

Фармакологическая коррекция когнитивного статуса пациентов с постковидным синдромом

Л. В. Чичановская, Т. А. Слюсарь, Ю. В. Абраменко, Т. М. Некрасова, И. Н. Слюсарь

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тверь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучить влияние препаратов Мексидол® и Мексидол® ФОРТЕ 250 на когнитивный статус пациентов с постковидным синдромом.

Материал и методы. Обследованы 112 пациентов в возрасте 24–60 лет (55 мужчин и 57 женщин), которые были разделены на две группы: основная – 76 человек с перенесенной подтвержденной коронавирусной инфекцией, имеющих симптомы, которые служили основанием для диагностики постковидного синдрома (ПКС), и контрольная – 36 человек, не болевших коронавирусной инфекцией. Пациенты проходили неврологическое и общесоматическое обследование. Для исследования когнитивных функций использовали краткую шкалу оценки психического статуса (КШОПС) (Mini Mental State Examination, MMSE) и батарею тестов для оценки лобной дисфункции (БТЛД) (Frontal Assessment Battery, FAB). Память оценивали по результатам субтеста «Память» КШОПС, тестов «10 слов» и зрительную память. Уровень внимания исследовали с помощью пробы Шульте и в тесте «Вербальные ассоциации», зрительно-пространственные функции оценивали с помощью теста рисования часов. Для коррекции выявленных расстройств применяли Мексидол® по схеме 500 мг раз в сутки ежедневно внутривенно капельно в течение 14 дней с последующим переходом на Мексидол ФОРТЕ® 250 по 750 мг в сутки (по одной таблетке 250 мг три раза в день) в течение 2 месяцев.

Результаты. Пациенты с постковидным синдромом характеризовались когнитивной гетерогенностью: в структуре когнитивных расстройств у них преобладали легкие (46,0%) и умеренные (36,8%) когнитивные расстройства. Курс лечения Мексидолом приводил к уменьшению выраженности когнитивных симптомов ПКС. Показана высокая эффективность и безопасность длительной последовательной терапии Мексидолом (инъекции, затем таблетированная форма Мексидол® ФОРТЕ 250).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: постковидный синдром, коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 NEW, когнитивные нарушения, Мексидол®.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Influence of Mexidol® and Mexidol® FORTE 250 on cognitive status of patients with post-COVID syndrome

L. V. Chichanovskaya, T. A. Slyusar, Yu. V. Abramenko, T. M. Nekrasova, I. N. Slyusar

Tver State Medical University, Tver, Russia

SUMMARY

Objective. To study influence of Mexidol® and Mexidol® FORTE 250 on cognitive status of patients with post-COVID syndrome.

Material and methods. We examined 112 patients aged 24–60 years (55 men and 57 women) who were divided into the groups. The main group consisted of 76 patients with confirmed SARS-CoV-2 NEW coronavirus infection having symptoms that served as the basis for the diagnosis of post-COVID syndrome. The control group consisted of 36 people who were not ill with coronavirus infection. Patients underwent neurological and general somatic examination. To study cognitive functions, we used the Mini Mental State Examination (MMSE) and the Frontal Assessment Battery (FAB). Memory was evaluated according to results of 'the Memory' subtest of the MMSE, the 10-word test and tests of visual memory. The level of attention was studied using the Schulte tables and the word fluency test; visual-spatial functions were evaluated using the clock-drawing test. To correct the identified disorders, Mexidol® was used according to the scheme: 500 mg once daily intravenously for 14 days, followed by Mexidol® FORTE 250 750 mg per day orally (250 mg three times a day) for 2 months.

Results. Patients with post-COVID syndrome were characterized by cognitive heterogeneity: mild and moderate cognitive impairments prevailed in the structure of cognitive disorders. The course of treatment with Mexidol® led to decrease in the severity of cognitive symptoms of post-COVID syndrome. The high efficacy and safety of long-term sequential therapy with Mexidol® (injections followed by tablets of Mexidol® FORTE 250) have been shown.

KEYWORDS: post-COVID syndrome, SARS-CoV-2 NEW coronavirus infection, cognitive impairment, Mexidol.

CONFLICT OF INTEREST. The authors state that there are no possible conflicts of interest.

Введение

Нейротропный вирус SARS-CoV-2 (COVID-19) приводит к появлению неврологической и (или) психической дисфункции [1–3], так как активизирует процессы нейровоспаления и нейродегенерации, которые приводят к таким расстройствам, как депрессия и деменция [4, 5]. Вирус поражает разные области мозга, вызывая различные неврологические симптомы или синдромы [6, 7]. Распространенность когнитивных нарушений при COVID-19 колеблется от 43,0 до 66,8% [4–6], при этом страдают кратковременная память, вербальное обучение, управляющие и исполнительные функции мозга [6]. После

пересечения гематоэнцефалического барьера вирус поражает клетки с CD4-рецепторами – макрофаги, нейроглию, эндотелий капилляров. Для поддержания гомеостаза реализуется неспецифическая перестройка метаболизма, заключающаяся в уменьшении потребления кислорода клетками, замедлении интенсивности окислительного фосфорилирования, активации свободнорадикальных процессов, что провоцирует вторичную гипоксию [8]. Эти процессы проходят на фоне нарушения ауторегуляции мозгового кровотока, вазоспазма, усиления агрегации тромбоцитов, формирования внутрисосудистого стаза и нарушений микроциркуляции [9–11]. Нейровоспаление

