

НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ В АМБУЛАТОРНОМ ЛЕЧЕНИИ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

Иванова М.И.¹, Иванов В.М.², Коваленко А.Л.³, Петров А.Ю.⁴, Таликова Е.В.⁵

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

²«Сеть медицинских клиник «ИММА», Москва, Россия

³ФГБУ «Научно-консультативный центр токсикологии им. С.Н. Голикова» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

⁴ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», «Медицинский институт СПбГУ», Санкт-Петербург, Россия

⁵ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Целью исследования стало изучение эффективности включения цитофлавина в комплексную амбулаторную терапию пациентов с постковидным синдромом.

Материал и методы. Проанализированы результаты амбулаторного лечения 106 пациентов (49 мужчин и 57 женщин, средний возраст $52,4 \pm 5,2$ года) с постковидным синдромом. Помимо стандартного клинико-лабораторного наблюдения, для оценки выраженности тревоги и депрессии использовалась шкала HADS и общего клинического впечатления (CGI-S). Для оценки состояния дыхательной системы использовались спирометрия, пробы Штанге и Генчи. Пациенты случайным методом были разделены на две группы сопоставимые по полу и возрасту. Обследование проводили до начала лечения и после окончания курса терапии (на 30-й день). В основной группе (I, $n = 56$), помимо стандартной медикаментозной терапии, психотерапии, ЛФК и вакуумтерапии на область грудного и поясничного отдела позвоночника, назначался цитофлавин (инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарная кислота): 20,0 мл внутривенно капельно на 200 мл 0,9% раствора хлорида натрия в течение 10 дней, затем по 2 таблетки 2 раза в день — 20 дней. Пациенты группы сравнения (II, $n = 50$), получали ежедневно внутривенно капельно 10,0 мл плацебо, разведенного в 200,0 мл 0,9% раствора натрия хлорида, с последующим приемом таблетированной формы витамина B12 («Витамир», ООО «Квадрат С», Москва) по 1 таблетке 1 раз в день — 20 дней.

Результаты. Включение цитофлавина способствовало более выраженной положительной динамике клинических показателей (жалобы на «боли в груди» снизились в 6 раз в I группе и 2,2 раза — в группе сравнения, «головные боли» — в 7 и 3 раза соответственно и «тахикардия» — в 5,2 и 3 раза соответственно ($p < 0,01$)). Спирометрическое исследование также выявило более выраженную положительную динамику показателей внешнего дыхания: более глубокое и замедленное дыхание, относительно высокие показатели резервов вентилизации, более удлиненное время при пробах Штанге и Генча. На этом фоне отмечено снижение уровня тревоги и депрессии (по шкале HADS): частота регистрации атипичных депрессивных симптомов уменьшилась по показателю «тревожность» почти в 9 раз в основной и только в 2,5 раза в группе сравнения, по показателю «клиническая депрессия» — в 12,5 и 5,5 раз соответственно ($p < 0,01$). В результате большая часть (90,9%) пациентов, получивших в схеме терапии цитофлавин, признали лечение эффективным (по шкале CGI).

Заключение. Полученные результаты, наряду с хорошей переносимостью препарата, позволяют рекомендовать его применение в амбулаторной комплексной терапии пациентов с постковидным синдромом.

Ключевые слова: постковидный синдром, когнитивные нарушения, тревожность, депрессия, цитофлавин, антиоксидант, инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарная кислота

Для цитирования: Иванова М.И., Иванов В.М., Коваленко А.Л., Петров А.Ю., Таликова Е.В. Нейропротекция в амбулаторном лечении постковидного синдрома. *Российский неврологический журнал*. 2025;30(3):53–60. DOI 10.30629/2658-7947-2025-30-3-53-60

Для корреспонденции: Таликова Е.В., e-mail: e.talikova@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено без финансовой поддержки.

Информация об авторах

Иванова М.И., <https://orcid.org/0000-0002-5831-3822>; e-mail: marina2020@mail.ru

Иванов В.М., <https://orcid.org/0000-0001-5045-4148>; e-mail: slava27111949@gmail.com

Коваленко А.Л., <https://orcid.org/0000-0003-3695-2671>; e-mail: alleokov@mail.ru

Петров А.Ю., <https://orcid.org/0000-0001-6204-0145>; e-mail: adanol@mail.ru

Таликова Е.В., <https://orcid.org/0000-0001-6509-9425>; e-mail: e.talikova@mail.ru

NEUROPROTECTION IN OUTPATIENT TREATMENT OF POST-COVID SYNDROME

Ivanova M.I.¹, Ivanov V.M.², Kovalenko A.L.³, Petrov A.Yu.⁴, Talikova E.V.⁵

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

²“IMMA” LLC “Family Medical Center”, Moscow, Russia

³FSBI Scientific Advisory Center of Toxicology named after S.N. Golikova FMBA of Russia, St. Petersburg, Russia

⁴Saint Petersburg State University”, “Medical Institute of Saint Petersburg State University”, St. Petersburg, Russia

⁵St. Petersburg Medical and Social Institute, St. Petersburg, Russia

Abstract

The aim of the study was to investigate the effectiveness of including cytoflavin in the complex outpatient therapy of patients with post-COVID syndrome.

