



COVID-19-ассоциированный инсульт. Грамотный выбор препаратов патогенетической терапии – взгляд специалиста из «красной зоны»

Д.м.н., проф. В.В. Ковальчук, М.С. Дроздова, Ю.А. Чепель, Т.Н. Качина,
Е.В. Ильяхинен, Д.В. Воякин, к.м.н. А.С. Галкин, Л.К. Рулис

Адрес для переписки: Виталий Владимирович Ковальчук, vikoval67@mail.ru

Для цитирования: Ковальчук В.В., Дроздова М.С., Чепель Ю.А. и др. COVID-19-ассоциированный инсульт. Грамотный выбор препаратов патогенетической терапии – взгляд специалиста из «красной зоны». Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (43): 54–64.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-43-54-64

В статье рассматриваются вопросы этиопатогенеза, профилактики, терапии и реабилитации пациентов с сосудистыми заболеваниями головного мозга, протекающими на фоне новой коронавирусной инфекции. Представлены результаты исследования эффективности препарата Цитохром С у пациентов с ишемическим инсультом, развившимся на фоне COVID-19. Анализ результатов терапии 122 пациентов проведен с помощью шкал NIHSS, Бартел, Линдмарка, Скандинавской, а также Монреальской шкалы оценки когнитивных функций, Айовской шкалы астении и опросника самочувствия, активности и настроения. Согласно результатам, применение Цитохрома С статистически значимо способствует уменьшению степени тяжести инсульта, повышению степени восстановления неврологических функций, значительному улучшению состояния когнитивных функций, а также устранению астенического синдрома у пациентов.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, вирус SARS-CoV-2, ишемический инсульт, астения, когнитивные расстройства, Цитохром С

В течение последних трех лет разные специалисты всего мира противостояли брошенному человечеству мощному вызову – новой коронавирусной инфекции и связанным с ней проблемам. Несмотря на огромные усилия мирового сообщества, некоторые проблемы остаются нерешенными. COVID-19 вызывается вирусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), представляющим семейство коронавирусов, включающее 43 вида РНК-содержащих вирусов, объединенных в два подсемейства [1].

У людей коронавирусы могут вызывать ряд заболеваний – от легких форм острой респираторной вирусной инфекции до тяжелого респираторного синдрома.

На текущий момент известно семь коронавирусов, поражающих человека [1]. Первый из них (HCoV-229E) был выделен в 1965 г. от пациентов с острой респираторной вирусной инфекцией из но-

соглотки при остром рините. В 1975 г. коронавирус также выделили из экскрементов пациентов при детском энтероколите.

В 2002 г. был зафиксирован первый случай тяжелого острого респираторного синдрома (атипичная пневмония), вызванного SARS-CoV.

В 2015 г. в Южной Корее произошла вспышка ближневосточного респираторного синдрома, возбудителем которого стал MERS-CoV.

И наконец, в конце 2019 г. были зарегистрированы первые случаи COVID-19 и выявлен возбудитель – SARS-CoV-2, представляющий собой оболочечный одноцепочечный РНК-вирус, способный передаваться от человека человеку. Природным резервуаром SARS-CoV-2 были названы летучие мыши, промежуточными хозяевами – верблюды и гималайские циветы, относящиеся к семейству виверровых. Так, в 2003 г. китайские ученые установили практически полную идентичность вируса, обнаруженного



в крови гималайских цивет, и коронавируса, вызывающего атипичную пневмонию (генетически формы вирусов схожи на 99,8%) [2]. Одним из любимых продуктов питания цивет являются кофейные ягоды. Из семян, прошедших через пищеварительный тракт животного, в Индонезии и Вьетнаме производят один из самых дорогих сортов кофе – кофе Копи Лювак, или Чон.

SARS-CoV-2 на 50% генетически идентичен MERS-CoV и на 79% – SARS-CoV, с которым SARS-CoV-2 имеет сходную структуру рецептор-связывающего домена [3]. К одной из значимых проблем новой коронавирусной инфекции относятся неврологические проявления COVID-19, а также осложнения и последствия данного заболевания со стороны нервной системы. Выделяют несколько заболеваний, которые могут быть ассоциированы с COVID-19:

- острую некротическую геморрагическую энцефалопатию;
- менингит и энцефалит;
- лейкоэнцефалопатию;
- сосудистые заболевания головного мозга;
- острые заболевания периферической нервной системы (синдром Гийена – Барре, синдром Миллера – Фишера – острая демиелинизирующая воспалительная полиневропатия).

Безусловно, наиболее распространенными заболеваниями нервной системы, развивающимися или прогрессирующими на фоне COVID-19, признаны сосудистые заболевания головного мозга, как острые, так и хронические.

Клиницисты пребывают в некоторой растерянности, пытаясь решить вопрос терапии пациентов с острыми и хроническими сосудистыми заболеваниями головного мозга, протекающими на фоне COVID-19, профилактики их возникновения и дальнейшего прогрессирования. Дело в том, что в настоящее время предлагается к использованию множество лекарственных средств, но эффективность большинства из них в рассматриваемом случае неизвестна и соответственно целесообразность их назначения не всегда подтверждена и доказана. Заложниками в данной ситуации являются пациенты, которые либо получают препараты с неизвестной эффективностью (необходимость их назначения неясна), либо остаются без надлежащей терапии, которая при адекватном подходе к ее назначению, безусловно, крайне важна и необходима в комплексном лечении пациентов, перенесших COVID-19.

Таким образом, для обеспечения эффективного лечения пациентов данной категории необходимо проведение многогранной патогенетической терапии, возможность обеспечения которой должна служить основным аргументом при выборе того или иного лекарственного средства.

При выборе препаратов патогенетической терапии для пациентов с сосудистыми заболеваниями головного мозга и новой коронавирусной инфекцией предпочтение отдается лекарственным средствам, воздействующим на основные патогенетические механизмы

развития и прогрессирования ангионеврологических заболеваний, протекающих на фоне COVID-19, и отвечающим определенным требованиям, предъявляемым к препаратам, назначаемым пациентам данной категории в целях терапии и профилактики.