при COVID-19 характеризуется повышением уровня провоспалительных цитокинов (интерлейкинов) IL-6, IL-1 β , TNF- α (фактора некроза опухоли), части внеклеточного матрикса и фибронектина [7, 10]. IL-6 и TNF- α могут преодолевать гематоэнцефалический барьер и активировать микроглию [3, 7]. Активированные клетки высвобождают IL-1 β , рецепторы которого сконцентрированы в постсинаптических мембранах нейронов гиппокампа, что делает его уязвимым к воздействию вируса, приводя к развитию нарушений памяти и внимания [11–13]. Вирус SARS-CoV-2 снижает активность мозгового нейротрофического фактора (brain derived neurotrophic factor, BDNF) [14], который играет решающую роль в ослаблении активации микроглии и нейровоспаления. Низкие уровни BDNF связаны с появлением или усугублением когнитивных расстройств [14, 15]. Процессы нейродегенерации стимулируют нарушения пролиферации клеток при нейрогенезе, который определяет эффективность формирования памяти. Нейромедиаторные нарушения, развивающиеся при COVID-19, связаны с ослаблением функций биогенных аминов норадренергической, дофаминергической и серотонинергической систем в структурах лимбической системы и ретикулярной активирующей системы мозга. Они приводят к разобщению нейрофункциональных связей с гиппокампом – центром регуляции когнитивных процессов и эмоциональных реакций. Независимо от механизма, с помощью которого SARS-CoV-2 действует на нервную систему, в клинической картине заболевания доминируют астенические расстройства и нарушения когнитивных функций, которые могут развиваться не сразу, а быть отсроченными во времени [3, 6, 7, 16].

При выборе патогенетической терапии пациентов с COVID-19 необходимо делать выбор в пользу препаратов, которые воздействуют на основные патогенетические механизмы развития и прогрессирования неврологических расстройств, протекающих на фоне COVID-19. Одним из наиболее полно отвечающих данным требованиям препаратов является Мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат), сочетающий свойства антиоксиданта и энергокорректора [17–20]. Мексидол – противоишемический препарат с мультимодальным механизмом действия. В условиях ишемии и гипоксии Мексидол уменьшает выраженность оксидантного стресса и оказывает антигипоксическое действие за счет улучшения усвоения кислорода, усиления аэробного гликолиза в мозговой ткани, подавления свободнорадикального окисления липидов клеточных мембран, повышения активности эндогенных антиоксидантных ферментов, увеличения концентрации восстановленной формы глутатиона. Мексидол оказывает положительное действие на церебральный метаболизм, нормализует микроциркуляцию за счет улучшения реологических свойств крови и снижения агрегации тромбоцитов [21–23]. Обладая выраженным мембранопротекторным эффектом, Мексидол стабилизирует мембраны клеток крови (эритроцитов и тромбоцитов), снижая риск развития гемолиза [24–26]. Мексидол способен индуцировать митохондриогенез в клетках головного мозга и ингибирует основные процессы деструкции клеточных структур, ока-

зывает влияние на различные типы стрессорных ситуаций [27–30]. Мексидол обладает нейропротективным, нейротропным, анксиолитическим, антиагрегантным, противоишемическим и антисклеротическим эффектами [31, 32].

Цель исследования

Изучить влияние препаратов Мексидол® и Мексидол® ФОРТЕ 250 на когнитивный статус пациентов с постковидным синдромом.

Материалы и методы исследования

Обследованы 112 пациентов с когнитивными расстройствами в возрасте 24–60 лет (55 мужчин и 57 женщин), которые были разделены на две группы: основная – 76 человек с перенесенной подтвержденной коронавирусной инфекцией и имеющих симптомы, которые служили основанием для диагностики постковидного синдрома (ПКС), и контрольная – 36 человек, не болевших коронавирусной инфекцией. Пациенты основной группы были разделены на две подгруппы. Первая подгруппа – «ПКС + Мексидол» – 42 человека (20 мужчин и 22 женщины) для коррекции когнитивных расстройств получали этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексидол®) по схеме 500 мг (50 мг/мл) раз в сутки ежедневно внутривенно капельно в течение 14 дней с последующим переходом на таблетки Мексидол® ФОРТЕ 250 по 750 мг в сутки (по одной таблетке 250 мг три раза в день) в течение 2 месяцев. Также пациентам этой подгруппы проводилась симптоматическая терапия постковидного синдрома. Вторая подгруппа – ПКС (группа сравнения) – 34 человека (18 мужчин и 16 женщин) получали лишь симптоматическую терапию ПКС. Пациенты проходили неврологическое исследование с выделением соответствующих неврологических синдромов, при необходимости – общесоматическое обследование с участием врачей смежных специальностей (терапевта, кардиолога, офтальмолога и др.).

Критериями включения пациентов в исследование были: возраст от 24 до 60 лет; наличие когнитивных расстройств; перенесенная и подтвержденная коронавирусная инфекция (для пациентов с ПКС); информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: тяжелые соматические, эндокринные, гематологические, онкологические заболевания; деменция; перенесенные инсульты или любое другое органическое заболевание головного мозга; применение в течение последних 6 месяцев препаратов, способных исказить результаты обследования (анксиолитики, антидепрессанты). Обследование пациентов проводилось до начала терапии (1-й день), в 15-й и 75-й дни лечения. При всех визитах регистрировались переносимость препаратов и побочные эффекты, проводилось клинико-психологическое обследование пациентов.