Materials and methods: the results of outpatient treatment of 106 patients (49 men and 57 women, average age 52.4 ± 5.2 years) with post-COVID syndrome were analyzed. In addition to standard clinical and laboratory observation, the HADS scale was used to assess the severity of anxiety and depression, and the general clinical impression — CGI-S. Spirometry, Stange, and Genchi tests were used to assess the state of the respiratory system. Patients were randomly divided into two groups comparable in gender and age. The examination was carried out before the start of treatment and after the end of the course of therapy (on the 30th day). In the main group (I, $n = 56$), in addition to standard drug therapy, psychotherapy, exercise therapy and vacuum therapy on the thoracic and lumbar spine, cytoflavin was prescribed: 20.0 ml intravenously by drip in 200 ml of 0.9% sodium chloride solution for 10 days, then 2 tablets 2 times a day for 20 days. Patients in the comparison group (II, $n = 50$) received 10.0 ml of placebo diluted in 200.0 ml of 0.9% sodium chloride solution daily by intravenous drip, followed by taking the tablet form of vitamin B12 1 tablet 1 time per day for 20 days.

Results: the inclusion of cytoflavin contributed to a more pronounced positive dynamics of clinical indicators (“chest pain” — 6 times in Group I and 2.2 times in the comparison group, “headaches” — 7 and 3 times, respectively, and “tachycardia” — 5.2 and 3 times, respectively ($p < 0.01$). Spirometry also revealed a more pronounced positive dynamics of external respiration indicators: deeper and slower breathing, relatively high ventilation reserve indicators, a longer time during the Stange and Genchi tests. Against this background, a decrease in the level of anxiety and depression (according to the HADS scale) was noted: the frequency of recording atypical depressive symptoms decreased according to the “anxiety” indicator by almost 9 times in the main group and only 2.5 times in the comparison group, according to the “clinical depression” indicator — 12.5 and 5.5 times, respectively ($p < 0.01$). As a result, the majority (90.9%) of patients who received in the therapy scheme cytoflavin, the treatment was recognized as effective (according to the CGI scale).

Conclusion. The results obtained, along with good tolerability of the drug, allow us to recommend its use in outpatient complex therapy of patients with post-covid syndrome.

Key words: post-covid syndrome, cognitive impairment, anxiety, depression, cytoflavin, antioxidant, inosine + nicolthamide + riboflavin + succinic acid

For citation: Ivanova M.I., Ivanov V.M., Kovalenko A.L., Petrov A.Yu., Talikova E.V. Neuroprotection in outpatient treatment of post-covid syndrome. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2025;30(3):53–60. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2025-30-3-53-60

For correspondence: Talikova E.V., e-mail: e.talikova@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Information about authors

Ivanova M.I., <https://orcid.org/0000-0002-5831-3822>; e-mail: marina2020@mail.ru

Ivanov V.M., <https://orcid.org/0000-0001-5045-4148>; e-mail: slava.27111949@gmail.com

Kovalenko A.L., <https://orcid.org/0000-0003-3695-2671>; e-mail: alleokov@mail.ru

Petrov A.Yu., <https://orcid.org/0000-0001-6204-0145>; e-mail: adanol@mail.ru

Talikova E.V., <https://orcid.org/0000-0001-6509-9425>; e-mail: e.talikova@mail.ru

Received 07.01.2025

Accepted 17.01.2025

Сокращения: ВОЗ — всемирная организация здравоохранения, ЖЕЛ — жизненная емкость легких, МВЛ — максимальная вентиляция легких, МОД — минутный объем дыхания, ПКС — пост-ковидный синдром, ЧД — частота дыхания, The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) — шкала тревоги и депрессии, The Clinical Global Impression Scale (CGI-S) — шкала оценки общего клинического впечатления, WHO — World Health

Organization, VC — vital capacity of the lungs, MVL — maximum ventilation of the lungs, MV — minute respiratory volume, PCS — post-covid syndrome, RR — respiratory rate.

Введение. Пандемия COVID-19 за период 2019–2024 гг. по официальной статистике Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) затронула более 700 млн человек, из которых более 7 млн умерли.

В Российской Федерации число заболевших за все время эпидемии составило более 24 млн человек, из которых более 400 тыс. умерли [1]. Однако эти цифры не учитывают случаи бессимптомного течения инфекции. Изучение последствий перенесенной инфекции и разработка терапевтической тактики в постковидном периоде являются актуальными и весьма сложными из-за множества спорных моментов [2].

Симптомокомплекс, развивающийся после острого периода COVID-19, получил название «постковидный синдром» (ПКС). В Международной классификации болезней X (МКБ-10) он обозначен как «Состояние после COVID-19» (U09). В зависимости от длительности проявлений ряд авторов предлагают разделять ПКС на: подострый (продолжающийся) симптоматический COVID-19 (subacute or ongoing symptomatic COVID-19), который включает симптомы, продолжающиеся в течение 4–12 нед. после острого COVID-19; хронический (постковидный, синдром (chronic or post-COVID-19 syndrome)), длящийся более 12 нед. от начала острого заболевания и не объясняющийся альтернативным диагнозом. Продолжаются дискуссии по поводу факторов, влияющих на развитие ПКС, таких как возраст, гендерные различия, полиморбидная патология и пр. Настороженность вызывают данные о рисках долгосрочных последствий со стороны респираторной, сердечно-сосудистой, нервной систем, психической сферы, опорно-двигательного аппарата, кожи, почек и др. Отмечается рост когнитивных, психических расстройств, хронической усталости, нарушений сна, метаболических и желудочно-кишечных нарушений, что способствует увеличению использования обезболивающих препаратов, антидепрессантов, анксиолитиков, антигипертензивных, сахароснижающих средств [2–4].