Одним из наиболее полно отвечающих данным требованиям препаратов, влияющих на все основные звенья патогенеза развития сосудистых заболеваний головного мозга, протекающих как изолированно, так и на фоне COVID-19, является Цитохром С [4, 5]. Этот препарат, будучи катализатором клеточного дыхания, обладая выраженным прямым антиоксидантным и антигипоксикантным действием, нейтрализует активность свободных радикалов, оказывает выраженное противодействие перекисному окислению и окислительному стрессу [6], что является одним из основных патогенетических механизмов развития поражения тканей головного мозга как при ишемическом повреждении нервной ткани, так и при COVID-19.

Для лучшей реализации одного из ведущих принципов ведения обсуждаемых в настоящей публикации пациентов – принципа обеспечения патогенетической терапии, а именно грамотного выбора препаратов, вспомним, что же представляет собой окислительный стресс и почему у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, крайне важно придавать особое значение его коррекции.

Окислительный стресс – проявление дисбаланса между продукцией свободных радикалов и истощением антиоксидантной системы защиты [7].

Свободные радикалы представляют собой молекулы и/или молекулярные фрагменты, содержащие один или несколько неспаренных электронов, присутствие которых делает данные молекулярные фрагменты высокоактивными и нестабильными. В то же время активные формы кислорода и являются разновидностью свободных радикалов, представляющих собой производные кислорода, которые характеризуются более высокой реакционной активностью по сравнению с молекулярным кислородом.

Одна из наиболее негативно воздействующих на организм пациента особенностей коронавирусов, которую клиницистам необходимо учитывать при проведении терапии, состоит в том, что они активируют гиперпродукцию активных форм кислорода. Респираторные вирусы способствуют повышению продукции свободных радикалов посредством активации ферментов, генерирующих активные формы кислорода, и развития митохондриальной дисфункции [8].

Кроме того, SARS-CoV-2 способствует развитию окислительного стресса посредством еще одного патогенетического механизма, который был выявлен китайскими специалистами в апреле 2020 г. Используя современные методы биоинформатики, они установили, что белки вируса SARS-CoV-2 способны проникать в эритроциты и подвергать разрушению гемоглобин, причем используя для этого два способа и направления [9]. Ряд вирусных белков связываются с порфири-



ном, а ряд белков взаимодействуют с белковыми бета-цепями гемоглобина, в результате чего из гемоглобина вытесняется железо – ион с переменной валентностью, который играет важную роль в образовании и метаболизме активных форм кислорода.

Вследствие перечисленных выше процессов происходит гемолиз, метаболиты которого, а также повышенная концентрация железа в плазме крови способствуют еще большей гипоксии и ацидозу. Кроме того, продукты гемолиза, являясь высокотоксичными агентами, усугубляют в значительной степени течение патологического процесса при COVID-19, особенно у пациентов с сосудистыми заболеваниями в анамнезе [9]. Утрата гемоглобином способности связывать кислород приводит к еще большей гипоксии различных органов и тканей, в частности гипоксии гемического (транспортного) характера. В данном аспекте некоторые специалисты рассматривают вирусную пневмонию, возникшую на фоне COVID-19, как химический пневмонит, обусловленный оседанием в альвеолах окисленного железа, попавшего в кровь из разрушенных эритроцитов [9].

Особенно ярко механизмы повреждения, вызванные воздействием коронавируса (выраженная системная воспалительная реакция, гипоксия и ишемия), проявляются у пациентов с хроническими сосудистыми заболеваниями, а также сахарным диабетом. Это крайне важно учитывать, назначая терапию пациентам с COVID-19 и указанной сопутствующей патологией.

Для предотвращения данного патогенетического механизма развития нарушений при COVID-19 необходимо обеспечить переход железа из окисленного состояния Fe(III) в восстановленное Fe(II), что и достигается на фоне применения препарата Цитохром С. Кроме того, Цитохром С оказывает стимулирующее воздействие на синаптические процессы, обеспечивая нейрометаболическую и энергетическую активацию межнейрональной рецепции [5].

Существенным патогенетическим механизмом развития ангионеврологических и нейрометаболических нарушений на фоне COVID-19 является стремительно развивающийся уже на самой ранней стадии течения коронавирусной инфекции энергодефицит, приводящий к тяжелым последствиям в деятельности головного мозга. Не случайно необходимость патогенетического влияния на данный механизм развития нарушений мозговой деятельности при COVID-19 приобретает особое значение.

На начальном этапе развития коронавирусной инфекции вследствие влияния вируса в митохондриях снижается скорость аэробного окисления и окислительного фосфорилирования [10], что в свою очередь способствует снижению количества аденозинтрифосфата (АТФ) и увеличению концентрации аденозиндифосфата и аденозинмонофосфата. Это, во-первых, в существенной степени уменьшает функциональные возможности клеток, во-вторых, активирует фосфофруктокиназу. Активация данного фермента способствует выраженной стимуляции реакций анаэробного гликолиза [11], в связи с чем на системном уровне возрастает степень выра-

женности гипоксии, что приводит к активации стрессовых гормонов, прежде всего катехоламинов, избыточное высвобождение которых на пресинаптическом уровне способствует усилению активности нейронов и возникновению дополнительных потребностей в энергетическом субстрате. В итоге в условиях энергодефицита усугубляется поражение тканей головного мозга. В то же время при нарушении энергообразующих процессов дисбаланс энергетического метаболизма негативно влияет на клетки вплоть до их гибели.

Перечисленные выше механизмы развития энергодефицита на фоне коронавирусной инфекции приводят к нарушению ауторегуляции мозгового кровотока, развитию вазоспазма, а также повышению степени агрегации тромбоцитов и формированию внутрисосудистого стаза.