Для исследования когнитивных функций использовали краткую шкалу оценки психического статуса (КШОПС) (Mini Mental State Examination, MMSE) [33] и батарею тестов для оценки лобной дисфункции (БТЛД) (Frontal Assessment Battery, FAB) [34]. Память оценивали по результатам субтеста «ПАМЯТЬ КШОПС, тестов «10 слов» и оценки зрительной памяти [35]. Уровень внимания

Суммарный балл скрининговых нейропсихологических шкал у пациентов с постковидным синдромом и контрольной группы (баллы, $M \pm m$)

Нейропсихологические тесты (суммарный балл)	ПКС + Мексидол (n = 42)			ПКС (n = 34)			Контроль (n = 36)
	1-й день	15-й день	75-й день	1-й день	15-й день	75-й день	
КШОПС	26,7 ± 0,6*	26,9 ± 0,8	28,6 ± 0,7	26,6 ± 0,9*	26,9 ± 0,8	27,2 ± 0,9	28,5 ± 0,8
БТЛД	14,1 ± 0,6*	14,5 ± 0,7	15,8 ± 0,9	14,0 ± 0,8*	14,1 ± 0,6*	14,2 ± 0,8	15,9 ± 0,9
Тест рисования часов	9,1 ± 0,7	9,1 ± 0,8	9,3 ± 0,8	9,0 ± 0,7	9,1 ± 0,9	9,1 ± 0,7	9,4 ± 0,7

Примечание. Здесь и в последующих таблицах: * – различия основной и контрольной групп (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$).

2

Показатели когнитивных функций у пациентов с постковидным синдромом и контрольной группы по субтестам КШОПС (баллы, $M \pm m$)

Показатели	ПКС + Мексидол (n = 42)			ПКС (n = 34)			Контроль (n = 36)
	1-й день	15-й день	75-й день	1-й день	15-й день	75-й день	
Ориентировка во времени	5,00 ± 0,00	5,00 ± 0,00	5,00 ± 0,00	5,00 ± 0,00	5,00 ± 0,00	5,00 ± 0,00	5,00 ± 0,00
Ориентировка в месте	5,00 ± 0,00	5,00 ± 0,00	5,00 ± 0,00	5,00 ± 0,00	5,00 ± 0,00	5,00 ± 0,00	5,00 ± 0,00
Восприятие (повторение трех слов)	3,00 ± 0,00	3,00 ± 0,00	3,00 ± 0,00	3,00 ± 0,00	3,00 ± 0,00	3,00 ± 0,00	3,00 ± 0,00
Концентрация внимания и счет (отнимание от 100 по 7)	3,01 ± 0,21*	3,42 ± 0,21	3,83 ± 0,20	3,11 ± 0,23*	3,21 ± 0,21	3,43 ± 0,20	3,84 ± 0,22
Память (припоминание трех слов)	2,21 ± 0,22	2,37 ± 0,30	2,75 ± 0,21	2,25 ± 0,32	2,29 ± 0,22	2,35 ± 0,31	2,89 ± 0,33
Речевые функции:							
• называние предметов	1,71 ± 0,22	1,87 ± 0,23	2,08 ± 0,22	1,86 ± 0,21	1,88 ± 0,22	1,98 ± 0,24	2,16 ± 0,21
• повторение предложения «Никаких если и (или) но»	0,34 ± 0,12*	0,57 ± 0,13	0,64 ± 0,12	0,32 ± 0,14*	0,49 ± 0,12	0,57 ± 0,12	0,67 ± 0,14
Трехэтапная команда (проба Хэда)	2,83 ± 0,15	2,84 ± 0,11	2,92 ± 0,20	2,84 ± 0,23	2,88 ± 0,24	2,90 ± 0,21	2,94 ± 0,21
Чтение: «Выполните действие»:							
• закройте глаза	1,00 ± 0,00	1,00 ± 0,00	1,00 ± 0,00	1,00 ± 0,00	1,00 ± 0,00	1,00 ± 0,00	1,00 ± 0,00
• напишите предложение	1,00 ± 0,00	1,00 ± 0,00	1,00 ± 0,00	1,00 ± 0,00	1,00 ± 0,00	1,00 ± 0,00	1,00 ± 0,00
Копирование:							
• срисуйте рисунок	0,48 ± 0,03*	0,63 ± 0,06	0,72 ± 0,07	0,53 ± 0,04*	0,57 ± 0,06*	0,63 ± 0,07	0,73 ± 0,05
Суммарный балл	25,80 ± 1,50*	26,70 ± 1,60	28,00 ± 1,70	25,90 ± 1,40*	26,41 ± 1,61	27,11 ± 1,51	28,30 ± 1,60

исследовали с помощью пробы Шульте и в тесте «Вербальные ассоциации» [36], зрительно-пространственные функции оценивали с помощью теста рисования часов [37].

Статистическую обработку количественных данных проводили с использованием критериев Стьюдента (t) для проверки гипотез соотносительной значимости различия средних показателей. Результаты считали достоверными при $p < 0,05$. При статистическом анализе использовались программы Microsoft Excel, Statistica 6.0 и стандартный пакет программ SPSS 13.0 для Windows.

Результаты и обсуждение

Основными клиническими проявлениями ПКС, по данным опроса пациентов, были нарушения памяти, внимания, рассеянность (невозможность сосредоточиться), головная боль, головокружение, эмоциональные (тревожные и депрессивные) расстройства, общая слабость, нарушения сна.

По данным проведенного нейропсихологического обследования пациентов с ПКС и контрольной группы, суммарный балл скрининговых нейропсихологических тестов (КШОПС не ниже 25 баллов, БТЛД не ниже 12 баллов, тест рисования часов не ниже 9 баллов) свидетельствовал об отсутствии у обследованных лиц когнитивных расстройств дементного уровня (табл. 1), хотя у пациентов с ПКС показатели КШОПС и БТЛД были ниже, чем у пациентов контрольной группы ($p < 0,05$), что свидетельствовало о наличии у них недементных когнитивных расстройств.