Масштабы и тяжесть последствий перенесенного COVID-19 важны для оценки проблемы и требуют междисциплинарного подхода с целью своевременного назначения терапевтических и реабилитационных мероприятий, улучшающих качество жизни пациентов [5, 6].

Цель исследования: изучение эффективности включения цитофлавина в комплексную амбулаторную терапию пациентов с постковидным синдромом.

Материал и методы. Проанализированы результаты амбулаторного лечения в условиях сети клиник «ИММА» (г. Москва) 106 пациентов (49 мужчин и 57 женщин, средний возраст $52,4 \pm 5,2$ года) с постковидным синдромом. Диагноз устанавливался на основании анамнестических и клинико-лабораторных данных в соответствии с актуальной версией Временных рекомендаций по лечению COVID-19 [2]. Средний временной диапазон обращения в амбулаторию после инфекционного заболевания составил $136,8 \pm 97,3$ дня. Все пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Из сопутствующей патологии у 45 (42,4%) человек была выявлена сопутствующая Артериальная

гипертензия I–II степени, у 27 (25,4%) — ИБС с кардиосклерозом и сердечной недостаточностью I ст. (НК1), у 6 (5,6%) — сахарный диабет 2-го типа, патология ЖКТ — у 25 (23,5%) пациентов. Индекс массы тела $> 30 \text{ кг/м}^2$ был зарегистрирован у 9 (8,4%) обследованных.

Критерии включения: возраст от 18 до 65 лет; перенесенный COVID-19 и клиническое выздоровление от острого инфекционного заболевания; наличие комплекса клинических проявлений постковидного синдрома продолжительностью от 2 нед. до 6 мес.; выраженность астенического синдрома по ВАШ астении не менее 30 баллов; наличие подписанного информированного согласия.

Критерии исключения: декомпенсированные состояния основных органов и систем, тяжелые соматические заболевания, наличие психических заболеваний, бронхиальной астмы, поллиноза, онкологических заболеваний, беременность или лактация, систематический прием антиконвульсантов, антидепрессантов, барбитуратов менее чем за 1 мес. до включения в исследование, алкогольная и наркотическая зависимость в анамнезе, системные заболевания, ВИЧ-инфекция, сахарный диабет в стадии декомпенсации или другие эндокринные заболевания, отказ от участия в исследовании и выполнении всех рекомендаций медицинского персонала.

Помимо стандартного клинико-лабораторного наблюдения согласно регламентирующим документам [2] был проведен следующий объем обследования: для оценки выраженности тревоги и депрессии использовалась шкала HADS (The hospital Anxiety and Depression Scale), общего клинического впечатления — Clinical Global Impression Scale (CGI-S).

Для оценки состояния дыхательной системы использовались спирометрия, пробы Штанге, Генчи. Перед проведением проб обследуемый делал 3 обычных цикла вдох-выдох, примерно на 3/4 глубины полного вдоха. Затем, если проводилась проба Штанге, задерживалось дыхание после вдоха. Проба Генчи проводилась после выдоха. С помощью секундомера фиксировали максимально произвольное время задержки дыхания. Проба Штанге оценивалась по следующим параметрам: 50 с и выше — отлично, 40–50 с — хорошо, менее 40 с — плохо; проба Генчи — 40 с и выше — отлично, 35–40 с — хорошо, менее 35 с — плохо. По полученным результатам определялся уровень кислородного обеспечения организма. При проведении исследования оценивалась частота дыхательных движений (ЧДД) путем подсчета поднятий грудной клетки в течение минуты (у взрослого в норме 16–18 раз).

Пациенты случайным методом были разделены на две группы сопоставимые по полу, возрасту и сопутствующей патологии. Обследование проводили до начала лечения и после окончания курса терапии (на 30-й день).

Основная терапия у всех пациентов включала стандартную медикаментозную терапию, психотерапию, комплекс лечебной физкультуры (ЛФК) и вакуумтерапию на область грудного и поясничного

отдела позвоночника. Кроме того в основной группе (I, $n = 56$), назначался цитофлавин (Инозин + Никотинамид + Рибофлавин + Янтарная кислота, ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Санкт-Петербург): 20,0 мл внутривенно капельно на 200 мл 0,9% раствора хлорида натрия в течение 10 дней, затем по 2 таблетки 2 раза в день — 20 дней. Пациенты группы сравнения (II, $n = 50$), получали ежедневно внутривенно капельно 10,0 мл плацебо, разведенного в 200,0 мл 0,9% раствора натрия хлорида, с последующим приемом таблетированной формы витамина B12 («Витамир», ООО «Квадрат С», Москва) по 1 таблетке 1 раз в день — 20 дней.

Сеансы психотерапии были направлены на повышение информированности пациентов об особенностях течения болезни, коррекцию паттерна поведения, определяющего ответственность за состояние своего здоровья и приверженность лечению, а также на формирование копинг-стратегии взаимодействия с лечащим врачом. В программы психотерапии было включено обучение техникам визуализации и аутогенной тренировки с мотивированием пациентов на проведение комплекса лечебно-реабилитационных мероприятий, включающих лечебную физкультуру (ЛФК) и упражнения изометрического характера. Проведение ЛФК осуществлялось с учетом результатов оценки функции внешнего дыхания, состояния сердечно-сосудистой системы, сопутствующих заболеваний, состояния костно-мышечной системы. До проведения первого занятия и при посещении в динамике выполнялась пульсоксиметрия в покое и после 6-минутной ходьбы по кабинету или в пробе «сесть-встать». При этом целевой уровень SpO_2 составлял 94–98%.