В то же время энергодефицит и окислительный стресс на фоне развития сосудистых заболеваний головного мозга являются звеньями одной патогенетической цепи. Поэтому в целях повышения эффективности терапии и избегания полипрагмазии необходимо выбирать препарат, который воздействует на все перечисленные патологические механизмы и нивелирует их. Примером подобного лекарственного средства служит препарат Цитохром С [6, 12].

Безусловно, говоря о важности назначения грамотной патогенетической терапии пациентам с ангиоцеребральными нарушениями, развившимися или усугубившимися на фоне COVID-19, следует помнить об основных патогенетических механизмах развития сосудистых заболеваний головного мозга:

- нарушении микрогемо- и ликвороциркуляции;
- ухудшении венозного оттока из полости черепа;
- дефиците энергетических ресурсов, обеспечивающих функционирование тканей головного мозга;
- глутаматном эксайтотоксикозе;
- внутриклеточном накоплении кальция;
- лактатацидозе;
- увеличении синтеза оксида азота.

Перечисленные механизмы способствуют развитию окислительного стресса, который характеризуется ишемически-гипоксическим каскадом, приводящим к депрессии синтеза АТФ и соответственно упомянутому выше энергодефициту. Это в свою очередь способствует активации высвобождения высоко реактивных свободных радикалов и интермедиаторов кислорода со свободной валентностью, что проявляется окислительным стрессом.

Как видим, патогенетические механизмы развития и прогрессирования сосудистых заболеваний головного мозга в отсутствие коронавирусной инфекции и на ее фоне близки, в большинстве случаев повторяют друг друга, что, безусловно, облегчает дифференцированный поиск и грамотный выбор препарата адекватной патогенетической терапии и профилактики сосудистых заболеваний головного мозга и в то же время уменьшает выраженность полипрагмазии, что также важно с учетом большого количества лекарственных средств, одновременно принимаемых пациентами данной категории.



Таблица 1. Стандартизация групп исследования

Показатель		Основная группа (Цитохром С)	Контрольная группа (без Цитохрома С)	p
Пол, абс. (%):	■ женский	33 (54,1)	33 (54,1)	1,000
	■ мужской	28 (45,9)	28 (45,9)	
Средний возраст, лет		64,4	60,9	0,703
Степень тяжести инсульта, абс. (%)	легкая	10 (16,4)	8 (13,1)	0,882
	средняя	25 (41,0)	28 (45,9)	0,878
	средняя/тяжелая	15 (24,6)	17 (27,9)	0,883
	тяжелая	11 (18,0)	8 (13,1)	0,871
Состояние неврологических функций, средний % от максимального уровня		20,4	22,6	0,891
Степень тяжести течения COVID-19, абс. (%)	легкая	0 (0,0)	1 (1,7)	0,897
	средняя	23 (37,7)	21 (34,4)	0,887
	тяжелая	38 (62,3)	39 (63,9)	0,914
Степень поражения легочной ткани (согласно результатам КТ)	КТ-1	2 (3,3)	5 (8,2)	0,855
	КТ-2	25 (41,0)	28 (45,9)	0,878
	КТ-3	23 (37,7)	18 (29,5)	0,703
	КТ-4	11 (18,0)	10 (16,4)	0,901
Состояние когнитивных функций, согласно шкале MoCA, балл		20	21	0,922
Степень выраженности астении, согласно Айовской шкале, абс. (%)	легкая	14 (22,9)	13 (21,3)	0,902
	средняя	30 (49,2)	30 (49,2)	1,000
	тяжелая	17 (27,9)	18 (29,5)	0,908
Состояние, согласно шкале САН, балл	активность	2,1	2,3	0,822
	самочувствие	2,5	2,5	1,000
	настроение	1,6	1,3	0,745
Срок назначения Цитохрома С или другого лечения (контрольная группа) после развития инсульта, абс. (%)	первые сутки	3 (4,9)	6 (9,8)	0,748
	2–7-е сутки	35 (57,4)	31 (50,8)	0,744
	8–14-е сутки	16 (26,2)	20 (32,8)	0,734
	15-е сутки и позже	7 (11,5)	4 (6,6)	0,848
Срок назначения Цитохрома С или другого лечения (контрольная группа) после появления первых признаков COVID-19, абс. (%)	1–3-й дни	3 (4,9)	3 (4,9)	1,000
	5–7-й дни	46 (75,4)	42 (68,9)	0,741
	8–14-й дни	12 (19,7)	16 (26,2)	0,711
Респираторная поддержка, абс. (%)		57 (93,4)	53 (86,9)	0,761
Дыхательная гимнастика, абс. (%)		55 (90,2)	58 (95,1)	0,812
Массаж, абс. (%)		18 (29,5)	18 (29,5)	1,000
Мягкотканная мануальная терапия, абс. (%)		4 (6,6)	4 (6,6)	1,000
Иглорефлексотерапия, абс. (%)		7 (11,5)	7 (11,5)	1,000
Психотерапия, абс. (%)		15 (24,6)	17 (27,9)	0,832
Гипотензивная терапия, абс. (%)		48 (78,7)	52 (85,2)	0,752
Антиагреганты и антикоагулянты, абс. (%)		61 (100,0)	61 (100,0)	1,000
Противовирусные препараты, абс. (%)		61 (100,0)	61 (100,0)	1,000
Антибиотикотерапия, абс. (%)		25 (41,0)	28 (45,9)	0,766
Нестероидные противовоспалительные препараты, абс. (%)		10 (16,4)	10 (16,4)	1,000
Стероидные гормоны, абс. (%)		46 (75,4)	40 (65,6)	0,611
Ингибиторы интерлейкина 6, абс. (%)		16 (26,2)	14 (23,0)	0,821

Необходимо также отметить, что при наличии вируса SARS-CoV-2 в организме и его патогенном воздействии своевременная и адекватная терапия и профилактика сосудистых заболеваний головного мозга приобретают особое значение. Дело в том, что COVID-19 способствует более быстрому развитию и более тяжелому течению как острых, так и хро-

нических форм сосудистых заболеваний головного мозга, о чем свидетельствует и собственный опыт, и результаты исследований [13–15].