После курса лечения Мексидолом (75-й день) суммарные баллы по скрининговым шкалам КШОПС и БТЛД приближались к показателям контрольной группы лиц, не болевших коронавирусной инфекцией.

Был проведен подробный анализ данных по субтестам КШОПС. Результаты обследования пациентов с ПКС (получавших и не получавших Мексидол®) и контрольной группы представлены в таблице 2.

Как следует из представленных в таблице 2 данных, по субтестам КШОПС пациенты с ПКС статистически значимо ($p < 0,05$) отличались от лиц контрольной группы по субтестам «Концентрация внимания и счет» (отнимание от 100 по 7), «Повторение предложения «Никаких если и (или) но» и «Рисунок». После курса лечения Мексидолом эти показатели улучшались (достоверно к 75-му дню), приближаясь к показателям контрольной группы. В группе пациентов с ПКС, не получавших Мексидол®, достоверного улучшения показателей по субтестам КШОПС не отмечалось.

Результаты нейропсихологического обследования по субтестам БТЛД приведены в таблице 3.

По результатам анализа показателей субтестов БТЛД, пациенты с ПКС достоверно ($p < 0,05$) отличались от лиц контрольной группы по показателям субтестов «Беглость речи», «Динамический праксис» и «Усложненная реакция выбора». После курса лечения Мексидолом показатели этих субтестов улучшались (достоверно к 75-му дню), приближаясь к показателям контрольной группы. В группе

Таблица 3
Показатели когнитивных функций у пациентов с постковидным синдромом и контрольной группы по субтестам БТЛД (баллы, M ± m)

Показатели	ПКС + Мексидол (n = 42)			ПКС (n = 34)			Контроль (n = 36)
	1-й день	15-й день	75-й день	1-й день	15-й день	75-й день	
Концептуализация: • ответы на вопросы «Что общего?..»	2,44 ± 0,25	2,54 ± 0,23	2,80 ± 0,30	2,49 ± 0,22	2,49 ± 0,21	2,50 ± 0,20	2,90 ± 0,41
Беглость речи: • называние слов на букву «с» в течение 1 мин	1,69 ± 0,12*	1,78 ± 0,11*	2,18 ± 0,12	1,67 ± 0,14*	1,69 ± 0,12*	1,80 ± 0,11	2,29 ± 0,11
Динамический праксис: • серия «кулак – ребро – кисть»	2,21 ± 0,11*	2,41 ± 0,10*	2,74 ± 0,13	2,25 ± 0,14*	2,31 ± 0,12*	2,42 ± 0,13*	2,75 ± 0,14
Простая реакция выбора: • выстукивание ритма	1,74 ± 0,12	1,79 ± 0,11	1,91 ± 0,13	1,78 ± 0,10	1,79 ± 0,12	1,84 ± 0,14	2,11 ± 0,20
Усложненная реакция выбора	1,24 ± 0,11*	1,38 ± 0,10*	1,95 ± 0,13	1,29 ± 0,12*	1,29 ± 0,13*	1,38 ± 0,11*	2,12 ± 0,14
Хватательный рефлекс	2,58 ± 0,19	2,69 ± 0,17	2,90 ± 0,16	2,59 ± 0,18	2,62 ± 0,15	2,69 ± 0,19	2,92 ± 0,17
Суммарный балл	12,08 ± 0,71*	12,38 ± 0,81*	14,94 ± 0,92	12,15 ± 0,61*	12,28 ± 0,61*	12,88 ± 0,61	15,14 ± 0,92

Таблица 4
Показатели памяти у пациентов с постковидным синдромом и контрольной группы (баллы, M ± m)

Показатели	ПКС + Мексидол (n = 42)			ПКС (n = 34)			Контроль (n = 36)
	1-й день	15-й день	75-й день	1-й день	15-й день	75-й день	
Тест 10 слов Непосредственное воспроизведение: • первое воспроизведение • третье воспроизведение • отсроченное воспроизведение	5,80 ± 0,40 6,30 ± 0,50 5,90 ± 0,50*	5,80 ± 0,50 7,30 ± 0,60 6,40 ± 0,40	5,90 ± 0,60 8,10 ± 0,30 8,10 ± 0,60	5,10 ± 0,30 6,30 ± 0,40 4,90 ± 0,50*	5,30 ± 0,40 6,80 ± 0,70 5,90 ± 0,70*	5,80 ± 0,70 6,30 ± 0,50 6,20 ± 0,40	5,90 ± 0,40 8,70 ± 0,50 9,10 ± 0,60
Зрительная память • отсроченное воспроизведение абстрактных изображений	5,32 ± 0,51*	5,46 ± 0,50	5,68 ± 0,60	5,35 ± 0,52*	5,49 ± 0,44	5,51 ± 0,50	5,79 ± 0,62

пациентов с ПКС, не получавших Мексидол®, достоверного улучшения показателей по всем субтестам БТЛД не регистрировалось.

Таким образом, при оценке когнитивной сферы по суммарному баллу скрининговых шкал у пациентов с ПКС не было обнаружено когнитивных нарушений дементного уровня, однако у всех пациентов регистрировались недементные когнитивные расстройства. По сравнению с контрольной группой, у пациентов с ПКС отмечены более низкие результаты выполнения сложных проб, требующих поддержания устойчивого внимания (субтесты КШОПС «Концентрация внимания и счет», повторение предложения «Никаких если и [или] но», «Рисунок»; субтесты БТЛД «Беглость речи», «Динамический праксис», «Усложненная реакция выбора»). Показатели субтестов этих шкал у пациентов с ПКС были статистически значимо ниже, чем в группе контроля ($p < 0,05$). После курса лечения Мексидолом отмечалось достоверное улучшение показателей этих субтестов (к 75-му дню лечения), которые приближались к показателям пациентов, которые не болели коронавирусной инфекцией.

