановлении когнитивного потенциала, создании благоприятного психологического статуса для последующей реабилитации, нормализации маркеров воспаления периферической крови.

Заключение

В настоящее время в мировой практике отсутствуют стандарты реабилитации пациентов с постковидным синдромом. Но хорошо известно, что в основе этого состояния лежат гипоксия и последующая митохондриальная дисфункция с нарушением тканевого дыхания. В зарубежной литературе активно обсуждаются митохондриальные нарушения, составляющие основу патогенеза многих болезней, и предлагаются пути улучшения «митохондриального здоровья» [15].

Цитохром С – энергокорректор, действующий на уровне дыхательной цепи митохондрий. Препарат Цитохром С повышает степень адаптации нейронов к повреждению, увеличивает их жизнеспособность в неблагоприятных условиях, обеспечивая лучшее восстановление кровотока в пораженном эндотелии, и, как следствие, корригирует митохондриальную дисфункцию.

У курильщиков препарат способен нивелировать повреждающее действие продуктов распада никотина и смол, уменьшая процессы нейровоспаления и последующую нейродегенерацию. Метаболические препараты, вероятно, могут «спасти»



дегенерирующие нейроны и стимулировать рост аксонов и дендритов, формировать образование новых связей после вирусной инфекции. С учетом синергизма антигипоксантов и нейропротекторов других классов препарат Цитохром С может быть включен в комбинированную терапию критиче-

ских состояний. Доказана высокая эффективность препарата при отравлении снотворными средствами, окисью углерода, при инфекционных и ишемических повреждениях миокарда, пневмониях, нарушениях мозгового и периферического кровообращения [14, 16]. *

Литература

1. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A., et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat. Med.* 2021; 27 (4): 601–615.
2. Путилина М.В., Мутовина З.Ю., Курушина О.В. и др. Определение распространенности постковидного синдрома и оценка эффективности препарата Кортексин в терапии неврологических нарушений у пациентов с постковидным синдромом. Результаты многоцентровой наблюдательной программы КОРТЕКС. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2022; 122 (1): 84–90.
3. Путилина М.В. Астенические расстройства в общемедицинской практике. Алгоритмы диагностики и терапии. *Нервные болезни.* 2013; 4: 26–33.
4. Инструкции по медицинскому применению препарата Цитохром С. ЛСР-008117/08-201218.
5. Baechler B.L., Bloemberg D., Quadriatero J. Mitophagy regulates mitochondrial network signaling, oxidative stress, and apoptosis during myoblast differentiation. *Autophagy.* 2019; 15 (9): 1606–1619.
6. Путилина М.В. Роль дисфункции эндотелия при цереброваскулярных заболеваниях. *Врач.* 2012; 7: 24–28.
7. McEwen B., Nasca C., Gray J. Stress effects on neuronal structure: hippocampus, amygdala, and prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacol.* 2016; 41: 3–23.
8. Ariza M.E. Myalgic Encephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome: Human Herpes Viruses are Back! *Biomolecules.* 2021; 11 (2): 185.
9. Conti P., Ronconi G., Caraffa A., et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 2020; 34 (2): 327–331.
10. Kaisari S., Rom O., Aizenbud D., Reznick A.Z. Involvement of NF-κB and muscle specific E3 ubiquitin ligase MuRF1 in cigarette smoke-induced catabolism in C2 myotubes. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2013; 788: 7–17.
11. Marzetti E., Calvani R., Cesari M., et al. Mitochondrial dysfunction and sarcopenia of aging: from signaling pathways to clinical trials. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2013; 45 (10): 2288–2301.
12. Chertkova R.V., Brazhe N.A., Bryantseva T.V., et al. New insight into the mechanism of mitochondrial cytochrome c function. *PLoS One.* 2017; 12 (5): e0178280.
13. Горошко О.А., Кулес В.Г., Прокофьев А.Б. и др. Клинико-фармакологические аспекты применения антиоксидантных лекарственных средств. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2016; 4–5: 905–912.
14. Ивкин Д.Ю., Оковитый С.В. Патогенетическая терапия состояний гипоксии органов и тканей на клеточном уровне. *Лечащий врач.* 2017; 7: 11.
15. Davis R.L., Liang C., Sue C.M., et al. Mitochondrial diseases. *Handb. Clin. Neurol.* 2018; 147: 125–141.
16. Путилина М.В. Комбинированная нейропротекторная терапия при цереброваскулярных заболеваниях. *Врач.* 2012; 4: 69–73.

Experience with the Use of Cytochrome C in a Patient with Postcovid Asthenia

M.V. Putilina, PhD, Prof.

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Contact person: Marina V. Putilina, profput@mail.ru

The presented clinical case illustrates the effectiveness of Cytochrome C in young patients with a long history of a smoker who had a new coronavirus infection 6 months ago, with severe asthenic disorders: general weakness, constant fatigue, 'brain fog in the head', irritability, sleep disturbance, increased sweating, the appearance. After a course of Cytochrome C according to the scheme of 10 mg intramuscularly 2 times a day for 10 days, then a break of 10 days and a repeated course of 10 mg intramuscularly 2 times a day for 10 days, were noted a pronounced regression of symptoms, improvement in the psycho-emotional background, and normalization of sleep.

Key words: post-COVID syndrome, asthenic disorders, smoking, Cytochrome C

ЦИТОХРОМ С



**Оригинальный антигипоксанта
с двойным механизмом действия**

не влияет на уровень АД и ЧСС¹

**Цитохром С применяют в комплексной
терапии в качестве средства, улучшающего
тканевое дыхание, при состояниях,
сопровождающихся нарушением
окислительно-восстановительных
процессов в организме.¹**

**По 10 мг в/м 1 раз
в день — 10 дней**

**Перерыв
10 дней**

**По 10 мг 1 раз
в день — 10 дней**

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Цитохром С.

**SAMSON
MED**

Производитель:
ООО «Самсон-Мед»,
Россия г. Санкт-Петербург,
Московское шоссе, д. 13
тел. 8 800 1000 554
(звонок по России бесплатный)
www.samsonmed.ru



Реклама

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.