Указанные выше особенности послужили поводом для проведения настоящего исследования, целью которого стало повышение эффективности и совершенствование оказания медицинской помощи пациентам



с инсультом, протекающим на фоне новой коронавирусной инфекции, а задачей – анализ эффективности и безопасности препарата Цитохром С у таких больных.

Материал и методы

Аналізу были подвергнуты результаты лечения 122 пациентов (66 женщин и 56 мужчин) с инсультом головного мозга, протекавшим на фоне COVID-19. Средний возраст больных составил 62,6 года (от 48 до 82 лет). Все пациенты были разделены поровну на две группы – основную (Цитохром С) и контрольную (без Цитохрома С). Пациенты обеих групп были стандартизированы по различным показателям: возраст, пол, степень тяжести инсульта, состояние неврологических функций, состояние когнитивных функций, степень тяжести течения COVID-19, степень поражения легочной ткани, а также проводимые виды и методы медикаментозной, физической и психотерапевтической терапии, реабилитация и срок назначения исследуемого препарата или другого лечения (контрольная группа) после развития инсульта и появления первых признаков COVID-19 (принцип matched-controlled). Стандартизация исследуемых групп, проведенная по перечисленным показателям сопоставимости, представлена в табл. 1.

После распределения пациентов по группам, в стационаре, в условиях «красной зоны», им назначали следующий курс терапии:

- в основной группе – базисную стандартную разрешенную терапию и препарат Цитохром С по схеме: 10 мг внутримышечно (в/м) два раза в день в течение десяти дней, далее – десятидневный перерыв, затем – 10 мг в/м два раза в день в течение десяти дней;
- контрольной группе – только базисную стандартную разрешенную терапию.

В ходе исследования эффективность и безопасность терапии анализировали в рамках четырех визитов (табл. 2).

Анализ результатов лечения проводили по следующим параметрам:

1. Степень тяжести инсульта, согласно шкале степени тяжести инсульта Национального института здоровья США (NIHSS).
2. Нарушение и восстановление неврологических функций определяли с помощью шкал Бартел [16], Линдмарка [17] и Скандинавской [18]. По шкале Бартел оценивали двигательные функции и бытовую адаптацию, по шкале Линдмарка – функции движения и чувствительности, по Скандинавской – двигательные, речевые функции, ориентацию во времени, пространстве и собственной личности. Степень восстановления определяли так: отсутствие восстановления – среднее арифметическое количества баллов по всем трем перечисленным шкалам менее 30% их максимального количества, минимальное – 30–49%, удовлетворительное – 50–74%, достаточное – 75–94%, полное – более 94%.
3. Когнитивные функции определяли по Монреальской шкале оценки состояния когнитивных функций (MoCA) [19]. Наличие когнитивных расстройств признавалось при ≤ 25 баллах по шкале MoCA. Степень улучшения когнитивных функций, согласно шкале MoCA, определяли следующим образом: незначительное улучшение – увеличение количества баллов на 1–5, удовлетворительное – на 6–11, выраженное – на ≥ 12 баллов.
4. Астенический синдром и степень его выраженности определяли по Айовской шкале астении (Iowa Fatigue Scale) [20] и опроснику «Самочувствие. Активность. Настроение» (САН) [21].

Критерии включения в исследование:

- информированное согласие пациента или его представителя на проведение исследования;
- возможность и желание пациента находиться под наблюдением исследователя в течение предусмотренного протоколом периода времени;
- пациенты обоего пола с установленным диагнозом инфаркта головного мозга, подтвержденным результатами компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии;

Таблица 2. Схема визитов и проводимые на них мероприятия

Исследования	Исходный визит (визит 1), день 0	Промежуточный визит (визит 2), +11–12 дней	Промежуточный визит (визит 3), 30-й день исследования	Заключительный визит (визит 4), 2 месяца после начала исследования
Критерии включения/невключения, определение в группу исследования	+			
Сопутствующая терапия	+	+	+	+
Соматический статус	+	+	+	
Неврологический статус	+	+	+	+
Оценка степени тяжести инсульта по NIHSS	+	+	+	+
Оценка состояния когнитивных функций по Монреальской шкале оценки когнитивных функций	+	+	+	+
Оценка астении по Айовской шкале астении	+	+	+	+
Оценка астении по опроснику самочувствия, активности и настроения	+	+	+	+
Назначение исследуемого препарата (основная группа)	+			
Нежелательные явления		+	+	+



- нарушение неврологических функций и бытовой адаптации (количество баллов по шкалам Бартел, Линдмарка и Скандинавской не более 24% от максимального количества баллов);
- отсутствие других клинически значимых неврологических или психических заболеваний;
- пациенты обоего пола с установленным диагнозом идентифицированного вируса SARS-CoV-2;
- наличие подтвержденного методом ПЦП идентифицированного вируса SARS-CoV-2;
- признаки вирусной пневмонии по данным КТ;
- астеническое состояние, согласно Айовской шкале астении (Iowa Fatigue Scale);
- выявленные с помощью шкал MoCA когнитивные расстройства любой степени выраженности;
- отсутствие противопоказаний к приему препарата в течение предусмотренного периода времени.

Критерии невключения в исследование:

- участие в клиническом исследовании каких-либо лекарственных препаратов менее чем за три месяца до скрининга;
- черепно-мозговая травма менее чем за 180 дней до начала настоящего исследования;
- острый инфаркт миокарда менее чем за 180 дней до начала данного исследования;
- неконтролируемая артериальная гипертензия (систолическое артериальное давление > 180 мм рт. ст., диастолическое > 120 мм рт. ст.) на момент включения;
- сопутствующая терапия любыми препаратами из группы запрещенной терапии;
- данные о гиперчувствительности к исследуемому препарату;
- другие клинически значимые неврологические или психические заболевания;
- любые другие состояния, затрудняющие, по мнению врача-исследователя, участие в клиническом исследовании.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании;
- развитие повторного инсульта или другого острого сосудистого события;
- возникновение заболевания и состояния, которое, по мнению исследователя, потенциально способно повлиять на результаты лечения;
- непереносимость препарата, развитие нежелательных явлений;
- необходимость назначения запрещенных протоколом препаратов при ухудшении неврологического и соматического статусов, которые требуют дополнительной стандартной терапии.