Результаты исследования памяти у пациентов с ПКС и лиц контрольной группы представлены в таблице 4.

Из приведенных в таблице 4 данных видно, что в тесте «10 слов» по объему запоминаемых в процессе заучивания

слов значимых различий между больными с ПКС и контролем не получено. При отсроченном воспроизведении (после интерферирующего задания) пациенты с ПКС называли достоверно меньшее количество слов по сравнению с лицами контрольной группы ($p < 0,05$), при этом в условиях интерференции пациенты с ПКС имели более низкие показатели отсроченного воспроизведения слов. Показатели зрительной памяти (отсроченное воспроизведение абстрактных изображений) также оказались более низкими у пациентов с ПКС. После курса лечения Мексидолом показатели этих субтестов улучшались (достоверно к 75-му дню), приближаясь к показателям контрольной группы. У пациентов группы сравнения (ПКС) показатели в процессе лечения статистически значимо не менялись.

Таким образом, пациенты с ПКС отличались от лиц контрольной группы наличием более выраженных мнестических расстройств, выявляемых в более сложных тестах (отсроченное воспроизведение 10 слов в условиях интерференции, отсроченное воспроизведение абстрактных изображений).

Результаты анализа показателей внимания представлены в таблице 5.

Как следует из приведенных в таблице 5 данных, время выполнения пробы Шульте у пациентов с ПКС превышало аналогичный показатель контроля ($p < 0,05$), что указыва-

Таблица 5
Показатели внимания у пациентов с постковидным синдромом и контрольной группы (M ± m)

Показатели	ПКС + Мексидол (n = 36)			ПКС (n = 36)			Контроль (n = 36)
	1-й день	15-й день	75-й день	1-й день	15-й день	75-й день	
Проба Шульте, с	60,60 ± 3,50*	49,00 ± 2,90*	32,10 ± 1,70	60,00 ± 3,70*	58,50 ± 5,50*	45,50 ± 3,40*	30,20 ± 1,50
Вербальные ассоциации (число слов за 1 мин): • литеральные • категориальные	14,30 ± 0,30* 14,10 ± 0,10*	15,30 ± 0,40* 14,70 ± 0,20*	18,00 ± 0,10 19,00 ± 0,40	14,40 ± 0,30* 14,20 ± 0,30*	14,80 ± 0,30* 14,70 ± 0,40*	14,90 ± 0,40* 14,90 ± 0,20*	18,50 ± 0,10 19,40 ± 0,20

ло на снижение у них скорости реакции и способности концентрировать внимание. В тестах на литеральные и категориальные вербальные ассоциации пациенты с ПКС, по сравнению с контролем, называли достоверно меньшее количество слов в минуту.

После курса лечения Мексидолом показатели этих субтестов улучшались (достоверно к 75-му дню), приближаясь к показателям контрольной группы. В группе пациентов с ПКС, не получавших Мексидол, достоверных изменений показателей не выявлено.

Таким образом, у больных с ПКС достоверно измененными оказались нейропсихологические показатели, отражающие способность к концентрации внимания и скорости образования ассоциаций. Эти показатели к концу курса лечения Мексидолом приближались к соответствующим показателям лиц контрольной группы, не болевших COVID-19.

Выявленные при нейропсихологическом тестировании пациентов с ПКС изменения могли свидетельствовать о наличии у них нарушений концентрации и поддержания устойчивого внимания, скорости реакций, скорости образования ассоциаций и речевой продукции, ухудшения мнестических функций, то есть нарушений процессов нейродинамического и регуляторного характера [33, 38, 39]. Обнаруженные по некоторым показателям чувствительных нейропсихологических тестов и субтестов (на концентрацию внимания, беглость речи, динамический праксис, реакция выбора и др.) статистически значимые различия показателей могли свидетельствовать о когнитивной неоднородности ПКС у пациентов. В структуре когнитивных расстройств у пациентов с ПКС преобладали легкие когнитивные нарушения (ЛКН) у 46,0% и умеренные когнитивные расстройства (УКР) – у 36,8%. Контрольная группа по составу когнитивной сферы также оказалась гетерогенной: ЛКН – у 32,5%, УКР – у 12,5% обследованных.

Согласно теории системной динамической локализации высших мозговых функций [33], подобный профиль когнитивных нарушений может свидетельствовать о нарушении функционирования первого (нейродинамического) функционального блока, включающего восходящую активирующую ретикулярную систему, неспецифические ядра таламуса, другие подкорковые структуры, а также лимбическую систему, то есть структуры, отвечающие за оптимальный уровень бодрствования, концентрацию и устойчивость внимания, мотивационно-эмоциональное обеспечение высших мозговых функций [38–41].

Наличие дизрегуляторной составляющей когнитивных нарушений у пациентов с ПКС подтверждалось достоверным снижением у них, по сравнению с контролем, показателей в субтестах БТЛД («Динамический праксис» и «Реакции выбора») и КШОПС (рисунок «два пересекающихся пятиугольника с равными углами»), в ходе выполнения которых отмечались затруднения в реализации программы в виде «застывания» (персеверации), повышенной отвлекаемости и импульсивности. Подобные нарушения могут указывать на дисфункцию третьего функционального блока, включающего префронтальную и премоторную кору и ее связи с подкорковыми образованиями [35, 42].

Таким образом, развитие недементных когнитивных расстройств у пациентов с ПКС является следствием сложного взаимодействия многих факторов, приводящих к нарушению нейродинамических и регуляторных процессов и проявляющихся легкими и умеренными когнитивными нарушениями.