Вакуумтерапия области спины в виде стабильного и лабильного массажа проводилась 3 раза в неделю изобретенным нами аппаратом (патент №204450, заявка №2020139117 приоритет от 30.11.2020, дата гос. регистрации 25 мая 2021г., Иванова М.И. и соавторы).

Статистическая обработка данных проведена с использованием программного пакета Statistica 12.0. Проверка на нормальность распределения признака осуществлялась с помощью W-теста Шапиро–Уилка, определение среднего арифметического значения (M), ошибки среднего значения (m), критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез в исследовании принимался меньше 0,01.

Результаты исследования. Выявлено, что 80 (75,5%) обследованных перенесли COVID-19 в среднетяжелой форме, в связи с чем были госпитализированы в стационар, у остальных лечение проводилось на дому.

При сборе анамнеза заболевания жалобы на общую слабость предъявляли 94 (88,6%) пациента, утомляемость при незначительном объеме работы — 86 (81,1%), быстрое физическое и умственное истощение — 80 (75,4%), трудности с ясным мышлением — 65 (61,3%), невозможность сосредоточиться — 62 (58,4%), рассеянность — 57 (53,7%),

нарушение сна — 76 (71,6%), раздражительность — 52 (49%) и необоснованное чувство страха 54 (51%). Наряду с астеническим синдромом у больных были выявлены нарушения вегетативной нервной системы в виде выраженного потоотделения 84 (79,2%), нарушения терморегуляции 56 (52,8%), зябкости стоп и кистей 50 (47,1%), головокружения 49 (46,2%), предобморочного состояния 39 (36,8%). Кроме того, 73 (68,8%) человека жаловались на одышку, неприятные ощущения в груди отмечал 41 (38,6%) пациент, чувство нехватки воздуха или ощущения неполноты вдоха были у 50 (47,1%), а боли в груди и спине одновременно у 23 (21,6%) больных. У 20 (18,8%) пациентов эти боли продолжались на протяжении 6 месяцев. У 28 (26,4%) пациентов отмечалась лабильность артериального давления, у 39 (36,8%) — учащенное сердцебиение и у 59 (55,6%) чувство замирания сердца как в период острого периода заболевания, так и на протяжении всего периода исследования.

Неврологическими жалобами пациентов после выздоровления были: гипогевзия и anosmia — у 79 (74,5%) пациентов, из них у 38 (48,1%) симптомы прошли в течение 3 месяцев, у остальных 68 (51,9%) они сохранялись на протяжении 6 месяцев.

В постинфекционном периоде отмечались эмоциональная лабильность — у 68 (64,1%), посттравматическое стрессовое расстройство (35,8%), тревожное расстройство — у 50 (47,2%), панические атаки — у 27 (25,4%) и депрессивные нарушения — у 29 (27,3%). По полученным результатам тревожное расстройство было одним из длительно сохраняющихся синдромов у больных после болезни, продолжительность которого составила более 6 месяцев.

При анализе динамики клинической картины после разных схем терапии отмечена положительная динамика, более выраженная у пациентов, получивших цитофлавин (табл. 1).

Наиболее выраженные различия в эффективности отмечены по показателям «боли в груди» — 6 раз в I группе и 2,2 раза — в группе сравнения, «головные боли» — в 7 и 3 раза соответственно и «тахикардия» — в 5,2 и 3 раза соответственно ($p < 0,01$).

Анализ результатов спирометрического исследования в динамике также выявил различия в зависимости от схемы терапии (табл. 2).

До начала терапии у 48 (45,2%) больных до нагрузки отмечалась нормальная частота дыхания (ЧД), у 58 (54,7%) — повышенная. Дыхательный объем в среднем составлял $581,2 \pm 20,1$ (207;1080) мл. Важным показателем является минутный объем дыхания (МОД), который до лечения составил в среднем $10,3 \pm 0,4$ л, почти у половины пациентов отмечалась гипервентиляция легких, которая также свидетельствовала о повышенном запросе организма на кислород. После физической нагрузки у отмечалось повышение МОД в основном за счет учащения ритма дыхания, что свидетельствовало о дыхательной недостаточности. Жизненная емкость легких (ЖЕЛ) колебалась от 1,4 до 5,2 л. После нагрузки у 24 (22,6%) пациентов она снижалась, что свидетельствовало

Таблица 1

Динамика клинических данных в зависимости от схемы терапии (абс, %)

| показатели | | Пациенты | | | |
|-----------------------------|--|-------------------|---------------|--------------------|---------------|
| | | I группа (n = 56) | | II группа (n = 50) | |
| | | до лечения | после лечения | до лечения | после лечения |
| Дыхательная система | Одышка | 39 (69,6) | 10 (17,8)* | 34 (68,0) | 14 (28,0) |
| | Боль в груди | 12 (21,4) | 2 (3,6)* | 11 (22,0) | 5 (10,0) |
| | Кашель | 35 (62,5) | 11 (19,6) | 30 (60,0) | 29 (58,0) |
| Нервная система | Головные боли | 14 (25,0) | 2 (3,5)* | 12 (24,0) | 4 (8,0) |
| | Когнитивные нарушения (ослабление памяти, снижение внимания и др.) | 48 (85,6) | 12 (21,4)* | 42 (84,0) | 16 (32) |
| | Головокружение | 9 (16,1) | 1 (1,8) | 8 (16) | 3 (6,0) |
| Сердечно-сосудистая система | Гипертония | 40 (71,4) | 15 (26,8)* | 35 (70) | 16 (32,0) |
| | Тахикардия | 21 (37,5) | 4 (7,1)* | 18 (36,0) | 6 (12,0) |

Примечание: * достоверность различий — $p < 0,01$.