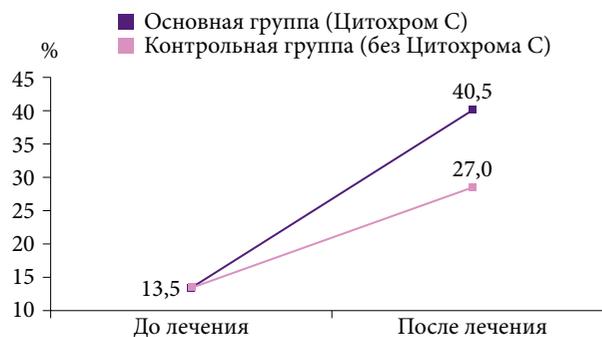
Проспективное сравнительное открытое исследование проводилось с 6 июля 2021 г. по 13 мая 2022 г. в условиях «красной зоны» Центра медицинской реабилитации СПб ГБУЗ «Городская больница № 38 им. Н.А. Семашко», сотрудники которого, равно как и сотрудники, введенные в штатное расписание на время перепрофилирования центра в инфекционный стационар (врачи, медицинские сестры, инструкторы ЛФК, младшие

медицинские сестры), оказали существенную помощь авторам исследования в его проведении.

Статистический анализ результатов исследования выполнен с использованием пакетов программы SPSS 18.0. Для сравнения качественных признаков и процентных соотношений использовались критерий независимости качественных (категориальных) признаков χ^2 , точный критерий Фишера и коэффициент неопределенности. Зависимость между изучаемыми признаками признавалась при $p < 0,05$. При частоте изучаемого события менее пяти наблюдений в одной из ячеек таблицы использование критерия χ^2 считалось некорректным и требовало применения точного критерия Фишера.

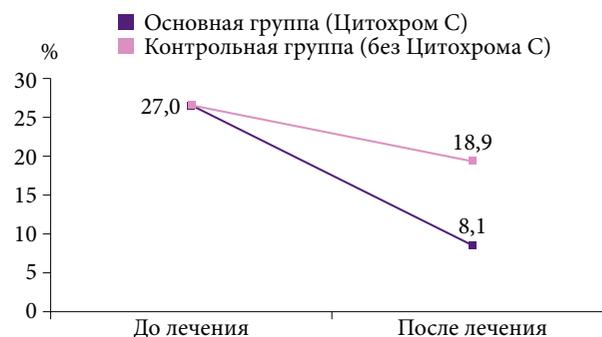
Результаты и обсуждение

Как показали результаты исследования, применение Цитохрома С в статистически значимой степени благоприятно влияет на повышение эффективности комплексной терапии у пациентов с ишемическим инсультом, протекающим на фоне новой коронавирусной инфекции. Сказанное касается существенного статистически значимого уменьшения тяжести инсульта при использовании Цитохрома С, согласно шкале NIHSS (рис. 1 и 2).



Примечание. Различия между терапевтической и контрольной группами достоверны при $p < 0,010$.

Рис. 1. Распределение пациентов с легкой степенью инсульта, согласно шкале NIHSS, в зависимости от применения Цитохрома С (% к итогу)

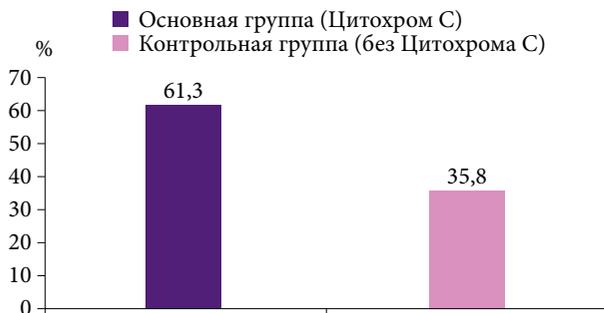


Примечание. Различия между терапевтической и контрольной группами достоверны при $p < 0,01$.

Рис. 2. Распределение пациентов со средней и тяжелой степенью инсульта, согласно шкале NIHSS, в зависимости от применения Цитохрома С (% к итогу)



Согласно результатам исследования, применение Цитохрома С в статистически значимой степени благоприятно влияет на повышение эффективности комплексной терапии у пациентов с ишемическим инсультом, протекающим на фоне новой коронавирусной инфекции COVID-19



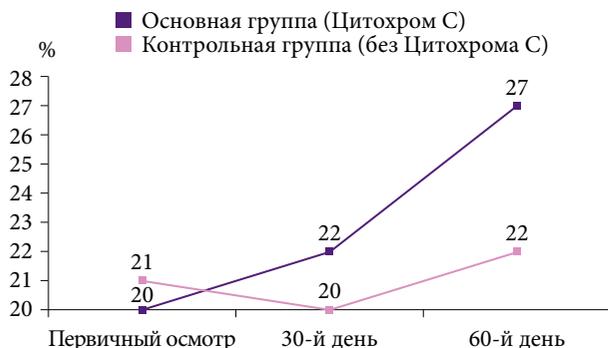
Примечание. Различия между терапевтической и контрольной группами достоверны при $p < 0,001$.

Рис. 3. Распределение пациентов с достаточной и полной степенью восстановления неврологических функций в зависимости от использования Цитохрома С (% к итогу)

Таблица 3. Распределение пациентов по степени улучшения когнитивных функций по шкале МоСА в зависимости от применения Цитохрома С, абс. (% к итогу)

Оценка	Основная группа (Цитохром С)	Контрольная группа (без Цитохрома С)
Незначительная	23 (37,7)	38 (62,3)
Удовлетворительная	21 (34,4)	18 (29,5)
Выраженная	17 (27,9)	5 (8,2)

Примечание. Различия между терапевтической и контрольной группами достоверны при $p < 0,001$.