В ходе исследования Мексидол® продемонстрировал высокую эффективность в терапии когнитивных расстройств (измененные показатели по субтестам шкал к концу курса лечения приближались к показателям контрольной группы лиц, не болевших коронавирусной инфекцией) и безопасность (за весь период наблюдения каких-либо побочных явлений у больных не зафиксировано). Комплаентность к проводимой терапии у вошедших в исследование пациентов составила 100%.

Заключение

Применение препаратов Мексидол® и Мексидол® ФОРТЕ 250 у пациентов с ПКС приводит к уменьшению выраженности у них когнитивных нарушений, что подтверждается результатами нейропсихологического тестирования.

Полученные в результате исследования данные позволяют рассматривать Мексидол® и Мексидол® ФОРТЕ 250 как препараты с мультимодальным механизмом действия, значительно уменьшающие выраженность когнитивных нарушений, что подтверждает целесообразность их включения в схемы патогенетической терапии постковидного синдрома.

В исследовании подтверждены высокая эффективность и безопасность длительного последовательного применения препаратов Мексидол® и Мексидол® ФОРТЕ 250. Рекомендована последовательная схема терапии: инъекции по 500 мг в сутки в течение 14 дней с последующим переходом на таблетированную форму по 250 мг три раза в день в течение 2 месяцев.

Список литературы / References

1. Zhou H, Lu S, Chen J, Wei N, Wang D, Lyu H, Shi C, Hu S. The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients. *J Psychiatr Res.* 2020 Oct; 129: 98–102. Epub 2020 Jun 30. PMID: 32912598; PMCID: PMC7324344. SM. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2020.06.022.
2. Miskowiak KW, Johnsen S, Sattler, Nielsen S, Kunalan K, Rungby J, Lapperre T, Porsberg CM Cognitive impairments four months after COVID-19 hospital discharge: Pattern, severity and association with illness variables. *European Neuropsychopharmacology*, 2021; V. 46: 39–48. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.03>.
3. Путилина М. В., Теплова Н. В., Порядин Г. В. Перспективы фармакологического кондиционирования нейроваскулярной единицы в условиях нейротропной вирусной инфекции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2021; 121 (5): 89–95. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112105189>
Putilina MV, Teplova NV, Poryadin GV. Prospects for pharmacological adaptation of neurovascular unit in conditions of neurotropic viral infection. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021; 121 (5): 89–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202112105189>
4. Devita M, Bordignon A, Sergi G. et al. The psychological and cognitive impact of Covid-19 on individuals with neurocognitive impairments: research topics and remote intervention proposals. *Aging Clin Exp Res* 33, 733–736 (2021). <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01637-6>
5. Alnefeesi Y, Siegel A, Lui LMW, Teopiz KM, Ho RCM, Lee Y, Nasri F, Gill H, Lin K, Cao B, Rosenblat JD and McIntyre RS (2021) Impact of SARS-CoV-2 Infection on Cognitive Function: A Systematic Review. *Front. Psychiatry*. 11: 621773. DOI: 10.3389/fpsy.2020.621773
6. Громова О. А., Торшин И. Ю., Семенов В. А., Путилина М. В., Чучалин А. Г. О прямых и косвенных неврологических проявлениях COVID-19. *Жур. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова* 2020; 120 (11): 11–21.
Gromova OA, Torshin IYu, Semenov VA, Putilina MV, Chuchalin AG. Direct and indirect neurological manifestations of COVID-19. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020; 120 (11): 11–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20201201111>
7. Suleyman G, Fadel RA, Malette KM et al. Clinical Characteristics and Morbidity Associated with Coronavirus Disease 2019 in a Series of Patients in Metropolitan Detroit. *JAMA Netw Open.* 2020; 3 (6): e2012270. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.12270.
8. Путилина М. В. Коморбидный пациент в реальной клинической практике. *Consilium Medicum.* 2017; 19 (2): 71–79.
Putilina MV Comorbid patient in real clinical practice. *Consilium Medicum.* 2017; Vol. 19, 2: 71–79.
9. Confi P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga CE, Ross R, Frydas I, Kritis SK. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVID-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2020 Mar 14; 34 (2). PMID: 32171193. DOI: 10.23812/confi-e.