Table 1

Dynamics of clinical data depending on the treatment regimen (abs, %)

| indicators | | Patients | | | |
|-----------------------|---|------------------|-----------------|-------------------|-----------------|
| | | I group (n = 56) | | II group (n = 50) | |
| | | before treatment | after treatment | before treatment | after treatment |
| Respiratory system | Dyspnea | 39 (69.6) | 10 (17.8)* | 34 (68.0) | 14 (28.0) |
| | Chest pain | 12 (21.4) | 2 (3.6)* | 11 (22.0) | 5 (10.0) |
| | Cough | 35 (62.5) | 11 (19.6) | 30 (60.0) | 29 (58.0) |
| Nervous system | Headaches | 14 (25.0) | 2 (3.5)* | 12 (24.0) | 4 (8.0) |
| | Cognitive impairment (memory loss, decreased attention, etc.) | 48 (85.6) | 12 (21.4)* | 42 (84.0) | 16 (32) |
| | Dizziness | 9 (16.1) | 1 (1.8) | 8 (16) | 3 (6.0) |
| Cardiovascular system | Hypertension | 40 (71.4) | 15 (26.8)* | 35 (70) | 16 (32.0) |
| | Tachycardia | 21 (37.5) | 4 (7.1)* | 18 (36.0) | 6 (12.0) |

Notes: * significance of differences — $p < 0.01$.

об ограниченном резерве дыхания. Объем максимальной вентиляции легких (МВЛ) до нагрузки у 21 (19,8%) больных был в пределах нормы, а у остальных — несколько снижен. После дозированной физической нагрузки у 48 больных несколько увеличилась МВЛ преимущественно за счет дыхательного объема (глубины дыхания). У 37 (34,9%) человек МВЛ после нагрузки уменьшилось, что указывало на ограничение энергетических резервов дыхательной мускулатуры. Только у 12 (11,3%) обследованных в состоянии покоя пациентов задержка дыхания при пробе Штанге соответствовала нормальным показателям, у большинства (75 больных — 70,0%) показатель колебался от 20 до 40 с, а у 19 (18,7%) был менее 20 с. Проба Генча более чем у половины больных не превышала 15–20 с. Таким образом, после функциональных нагрузок время задержки дыхания на вдохе и выдохе несколько сокращалось, что говорило об ограниченных резервных возможностях сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

После проведенного лечения у больных основной группы по сравнению с группой сравнения отмечалось значительное улучшение показателей функции внешнего дыхания (табл. 2): уменьшилась ЧД после функциональной нагрузки, у большинства больных она приблизилась к норме. Глубина дыхания в основной группе возросла в среднем на 258,6 мл в спокойном состоянии и только на 95,1 мл — в группе сравнения ($p < 0,01$). Средний показатель МОД возрос

соответственно на 1,1 л в группе I и на 0,6 л — во II в основном за счет глубины дыхания при снижении его частоты. ЖЕЛ увеличилась на 600 мл и на 100 мл соответственно ($p < 0,01$). Аналогичная положительная динамика показателей была отмечена при исследовании МВЛ и проведении проб Штанге и Генча.

Таким образом, положительная динамика показателей внешнего дыхания у пациентов, получивших в схеме терапии цитофлавин была более выраженной, чем в группе сравнения: более глубокое и замедленное дыхание, относительно высокие показатели резервов вентиляции, более удлиненное время при пробах Штанге и Генча.

Анализ динамики уровня тревожности и депрессии (по данным шкалы HADS) также выявил более выраженную положительную динамику у пациентов, получивших цитофлавин (табл. 3).

Так, частота регистрации атипичных депрессивных симптомов уменьшилась: по показателю «тревожность» почти в 9 раз в основной и только в 2,5 раза в группе сравнения, по показателю «клиническая депрессия» — в 12,5 и 5,5 раз соответственно ($p < 0,01$).

При опросе пациентов после лечения согласно шкале CGI (табл. 4) более выраженное улучшение состояния после терапии отмечалось в I группе: результат лечения «без эффекта» был зафиксирован у 5 (9,1%) пациентов в то время, как в группе II — у 12 (24%) больных ($p < 0,01$).