Примечание. Различия между терапевтической и контрольной группами достоверны при $p < 0,001$.

Рис. 4. Распределение пациентов по степени улучшения когнитивных функций в зависимости от применения Цитохрома С, согласно шкале МоСА (% к итогу)

На фоне терапии легкая степень инсульта наблюдалась у 40,5% пациентов, получавших Цитохром С, и 27,0% больных, не получавших данный препарат ($p < 0,01$) (рис. 1).

Напротив, тяжелая и средняя степени инсульта, согласно шкале NIHSS, зафиксированы в 8,1% случаев в группе Цитохрома С и 18,9% случаев в контрольной группе (рис. 2)

Согласно результатам исследования, применение Цитохрома С в статистически значимой степени влияло на повышение эффективности восстановительного лечения пациентов после инсульта. Так, в основной группе (Цитохром С) достаточная и полная степень восстановления неврологических функций отмечалась у 61,3% больных, в контрольной (в отсутствие Цитохрома С) – у 35,8% ($p < 0,001$) (рис. 3).

Утверждение о выраженной эффективности Цитохрома С у пациентов с инфарктом головного мозга на фоне COVID-19 также оказалось справедливым в отношении нормализации и улучшения когнитивных функций (рис. 4). В основной группе (Цитохром С) удовлетворительная и выраженная степень улучшения когнитивных функций отмечалась у 62,3% больных, в контрольной – у 37,7% ($p < 0,001$). В то же время незначительная степень улучшения когнитивных расстройств в основной группе составила 37,7%, в контрольной – 62,3% ($p < 0,001$) (табл. 3).

Согласно анализу по шкале MoCA, в группе пациентов, получавших Цитохром С, зафиксирована выраженная и статистически значимая динамика улучшения состояния когнитивных функций – общий средний балл к концу первого месяца терапии увеличился на 2 пункта, в то время как в контрольной аналогичный показатель снизился на 1 пункт (рис. 4).

К концу второго месяца терапии средний балл по шкале MoCA в группе Цитохрома С увеличился еще на 5 пунктов от исходного, в контрольной группе аналогичный прирост составил 2 балла (рис. 4).

Таким образом, у пациентов основной группы состояние когнитивных функций в течение двух месяцев исследования улучшилось на 7 баллов, согласно шкале MoCA, а в контрольной группе – лишь на 1 балл ($p < 0,001$) (рис. 4).

Применение Цитохрома С в статистически значимой степени способствует нормализации всех исследуемых когнитивных функций, за исключением беглости речи (табл. 4). Наибольшее влияние препарат оказал на нормализацию и улучшение памяти, внимания, отсроченного воспроизведения и реализации зрительно-конструктивных/исполнительных навыков, что, безусловно, в значительной степени способствует повышению уровня социально-бытовой адаптации.

Согласно результатам исследования, применение Цитохрома С в статистически значимой степени также способствует уменьшению выраженности



Таблица 4. Распределение пациентов с выраженным улучшением когнитивных функций по шкале MoCA, абс. (%)

Показатель	Основная группа (Цитохром С)	Контрольная группа (без Цитохрома С)
Тест «Соединение цифр и букв»	26 (59,0)*	45,9 (28)*
Зрительно-конструктивные/исполнительные навыки	46 (75,4)**	50,8 (31)**
Называние	41 (67,2)*	31 (50,8)*
Память	49 (80,3)***	26 (42,6)***
Внимание	41 (67,2)**	25 (41,0)**
Речь	31 (50,8)*	16 (26,2)*
Беглость речи	25 (41,0)	21 (34,4)
Абстракция	33 (54,1)*	18 (29,5)*
Отсроченное воспроизведение	46 (75,4)***	23 (37,7)***
Ориентация	43 (70,5)*	28 (45,9)*

* Различия между терапевтической и контрольной группами достоверны при $p < 0,05$.

** Различия между терапевтической и контрольной группами достоверны при $p < 0,01$.

*** Различия между терапевтической и контрольной группами достоверны при $p < 0,001$.

Таблица 5. Распределение пациентов с отсутствием астении в зависимости от использования Цитохрома С, согласно Айовской шкале астении, абс. (%)

Степень астении	Через 30 дней		Через 60 дней	
	основная группа (Цитохром С)	контрольная группа (без Цитохрома С)	основная группа (Цитохром С)	контрольная группа (без Цитохрома С)
Отсутствие	27 (44,3)*	16 (26,2)*	54 (88,5)**	33 (54,1)**
Легкая и средняя	31 (50,8)	31 (50,8)	7 (11,5)*	19 (31,1)*
Тяжелая	3 (4,9)*	14 (22,9)*	1 (1,6)*	10 (16,4)*

* Различия между терапевтической и контрольной группами достоверны при $p < 0,05$.

** Различия между терапевтической и контрольной группами достоверны при $p < 0,001$.

или купированию астенического синдрома. Так, на 30-й день терапии отсутствие астении, согласно Айовской шкале астении, в основной группе отмечалось у 43,7% пациентов, в контрольной – у 26,4% больных ($p < 0,05$). Через два месяца от начала терапии аналогичные показатели составили 88,3 и 53,4% соответственно ($p < 0,001$) (табл. 5, рис. 5).

Тяжелая степень астении по окончании исследования наблюдалась у 2,4% пациентов основной группы и 15,7% больных – контрольной (табл. 4).