10. Путилина М.В., Гришин Д.В. SARS-CoV-2 (COVID-19) как предиктор нейровоспаления и нейродегенерации. Потенциальные стратегии терапии. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова Спелъвулуски. 2020; 120 (8): 58–64. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012008258>
- Putilina MV, Grishin DV. SARS-CoV-2 (COVID-19) as a predictor of neuroinflammation and neurodegeneration: potential therapy strategies. S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2020; 120 (8): 58–64.
11. Confi P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga CE, Ross R, Frydas I, Kritis SK. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVID-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. J Biol Regul Homeost Agents. 2020 Mar 14; 34 (2). PMID: 32171193. DOI: 10.23812/confi-e.
12. Путилина М.В. Роль дисфункции эндотелия при цереброваскулярных заболеваниях. Врач; 2012; 7: 24–28.
- Putilina MV The role of endothelial dysfunction in cerebrovascular diseases. The Doctor; 2012; 7: 24–28.
13. Carod-Artal FJ. Neurological complications of coronavirus and COVID-19. Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19. Rev Neurol. 2020; 70 (9): 311–322. DOI: 10.33588/rn.7009.2020179.
14. Devita M, Bordinon A, Sergi G et al. The psychological and cognitive impact of Covid-19 on individuals with neurocognitive impairments: research topics and remote intervention proposals. Aging Clin Exp Res. 2021; 733–736 (2021). <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01637-6>
15. Alnefeesi Y, Siegel A, Lui LMW, Teopiz KM, Ho RCM, Lee Y, Nasri F, Gill H, Lin K, Cao B, Rosenblatt JD and McIntyre RS (2021) Impact of SARS-CoV-2 Infection on Cognitive Function: A Systematic Review. Front. Psychiatry 11: 621773. DOI: 10.3389/fpsy.2020.621773.
16. Loebel M, Grabowski P, Heidecke H, Bauer S, Hanitsch LG, Wittke K, Meisel C, Reinke P, Volk HD, Fluge Ø, Mella O, Scheibenbogen C. Antibodies to β adrenergic and muscarinic cholinergic receptors in patients with chronic fatigue syndrome. Brain Behav Immun. 2016 Feb; 52: 32–39. Epub 2015 Sep 21. PMID: 26399744. DOI: 10.1016/j.bbi.2015.09.013.
17. Ковальчук В.В., Ершова И.И., Молодовская Н.В. Возможности повышения эффективности терапии пациентов с хронической ишемией головного мозга на фоне COVID-19. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021; 121 (3 вып. 2): 60–66.
- Kovalchuk VV, Ershova II, Molodovskaya NV. Possibilities of improving the effectiveness of therapy in patients with chronic cerebral ischemia against the background of COVID-19. S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2021; 121 (3 ed. 2): 60–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202112103260>
18. Румянцев С.А., Кравчук А.А., Силина Е.В. Антиоксиданты в терапии цереброваскулярных заболеваний. Лечащий врач. 2006; 5: 42–47.
- Rumyantsev SA, Kravchuk AA, Silina EV. Antioxidants in cerebrovascular disease therapy. Attending Physician. 2006; 5: 42–47. (In Russ.)
19. Смирнова И.Н., Федорова Т.Н., Танащян М.М., Суслина З.А. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность Мексидола при хронических цереброваскулярных заболеваниях. Атмосфера. Нервные болезни. 2006; 1: 33–36.
- Smirnova IN, Fedorova TN, Tanashyan MM, Suslina ZA. Clinical efficacy and antioxidant activity of mexidol in chronic cerebrovascular diseases. Atmosphere. Nervous Diseases. 2006; 1: 33–36. (In Russ.)
20. Воронина Т.А. ПIONEER антиоксидантной нейропротекции. 20 лет в клинической практике. Русский медицинский журнал. 2016; 7: 434–438.
- Voronina TA Pioneer antioxidant neuroprotection. 20 years in clinical practice. Russian Medical Journal. 2016; 7: 434–438. (In Russ.)
21. Дума С.Н. Возможности антиоксидантной терапии при астении и когнитивном дефиците у пожилых пациентов с хронической ишемией мозга. Терапевтический архив. 2013; 12: 100–105.
- Duma SN. Possibilities of antioxidant therapy in asthenia and cognitive deficits in elderly patients with chronic brain ischemia. Therapeutic Archive. 2013; 12: 100–105. (In Russ.)
22. Шулькин А.В. Влияние Мексидола на развитие феномена эксайтотоксичности нейронов in vitro. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012; 2: 35–39.
- Shchulkin AV Effect of Mexidol on the development of the phenomenon of the neuronal excitotoxicity in vitro. S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2012; 2: 35–39 (In Russ.)
23. Дроздова Т.В., Фильмова О.А., Фильмова А.А. Роль мексидола в терапии умеренных когнитивных расстройств в рамках проявления хронической недостаточности мозгового кровообращения. Фарматека. 2012; 14: 97–103.
- Drozдова TV, Fil'mova OA, Fil'mova AA. The Role of Mexidol in the treatment of moderate cognitive disorders in the framework of the manifestations of chronic cerebrovascular insufficiency. Pharmateca. 2012; 14: 97–103.
24. Шулькин А.В. Современные представления об антигипоксическом и антиоксидантном эффектах Мексидола. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018; 12–2: 87–93.
- Shchulkin AV A modern concept of antihypoxic and antioxidant effects of Mexidol. S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2018; 12–2: 87–93 (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro201811812287.
25. Федин А.И., Захаров В.В., Танащян М.М., Чуканова Е.И., Маджидова Е.Н., Шепанкевич Л.А., Остроумова О.Д. Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования оценки эффективности и безопасности последовательной терапии пациентов с хронической ишемией мозга препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 (исследование MEMO). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021; 121 (11): 7–16.
- Fedin AI, Zakharov VV, Tanashyan MM, Chukanova EI, Madzhidova EN, Shepankevich LA, Ostroumova OD. Results of an international multicenter, randomized, double blind, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of sequential therapy with Mexidol and Mexidol FORTE 250 in patients with chronic brain ischemia (MEMO). S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2021; 121 (11): 7–16 (In Russ.)
26. Чуканова Е.И., Чуканова А.С. Эффективность и безопасность препарата Мексидол ФОРТЕ 250 в рамках последовательной терапии у пациентов с хронической ишемией мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019; 119 (9): 39–45.
- Chukanova EI, Chukanova AS. Efficiency and safety of drug Mexidol Forte 250 as part of successive therapy in patients with chronic brain ischemia. S. S. Korsakov Magazine of Neurology and Psychiatry. 2019; 119 (9): 39–45 (In Russ.)
27. Воронина Т.А. Мексидол. Основные нейропсихотропные эффекты и механизм действия. Фарматека. 2009; 180 (6): 1–4.
- Voronina TA Mexidol. Main neuropsychotropic effects and action mechanism. Pharmateca. 2009; 180 (6): 1–4. (In Russ.)
28. Воронина Т.А. Антиоксиданты / антигипоксиканты – недостающий пазл эффективной патогенетической терапии пациентов с COVID-19. Инфекционные болезни. 2020; 18 (2): 97–102. DOI: 10.20953/1729-9225-2020-2-97-102
- Voronina TA Antioxidants / antihypoxants: the missing puzzle piece in effective pathogenetic therapy for COVID-19 Infectious diseases. 2020. 18. 2. 97–102. DOI: 10.20953/1729-9225-2020-2-97-102
29. Антипенко Е.А., Дерюгина А.В., Густов А.В. Системное стресслимитирующее действие мексидола при хронической ишемии головного мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016; 116 (4): 28–31.
- Antipenko EA, Derugina AV, Gustov AV. The system stress-limiting action of mexidol in chronic cerebral ischemia. S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2016; 116 (4): 28–31 (In Russ.)
30. Калинин М.Н., Яковлев Н.А., Слюсарь Т.А. Хроническая ишемия головного мозга в пожилом возрасте (патогенетические и клинические аспекты). Тверь, 2016. 226.
- Kalinkin MN, Yakovlev NA, Slyusar TA Chronic cerebral ischemia in old age (pathogenetic and clinical aspects). Tver, 2016. 226. (In Russ.)
31. Бурдаков В.В., Красных Д.В. Эффективность и безопасность применения этилметилгидроксипиридина сукцината в рамках последовательной терапии у больных с хронической ишемией головного мозга. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020; 12 (1): 56–60.
- Burdakov VV, Krasnykh DV The efficacy and safety of ethyl methyl hydroxypyridine succinate used as part of sequential therapy in patients with chronic cerebral ischemia. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020; 12 (1): 56–60 (In Russ.)
32. Воскресенская ОН, Захарова НБ, Тарасова ЮС и др. О возможных механизмах возникновения когнитивной дисфункции у больных с хроническими формами цереброваскулярных заболеваний. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018; 10 (1): 32–6.
- Voskresenskaya ON, Zakharova NB, Tarasova YuS, et al. Possible mechanisms of cognitive dysfunction in patients with chronic forms of cerebrovascular diseases. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2018; 10 (1): 32–6 (In Russ.). Doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-32-36.
33. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patient for the clinician. Journal of Psychiatric Research. 1975. 3 (12). P. 189–198.
34. Dubois B. The FAB: a frontal assessment battery at bedside. Neurology. 2000. No. 11 (55), P. 1621–1626.
35. Лурья А.П. Высшие корковые функции. М., 2000.
- Luria AR. Higher cortical functions. M., 2000 (In Russ.)
36. Блейхер В.М., Крук И.В., Бокос С.Н. Методика для исследования внимания и психомоторных реакций. Клиническая психология. М., 2002.
- Bleicher VM, Kruk IV, Bokov SN. Methods for the study of attention and psychomotor reactions. Clinical psychopathology. M., 2002 (In Russ.)
37. Lezak MD Neuropsychology assessment. NY: University Press, 1983. 768 p.
38. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Нарушения памяти. М.: ГЕОТАРМЕД, 2003.
- Zakharov VV, Yakhno NN. Memory disorders. M.: GEOTARMEД, 2003 (In Russ.)
39. Захаров В.В. Эволюция когнитивного дефицита: легкие и умеренные когнитивные нарушения. Неврология, психиатрия, психосоматика. 2012; 4 (2): 16–21.
- Zakharov VV. Evolution of cognitive deficits: mild and moderate cognitive impairments. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2012; 4 (2): 16–21. (In Russ.)
40. Gauthier S, Touchon J Subclassification of mild cognitive impairment in research and in clinical practice. Alzheimer's Dis Relat Dis Ann. 2004; 61–70.
41. Cook IA Cognitive and physiologic correlates of subclinical structural brain disease in elderly healthy control subjects. Arch. Neurol. 2002. 59: 1612–1620.
42. Левин О.С., Васенина Е.Е. Диагностика и лечение когнитивных нарушений. Учебное пособие. <http://irbis.mapo.ru/uploads/files/irbis/44d240b56bb6555d8235b306e3487073.pdf>