Таблица 2

Динамика показателей внешнего дыхания в зависимости от схемы терапии (М ± m)

| Показатель | До лечения (n = 106) | После лечения | |
|---|-------------------------|-------------------|--------------------|
| | | группа I (n = 56) | Группа II (n = 50) |
| Частота дыхания, (в 1 мин) | 19,6 ± 0,5 | 15,0 ± 0,4* | 17,1 ± 0,5 |
| Дыхательный объем, (мл) | 581,2 ± 20,1 | 839,8 ± 40,3 | 676,3 ± 19,2 |
| Минутный объем дыхания, МОД, (л) | 10,3 ± 0,4 | 11,7 ± 0,8 | 10,9 ± 0,05 |
| Жизненная емкость легких, ЖЕЛ, (л) | 2,8 ± 1,07 | 3,4 ± 0,08 | 2,9 ± 0,02 |
| Частота дыхания при МВЛ, (в 1 мин) | 20,3 ± 0,1 | 18,6 ± 0,5 | 19,8 ± 0,6 |
| Глубина дыхания при МВЛ, (мл) | 1,6 ± 0,05 | 2,1 ± 0,08 | 1,6 ± 0,05 |
| Максимальная вентиляция легких (МВЛ), (л) | 72,6 ± 0,9 | 80,4 ± 1,2* | 73,9 ± 0,5 |
| Проба Штанге, (с) | 32,9 ± 2,2 | 50,1 ± 2,0* | 36,6 ± 3,3 |
| Проба Генча (с) | 19,5 ± 1,2 | 28,2 ± 1,4* | 21,2 ± 1,5 |

Примечание: * $p < 0,01$; расшифровка аббревиатур в тексте.

Table 2

Dynamics of external respiration parameters depending on the treatment regimen (M ± m)

| Indicators | Before treatment (n = 106) | After treatment | |
|--|-------------------------------|------------------|-------------------|
| | | group I (n = 56) | group II (n = 50) |
| Respiratory rate (per 1 min) | 19.6 ± 0.5 | 15.0 ± 0.4* | 17.1 ± 0.5 |
| Tidal volume (ml) | 581.2 ± 20.1 | 839.8 ± 40.3 | 676.3 ± 19.2 |
| Minute respiratory volume, MV, (l) | 10.3 ± 0.4 | 11.7 ± 0.8 | 10.9 ± 0.05 |
| Vital capacity of the lungs, VC, (l) | 2.8 ± 1.07 | 3.4 ± 0,08 | 2.9 ± 0.02 |
| Respiratory rate during MVL (in 1 min) | 20.3 ± 0,1 | 18.6 ± 0.5 | 19.8 ± 0.6 |
| Depth of breathing during MVL, (ml) | 1.6 ± 0.05 | 2.1 ± 0.08 | 1.6 ± 0.05 |
| Maximum lung ventilation (MLV), (L) | 72.6 ± 0.9 | 80.4 ± 1.2* | 73.9 ± 0.5 |
| Stange test, (c) | 32.9 ± 2.2 | 50.1 ± 2.0* | 36.6 ± 3.3 |
| Gench's test (c) | 19.5 ± 1.2 | 28.2 ± 1.4* | 21.2 ± 1.5 |

Notes: * $p < 0.01$ abbreviations explained in text.

Таким образом, у пациентов с постковидным синдромом получивших комплексную амбулаторную терапию, включавшую психотерапевтическую помощь, местную (вакуумную терапию на область спины и ЛФК) и медикаментозное лечение по двухступенчатой схеме, показано, что включение цитофлавина способствовало более выраженной положительной динамике клинических показателей («боли в груди» — 6 раз в I группе и 2,2 раза — в группе сравнения, «головные боли» — в 7 и 3 раза соответственно и «тахикардия» — в 5,2 и 3 раза соответственно ($p < 0,01$). Спирометрическое исследование выявило более выраженную положительную динамику показателей внешнего дыхания: более глубокое и замедленное дыхание, относительно высокие показатели резервов вентиляции, более удлиненное время при пробах Штанге и Генча. На этом фоне отмечено снижение уровня тревоги и депрессии (по шкале HADS): частота регистрации атипичных депрессивных симптомов уменьшилась по показателю «тревожность» почти в 9 раз в основной и только в 2,5 раза в группе сравнения, по показателю «клиническая депрессия» — в 12,5 и 5,5 раз соответственно ($p < 0,01$). В результате большая часть (90,9%) пациентов, получивших в схеме терапии цитофлавин, признали лечение эффективным (по шкале CGI).

Обсуждение

Постковидный синдром включает в себя признаки и симптомы, развившиеся во время или после перенесенного COVID-19 у 15% переболевших и продолжающиеся от 3 до 6 месяцев. Эти проявления

Таблица 3

Динамика тревожности и депрессии у пациентов в зависимости от схемы терапии (Abs, %)

| Показатель | Пациенты | | | |
|--------------------------|-------------------|---------------|--------------------|---------------|
| | группа I (n = 56) | | группа II (n = 50) | |
| | до лечения | после лечения | до лечения | после лечения |
| Тревожность | 27 (48,2) | 3 (5,4)* | 28 (56,0) | 11 (22,0) |
| Субклиническая тревога | 18 (32,1) | 5 (10,0)* | 19 (38,0) | 6 (12,0)* |
| Выраженная тревога | 9 (16,1) | 0 | 8 (16,0) | 4 (8,0) |
| Субклиническая депрессия | 18 (32,1) | 2 (4,0)* | 15 (30,0) | 2 (4,0)* |
| Клиническая депрессия | 14 (25,0) | 1 (2,0)* | 11 (22,0) | 2 (4,0)* |