Кроме того, применение Цитохрома С в статистически значимой степени способствовало нормализации самочувствия пациентов, повышению уровня их активности и настроения, что показали результаты оценки по шкале САН (рис. 6). Наиболее выраженные различия между получавшими и не получавшими Цитохром С выявлены в отношении активности пациентов. Так, на 60-й день терапии средний балл активности в основной группе составил 6,0, что соответствует высокому уровню данного параметра, в контрольной – 3,5 (существенно ниже нормальных значений) (рис. 7). В то же время данный фактор играет одну из ключевых ролей при проведении реабилитации пациентов и их восстановлении. Крайне важно, что на фоне применения Цитохрома С рост показателя активности отмечался уже с первых дней терапии и к концу первого месяца



Примечание. Различия между терапевтической и контрольной группами достоверны при $p < 0,05$ (*) и $p < 0,001$ (**).

Рис. 5. Распределение пациентов с отсутствием астении в зависимости от использования Цитохрома С, согласно Айовской шкале астении (% к итогу)

Цитохром С в статистически значимой степени способствует уменьшению степени тяжести инсульта, повышению степени восстановления неврологических функций, значительному улучшению состояния когнитивных функций больных, что в конечном итоге приводит к повышению уровня их социально-бытовой адаптации и повышению качества жизни

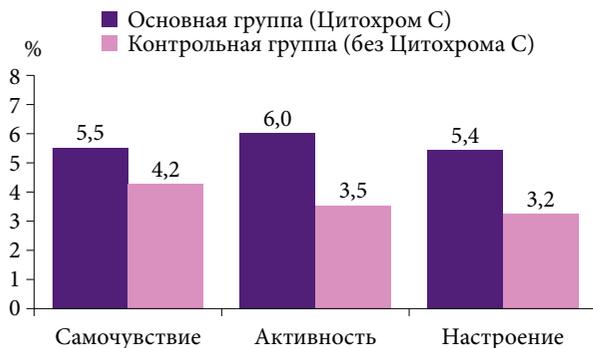


Рис. 6. Количество баллов, набранное по отдельным субшкалам шкалы САН, в зависимости от использования Цитохрома С

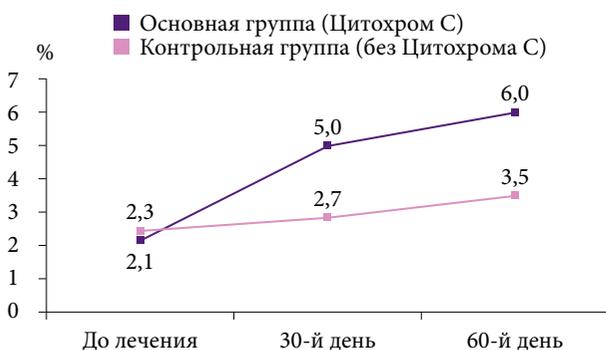


Рис. 7. Динамика показателя активности до и после курса терапии, согласно шкале САН, в зависимости от использования Цитохрома С

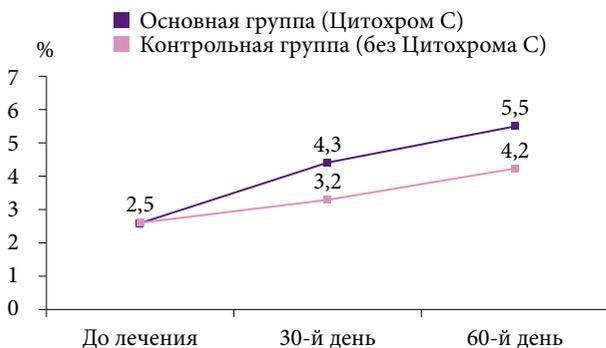


Рис. 8. Динамика показателя самочувствия до и после курса терапии, согласно шкале САН, в зависимости от использования Цитохрома С

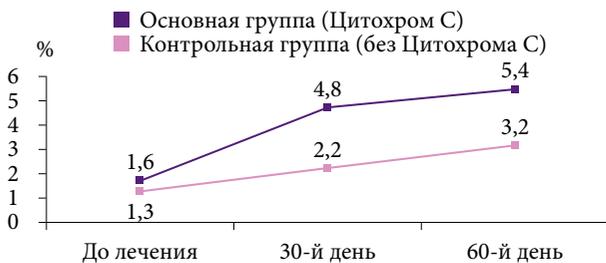


Рис. 9. Динамика показателя настроения до и после курса терапии, согласно шкале САН, в зависимости от использования Цитохрома С

достиг 5,0 балла. В контрольной группе этот показатель к 30-му дню составил 2,7 балла. Учитывая важность раннего начала реабилитационных мероприятий у пациентов, перенесших инсульт, с одной стороны, и существенное влияние высокого уровня активности на повышение эффективности реабилитации, с другой, необходимо подчеркнуть, что, согласно полученным результатам, Цитохром С оказывает выраженное влияние на повышение эффективности реабилитации рассматриваемой категории пациентов.

Аналогичные показатели для таких параметров, как самочувствие и настроение, составили 5,5 и 4,2 балла, 5,4 и 3,2 балла соответственно (рис. 8 и 9).

Нежелательные реакции, равно как и серьезные нежелательные явления и смертельные исходы, в группе пациентов, получавших Цитохром С, не зафиксированы.

Заключение

Одним из основных критериев успешного и эффективного лечения пациентов с инфарктом головного мозга, протекающим на фоне новой коронавирусной инфекции, является применение патогенетической терапии. Нормализация состояния и степень восстановления пациентов в значительной степени зависят от грамотного выбора и своевременного назначения препаратов патогенетической терапии.

Согласно результатам представленного исследования, Цитохром С в статистически значимой степени способствует уменьшению степени тяжести инсульта, повышению степени восстановления неврологических функций, значительному улучшению состояния когнитивных функций больных, а также устранению у них астенического синдрома, что в конечном итоге приводит к повышению уровня социально-бытовой адаптации пациентов, перенесших инсульт на фоне новой коронавирусной инфекции, и соответственно повышению качества их жизни – конечной цели любого восстановительного лечения. В данном аспекте особо важно отметить статистически значимое повышение уровня активности пациентов уже с первых дней использования Цитохрома С, что в еще большей степени способствует повышению эффективности реабилитации.