Статья поступила / Received

Получена после рецензирования / Revised

Принята к публикации / Accepted

Сведения об авторах

Чичановская Леся Васильевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой неврологии, реабилитации и нейрохирургии. ORCID: 0000-0001-5956-2306

Слюсарь Татьяна Александровна, д.м.н., проф. ORCID: 0000-0002-4952-7669

Абраменко Юлия Вячеславовна, к.м.н., доцент. ORCID: 0000-0002-9753-2024

Некрасова Татьяна Михайловна, к.м.н., доцент. ORCID: 0000-0002-9360-1547

Слюсарь Ирина Николаевна, медицинский психолог. ORCID: 0000-0003-4857-2182

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тверь

Автор для переписки: Слюсарь Татьяна Александровна. E-mail: slyusar.t@inbox.ru

About authors

Chichanovskaya Lesya V., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Neurology, Rehabilitation and Neurosurgery. ORCID: 0000-0001-5956-2306

Slyusar Tatyana A., DM Sci (habil.), Prof. ORCID: 0000-0002-4952-7669

Abramenko Yulia V., PhD Med, associate professor. ORCID: 0000-0002-9753-2024

Nekrasova Tatyana M., PhD Med, associate professor. ORCID: 0000-0002-9360-1547

Slyusar Irina N., medical psychologist. ORCID: 0000-0003-4857-2182

Tver State Medical University, Tver, Russia

Corresponding author: Slyusar Tatyana A. E-mail: slyusar.t@inbox.ru