Примечание: * достоверность различий $p < 0,01$

Table 3

Dynamics of anxiety and depression in patients depending on the treatment regimen (Abs, %)

| Indicators | Patients | | | |
|------------------------|------------------|-----------------|-------------------|-----------------|
| | group I (n = 56) | | group II (n = 50) | |
| | before treatment | after treatment | before treatment | after treatment |
| Anxiety | 27 (48.2) | 3 (5.4)* | 28 (56.0) | 11 (22.0) |
| Subclinical anxiety | 18 (32.1) | 5 (10.0)* | 19 (38.0) | 6 (12.0)* |
| Expressed anxiety | 9 (16.1) | 0 | 8 (16.0) | 4 (8.0) |
| Subclinical depression | 18 (32.1) | 2 (4.0)* | 15 (30.0) | 2 (4.0)* |
| Clinical depression | 14 (25.0) | 1 (2.0)* | 11 (22.0) | 2 (4.0)* |

Note: * significance of differences $p < 0.01$

Таблица 4

Оценка эффективности лечения после по шкале CGI в зависимости от схемы терапии (абс., %)

| Группы | Значительное улучшение | Улучшение | Незначительное улучшение | Без эффекта | Ухудшение |
|--------------------|------------------------|-----------|--------------------------|-------------|-----------|
| Группа I (n = 56) | 15 (26,7) | 20 (35,7) | 16 (28,5) | 5 (9,1) | 0 |
| Группа II (n = 50) | 10 (20) | 15 (30) | 12 (24) | 12 (24) | 1 (2) |

Table 4

Evaluation of treatment effectiveness after CGI scale depending on the treatment regimen (abs., %)

| Groups | Significant improvement | Improvement | Minor improvement | No effect | Deterioration |
|-------------------|-------------------------|-------------|-------------------|-----------|---------------|
| Group I (n = 56) | 15 (26.7) | 20 (35.7) | 16 (28.5) | 5 (9.1) | 0 |
| Group II (n = 50) | 10 (20) | 15 (30) | 12 (24) | 12 (24) | 1 (2) |

не могут быть объяснены другой причиной. К ним относятся чувство хронической усталости, непереносимость привычной пищи, но чаще — нарушения психоневрологического характера: депрессивное и подавленное настроение, повышенная беспричинная тревожность, нарушения сна и др. Программа реабилитации пациентов с ПКС комплексная, направлена на быстрое и эффективное восстановление основных систем жизнедеятельности организма и психоэмоционального фона и может включать широкий диапазон мероприятий от амбулаторного до санаторно-курортного лечения. К мерам, входящим в реабилитационный курс, относится нейтрализация последствий воздействия возбудителей на организм, вызывающих дыхательную недостаточность, компенсация синдрома хронической усталости и повышение толерантности организма к физическим нагрузкам, восстановление психоэмоционального фона и др. [6].

Важнейшим механизмом обеспечения физиологического гомеостаза в нормальных условиях является существование про- и антиоксидантного равновесия. Нарушение же этого равновесия, характерное для ПКС, способствует образованию избыточного количества активных форм кислорода и сопровождается нарушением этого равновесия со смещением в сторону развития окислительного стресса, индуцирует деструкцию мембран клеток и развитие каскада патологических реакций [7]. Поэтому при лечении ПКС важным является применение препаратов, способных включиться в систему защиты от окислительного стресса, снижающих потребность тканей в кислороде, увеличивающих их устойчивость к гипоксии и обладающих антиоксидантным действием [8].

Для решения задач используется ряд методов: психологическая помощь, лечебная физкультура и массаж и медикаментозная терапия, включающая среди прочих препараты, обладающие антигипоксантами и антиоксидантным действием. К таким лекарственным средствам относится комплексный препарат цитофлавин (инозин + николитнамид + рибофлавин + янтарная кислота), обладающий противовоспалительным, антиоксидантным, антигипоксантами действием и восстанавливающий митохондриальное звено энергетического обмена клетки. Установлено, что препарат уменьшает продукцию свободных

радикалов, повышая функциональную активность ферментов антиоксидантной защиты и дыхательной цепи митохондрий, и способствует утилизации глюкозы и жирных кислот на клеточном уровне [9]. Указанные механизмы действия цитофлавина позволяют эффективно воздействовать на ключевые патофизиологические звенья полиорганной недостаточности при постковидном синдроме и, наряду с его хорошей переносимостью, делают целесообразным и патогенетически оправданным его использование у пациентов с ПКС.

Заключение

У пациентов с постковидным синдромом, получивших комплексную амбулаторную терапию, включавшую психотерапевтическую помощь, местную вакуумную терапию на область спины и ЛФК и медикаментозное лечение по двухступенчатой схеме, включение цитофлавина способствовало более выраженной положительной динамике клинических показателей («боли в груди» — 6 раз в I группе и 2,2 раза — в группе сравнения, «головные боли» — в 7 и 3 раза соответственно и «тахикардия» — в 5,2 и 3 раза соответственно ($p < 0,01$)).

Спирометрическое исследование выявило более выраженную положительную динамику показателей внешнего дыхания: более глубокое и замедленное дыхание, относительно высокие показатели резервов вентиляции, более удлиненное время при пробах Штанге и Генча.