Указанные эффекты исследуемого препарата обусловлены его влиянием на сходные патогенетические механизмы как при развитии ангионеврологических нарушений, так и при распространении вируса SARS-CoV-2 в организме и его патогенном воздействии.

Таким образом, применение Цитохрома С пациентами на фоне COVID-19 считается оправданным и эффективным. Препарат может быть рекомендован к широкому использованию в клинической практике в целях терапии и профилактики нейрососудистых нарушений при новой коронавирусной инфекции. *

Цитохром С

SAMSON
MED



ЭНЕРГИЯ КЛЕТКИ

Оригинальный антигипоксикант
с двойным механизмом действия

Реклама

Производитель:

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



ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.



Литература

1. Щелканов М.Ю., Попова А.Ю., Дедков В.Г. и др. История изучения и современная классификация коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae). *Инфекция и иммунитет*. 2020; 10 (2): 221–246.
2. Hu B., Zeng L.-P., Yang X.-L., et al. Discovery of a rich gene pool of bat SARS-related coronaviruses provides new insights into the origin of SARS coronavirus. *PLoS Pathog.* 2017; 13 (11): e1006698.
3. Львов Д.К., Альховский С.В. Истоки пандемии COVID-19: экология и генетика коронавирусов (Betacoronavirus: Coronaviridae) SARS-CoV, SARS-CoV-2 (подрод Sarbecovirus), MERS-CoV (подрод Merbecovirus). *Вопросы вирусологии*. 2020; 65 (2): 62–70.
4. Ващенко В.И., Хансон К.П., Шабанов П.Д. Цитохром С как лекарственное средство: прошлое, настоящее, будущее. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2005; 4 (1): 27–37.
5. Ивкин Д.Ю., Оковитый С.В. Цитохром С как средство комплексной патогенетической терапии различных заболеваний. *Современная медицина*. 2017; 4 (8): 81–81.
6. Баллюзек М.Ф., Семенова И.Г. Рациональный выбор терапии препаратами метаболических групп при ишемической болезни сердца. *Практическая медицина*. 2013; 3 (73): 47–51.
7. Шулькин А.В., Филимонова А.А. Роль свободно-радикального окисления, гипоксии и их коррекции в патогенезе COVID-19. *Терапия*. 2020; 5: 187–194.
8. Khomich O.A., Kochetkov S.N., Bartosch B., Ivanov A.V. Redox biology of respiratory viral infections. *Viruses*. 2018; 10 (8): 392.
9. Liu W., Li H. COVID-19: attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism. *ChemRxiv*. 2020 // chemrxiv.org/articles/COVID19_Disease_ORF8_and_Surface_Glycoprotein_Inhibit_Heme_Metabolismby_Binding_to_Porphyrin/11938173.
10. Guan W., Ni Z., Hu Y., et al. Clinical characteristics of coronavirus disease. 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020.
11. Теплова Н.В., Гришин Д.В. Коррекция эндотелиальной дисфункции при COVID-19. *Медицинский алфавит*. 2020; 22: 56–59.
12. Андриянова И.Г., Сидорова Н.Д., Селиванов Е.А. Результаты клинического применения препарата Цитохром С. *Поликлиника*. 2011; 1: 39–41.
13. Oxley T.J., 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.
14. Lee M.-H., Perl D.P., Nair G., et al. Microvascular injury in the brains of patients with COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020.
15. Yaghi S., Ishida K., Torres J., et al. SARS-CoV-2 and stroke in a New York healthcare system. *Stroke*. 2020; 51: 2002–2011.
16. Machoney F., Barthel D. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md State Med. Journal*. 1965; 14: 61–65.
17. Lindmark B. Evaluation of functional capacity after stroke with special emphasis on motor function and activities of daily living. *Scand. J. Rehabil. Med. Suppl.* 1988; 21: 1–40.
18. Scandinavian Stroke Study Group. Multicenter trial of hemodilution in ischemic stroke: background and study protocol. *Stroke*. 1985; 16: 885–890.
19. Nasreddine Z., Phillips N., Bacdirian V., et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2005; 53 (4): 695–699.
20. Hartz A.H., Bentler S.E., Watson D. Measuring fatigue severity in primary care patients. *J. Psychosom. Res.* 2003; 54 (6): 515–521.
21. Доскин В.А., Лаврентьева Н.А., Мирошников М.П., Шарай В.Б. Тест дифференцированной самооценки функционального состояния. *Вопросы психологии*. 1973; 19 (6): 141–145.

COVID-19-Associated Stroke. A Competent Choice of Pathogenetic Therapy Drugs – a Specialist's View from the 'Red Zone'

V.V. Kovalchuk, PhD, Prof., M.S. Drozdova, Yu.A. Chepel, T.N. Kachina, Ye.V. Ilyaynen, D.V. Voyakin, A.S. Galkin, PhD, L.K. Rulis

City Hospital № 38 named after N.A. Semashko, Medical Rehabilitation Center, Saint Petersburg

Contact person: Vitaly V. Kovalchuk, vikoval67@mail.ru

This article is devoted to the issues of etiopathogenesis, prevention, therapy and rehabilitation of patients with vascular diseases of the brain occurring against the background of a new coronavirus infection. The results of a study of the effectiveness of Cytochrome C in patients with ischemic stroke that developed against the background of COVID-19 are presented. The analysis of the results of therapy of 122 patients was carried out using the NIHSS, Bartel, Lindmark scales, the Scandinavian, as well as the Montreal Cognitive Function Assessment Scale, the Iowa Asthenia Scale and the well-being, activity and mood questionnaire. According to the results, the use of Cytochrome C to a statistically significant extent contributes to reducing the severity of stroke, increasing the degree of recovery of neurological functions, significantly improving the state of cognitive functions, as well as the elimination of asthenic syndrome in patients.

Key words: new coronavirus infection, COVID-19, SARS-CoV-2 virus, ischemic stroke, asthenia, cognitive disorders, Cytochrome C