На этом фоне отмечено снижение уровня тревоги и депрессии (по шкале HADS): частота регистрации атипичных депрессивных симптомов уменьшилась по показателю «тревожность» почти в 9 раз в основной и только в 2,5 раза в группе сравнения, по показателю «клиническая депрессия» — в 12,5 и 5,5 раз соответственно ($p < 0,01$). В результате большая часть (90,9%) пациентов, получивших в схеме терапии цитофлавин, признали лечение эффективным (по шкале CGI).

Полученные результаты наряду с хорошей переносимостью препарата позволяют рекомендовать его применение в амбулаторной комплексной терапии пациентов с постковидным синдромом.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. URL: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
2. Канорский С.Г. Постковидный синдром: распространенность и патогенез органических поражений, направления коррекции. Систематический обзор. *Кубанский научный медицинский вестник*. 021. Т.28. № 6. С. 90–116. [Kanorskiy S.G. post-Covid syndrome: prevalence and pathogenesis of organ damage, directions of correction. Systematic review *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. 2021;28 (6):90–116. (In Russ.).] <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-6-90-116>
3. Временные методические рекомендации «Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции» (COVID-19) М., 150 с. [Temporary methodological recommendations “Medical rehabilitation for new coronavirus infection” (COVID-19) М., 150 p. (In Russ.).]
4. 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. *Journal of Psychiatric Research*. 2020;129:98–102. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.06.022>
5. Хайбуллина Д.Х., Максимов Ю.Н. Астенический постковидный синдром. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2023. Т.123. №3. С.61–69. [Khaibullina DKh, Maksimov YN. Asthenic post-COVID syndrome. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2023;123 (3):61–69. (In Russ.).] <https://doi.org/10.17116/jnevro202312303161>
6. Ali Awan H, Najmuddin Diwan M, Aamir A, Ali M, Di Giannantonio M, Ullah I, Shoib S, De Berardis D. SARS-CoV-2 and the Brain: what do we know about the causality of ‘cognitive COVID? *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10 (15):34–41. <https://doi.org/10.3390/jcm10153441>
7. Арутюнов А.Г., Сеферович П., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Батюшин М.М., Болдина М.В., Кришташич Г., Мацуг Дж., Салухов В.В., Шимосава Т., Шустов В.В., Тарловская Е.И., Вртовец Б., Ваннер К., Айсанов З.Р., Арутюнов Г.П., Авдеев С.Н., Бабин А.П., Каттанео М., Чесникова А.И., Езов М.В., Камилова У.К., Козиолова Н.А., Лопатин Ю.М., Митьковская Н.П., Мораис Ж., Галстян Г.Р., Сарыбаев А.Ш., Сугралиев А.Б., Явелов И.С., Есяян А.М., Золотовская И.А., Жангелова Ш.Б., Зырянов С.К., Мельников Е.С., Башкинов Р.А., Шляхто Е.В. Реабилитация после COVID-19. Резолюция Международного совета экспертов Евразийской ассоциации терапевтов и Российского кардиологического общества. *Российский кардиологический журнал*. 2021. Т.26. №9. С.46–94 [Arutyunov A.G., Seferovich P., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Batyushin M.M., Boldina M.V., Krshdashich G., Matsut Dzh., Salukhov V.V., SHimosava T., SHustov V.V., Tarlovskaya E.I., Vrtovets B., Vanner K., Ajsanov Z.R., Arutyunov G.P., Avdeev S.N., Babin A.P., Kattaneo M., CHesnikova A.I., Ezhov M.V., Kamilova U.K., Koziolova N.A., Lopatin YU.M., Mit'kovskaya N.P., Morais ZH., Galstyan G.R., Sarybaev A.SH., Sugraliev A.B., Yavelov I.S., Esayan A.M., Zolotovskaya I.A., ZHangelova SH.B., Zyryanov S.K., Mel'nikov E.S., Bashkinov R.A., SHlyakhto E.V. Rehabilitation after COVID-19. Resolution of the International Council of Experts of the Eurasian Association of Therapists and the Russian Cardiology Society. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal*. 2021;26 (9):46–94. (In Russ.).] [doi:10.15829/1560-4071-2021-4694](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4694)
8. Jha NK, Ojha S, Jha SK, Dureja H, Singh SK, Shukla SD, Chellappan DK, Gupta G, Bhardwaj S, Kumar N, Jeyaraman M, Jain R, Muthu S, Kar R, Kumar D, Goswami VK, Ruokolainen J, Kesari KK, Singh SK, Dua K. Evidence of Coronavirus (CoV) Pathogenesis and Emerging Pathogen SARS-CoV-2 in the Nervous System: A Review on Neurological Impairments and Manifestations. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2021;19:1–18. <https://doi.org/10.1007/s12031-020-01767-6>
9. Abebe EC, Ayele TM, Muche ZT, Dejenie TA Neuropilin 1: a novel entry factor for SARS-CoV-2 Infection and a Potential Therapeutic Target. *Biologics*. 2021;15:143–152. <https://doi.org/10.2147/BTT.S307352>
10. Максимова М.Ю. Комбинированное действие янтарной кислоты, рибоксина, никотинамида, рибофлавина при лечении хронической ишемии головного мозга. *Медицинский совет* 2022.Т. 6. №21. С.20–26. [Maksimova M. YU. Combined effect of succinic acid, riboxin, nicotinamide, riboflavin in the treatment of chronic cerebral ischemia. *Meditsinskiy sovet* 2022;16 (21):20–26. (In Russ.).] <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-20-26>

Поступила 07.01.2025

Принята к печати 17.01.2025